

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

## contenido

### artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Javier Soto, Javier Rejas, Miguel Ruiz y Antonio Pardo, titulado [Estudios de calidad de vida relacionada con la salud incluidos en ensayos clínicos: valoración de su calidad metodológica mediante una lista-guía](#).

### revisiones bibliográficas

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

### noticias

[Cambios en el organigrama de ICB Digital](#).

### 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 60 - enero de 2010



Investigación clínica y bioética

## Estudios de calidad de vida relacionada con la salud incluidos en ensayos clínicos: valoración de su calidad metodológica mediante de una lista-guía

### Health-related quality of life studies in clinical trials: Assessment of their methodological quality through a check-list

Javier Soto<sup>a,\*</sup>, Javier Rejas<sup>a</sup>, Miguel Ruiz<sup>b</sup> y Antonio Pardo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Unidad Médica, Pfizer España, Alcobendas, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Metodología, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma, Madrid, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2009

Aceptado el 24 de abril de 2009

On-line el 21 de junio de 2009

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) agrupa tanto a los elementos que forman parte del individuo como a aquéllos externos que interaccionan con él y pueden llegar a cambiar su estado de salud y, por tanto, es un parámetro multidimensional<sup>1</sup>. La evaluación de la CVRS significa ir más allá de la mera recopilación y gradación de la presencia y gravedad de los síntomas de la enfermedad evaluada o de los efectos adversos causados por el tratamiento administrado, y significa investigar cómo el paciente percibe y experimenta la propia enfermedad y el tratamiento administrado a diario y cómo afectan en el desarrollo de su vida habitual<sup>2</sup>.

En los últimos años, se ha incluido la evaluación de la CVRS en los protocolos de ensayo clínico controlado (ECC) cada vez con más asiduidad, en un intento por valorar una nueva dimensión de la eficacia, aquella que se relaciona con las percepciones de los propios pacientes<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, y a pesar de un crecimiento en el número de ECC que incluyen una evaluación de CVRS en su protocolo, la calidad metodológica con la que se realizan no es la más idónea en muchos aspectos, especialmente en la parte del protocolo destinado a la planificación del estudio de CVRS, la recolección de los datos y el análisis e interpretación de los resultados<sup>5,6</sup>.

Por este motivo, y dado que en España cada vez se diseñan más ECC que incorporan estudios de CVRS, y que este parámetro va a tenerse en cuenta cada vez más en la toma de decisiones en política de medicamentos, el objetivo de este trabajo es poner a disposición de los diferentes estamentos que tienen que valorar la idoneidad y calidad metodológica de los ECC unas guías y

recomendaciones que les ayuden en esta tarea, a través de la creación de una lista-guía que pueda aplicarse fácilmente.

#### Puntos clave a la hora de evaluar un estudio de calidad de vida relacionada con la salud incluido en un ensayo clínico controlado

Los ECC son la metodología en la que se basan los datos que van a servir para el registro de un nuevo medicamento y para obtener una nueva indicación de un fármaco ya comercializado. Si se quiere incluir información de mejoría de CVRS dentro de la ficha técnica será necesario incorporar un estudio de CVRS en el ECC. Con el fin de que los resultados que se obtengan sean válidos, fiables y aplicables será necesario efectuarlos con la mejor metodología y el máximo rigor científico.

En este trabajo se propone una lista-guía que sirva de hilo conductor a la hora de evaluar un estudio de CVRS incorporado a un protocolo de ECC (tabla 1), y que valore los aspectos críticos que se detallan a continuación.

#### Objetivo y fundamento del estudio de calidad de vida relacionada con la salud

Es necesario definir de manera clara cuál es el objetivo y la finalidad del estudio de CVRS y explicitar lo que se va a medir en el estudio de CVRS y qué dimensiones van a evaluarse. Finalmente, será necesario formular una hipótesis para demostrar con el estudio desde el punto de vista de la CVRS.

Con el fin de que todos los participantes en el ECC tengan claro el objetivo y propósito del estudio de CVRS y conozcan cómo se va

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javier.soto.alvarez@pfizer.com](mailto:javier.soto.alvarez@pfizer.com) (J. Soto).

**Tabla 1**

Lista-guía para evaluar un estudio de calidad de vida relacionada con la salud incorporado en un ensayo clínico

**Definición y justificación de la inclusión de CVRS**

- ¿Hay una base racional y se especifica cuál es el objetivo y la hipótesis que se va a demostrar con el estudio de CVRS?
- ¿Hay un apartado del protocolo del ECC en el que se explican claramente todos los detalles y recomendaciones para su realización y el criterio de valoración del estudio?
- ¿Se aporta la diferencia en puntuaciones o el tamaño del efecto que se pretende obtener en el estudio?

**Selección del instrumento para medir la CVRS**

- ¿Se aportan las razones para haber elegido el(los) instrumento(s) utilizado(s) para valorar la CVRS?
- ¿Incluye el instrumento elegido todas las dimensiones importantes a medir, acorde a la población y enfermedad diana?
- ¿Se especifican las propiedades psicométricas (factibilidad, fiabilidad, validez, sensibilidad al cambio) del instrumento?
- ¿Se ha validado y adaptado el instrumento a la cultura y lengua del país donde se va a efectuar el ECC?
- En estudios multinacionales ¿hay versiones adaptadas para todos los idiomas de los países participantes?
- ¿Se describe el baremo normativo del instrumento?

**Diseño del estudio de CVRS**

- ¿Van a participar en el estudio de CVRS todos los pacientes y centros participantes en el ECC o sólo una muestra?
- ¿Se incluye en la hoja de consentimiento informado de los pacientes la explicación de por qué se va a medir la CVRS?
- ¿En el protocolo se dan instrucciones a los investigadores y demás personal del estudio para prevenir la aparición de datos perdidos?
- ¿Se efectúa una predeterminación del tamaño muestral necesario para conseguir el objetivo definido?
- ¿Se especifican en el protocolo las pruebas estadísticas que se van a emplear para analizar los resultados?

**Realización del estudio de CVRS**

- ¿Se especifican los métodos de recogida de la información de CVRS: los que autoadministran los pacientes o los que administran los entrevistadores?
- ¿Se fomenta el buen cumplimiento de los cuestionarios por parte de los pacientes?
- ¿Se refleja claramente en el protocolo el esquema de valoración de la CVRS durante el desarrollo del ECC, incluidos la frecuencia y el momento de las mediciones?

**Análisis e interpretación de los resultados**

- ¿Se detallan las características de los pacientes incluidos en el estudio de CVRS? ¿Cuántos fueron elegibles de todos los evaluados? ¿Cuántos se han incluido en el análisis final?
- ¿Cuántos pacientes se siguieron acorde al protocolo del estudio? ¿Cuántos presentan datos perdidos?
- ¿Se especifican los criterios seguidos para corregir, convertir o transformar (reescalamiento) las puntuaciones observadas en las respuestas al cuestionario en una métrica distinta a la original?
- ¿Se notifica la distribución de la puntuación de las diversas dimensiones, conjuntamente con la diferencia de puntuaciones alcanzada entre los grupos en estudio y su intervalo de confianza?
- ¿Se especifica en el protocolo cómo se van a manejar los datos perdidos?
- ¿Se han empleado las pruebas estadísticas adecuadas para su correcto análisis, acorde a la distribución de los datos?
- ¿Se aportan datos de la magnitud del efecto en CVRS de los grupos en estudio?
- ¿Se notifica la diferencia mínimamente importante de los instrumentos empleados para poder interpretar la relevancia clínica de los resultados obtenidos?
- ¿Se proporciona el NNT del estudio para obtener un cambio clínicamente relevante?

**Discusión y conclusiones**

- ¿Se discute la posibilidad de generalizar los resultados y se comparan con los hallados en otros estudios?
- ¿Se discute sobre la diferencia encontrada, la relevancia clínica de los hallazgos, las limitaciones del estudio y las conclusiones de éste?
- ¿Se ha elaborado un *dossier* con todas las pruebas halladas para presentarlo a las agencias evaluadoras?

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECC: ensayo clínico controlado; NNT: *number needed to treat* 'número de pacientes que es necesario tratar'.

a desarrollar en el tiempo, será totalmente necesario que dentro del protocolo del ECC haya una parte específica destinada a explicar de manera pormenorizada las características del estudio de CVRS, donde se aporte información sobre el tamaño del efecto que se va a considerar como clínicamente relevante entre los grupos en evaluación<sup>7</sup>.

**Selección y justificación del instrumento que se va a emplear para medir la calidad de vida relacionada con la salud**

La selección del instrumento que se va a emplear deberá basarse en la hipótesis que se va a demostrar en el estudio de CVRS, y siempre será necesario comprobar que el instrumento elegido contiene aquellas dimensiones que necesitan medirse para evaluar la enfermedad diana. Además, habrá que cerciorarse de que éste se adapte y valide convenientemente (si se ha desarrollado en otra lengua y cultura), que presente una propiedades psicométricas adecuadas, que posea una suficiente sensibilidad a los cambios y que sea interpretable<sup>8,9</sup>.

**Selección del instrumento**

A la hora de decidir qué instrumento emplear, se puede elegir entre instrumentos genéricos (índices de salud, perfiles de salud y las medidas de utilidad o preferencia) y los cuestionarios específicos, cada uno con sus ventajas e inconvenientes.

Los instrumentos genéricos miden diferentes dimensiones de la CVRS (función física, función cognitiva, función social, función psicológica, bienestar general, etc.) y se pueden utilizar en todo tipo de enfermedades y pacientes, por lo que van a permitir la comparación entre diferentes enfermedades. Sin embargo, este tipo de instrumentos es poco sensible a la hora de detectar pequeños cambios en la puntuación de CVRS<sup>10</sup>.

Los instrumentos específicos evalúan menos dimensiones, pero las dimensiones que valoran son muy importantes para la enfermedad diana y, por tanto, presentan una mayor sensibilidad al cambio que los genéricos y pueden detectar pequeñas modificaciones en las puntuaciones de la CVRS sucedidas durante el estudio<sup>11</sup>.

En general y, siempre que se pueda, la recomendación sería incluir ambos tipos de cuestionarios: uno genérico y uno

específico, ya que de esta manera se dispondrá de información complementaria sobre diferentes dimensiones de la CVRS<sup>12</sup>.

#### Justificación del instrumento que se va a usar.

##### Propiedades psicométricas

Una vez decidido el(los) instrumento(s) que se va(n) a emplear en el estudio, es necesario aportar información sobre el proceso de desarrollo del instrumento, como los métodos empleados para identificar las dimensiones, la generación de ítems, los procedimientos de reducción de ítems y la forma de puntuación final del instrumento.

Si el instrumento que se va a emplear no estuviese validado y adaptado en el país en el que se va a realizar el ECC es necesario efectuar su validación y adaptación cultural antes de empezarlo. Aunque es posible encontrar ECC donde simplemente se ha efectuado una traducción del instrumento a la lengua del país receptor, esta práctica es un gran error metodológico, ya que puede conducir a obtener resultados muy poco válidos y fiables<sup>13</sup>.

Para su realización será necesario efectuar una rigurosa validación lingüística (lo que lleva una traducción-retrotraducción por parte de personas bilingües, una evaluación por parte de un grupo de expertos y una prueba piloto con el cuestionario final en un grupo de pacientes), una validación psicométrica y una adaptación a la cultura de cada país participante en el ECC. De esta manera, el instrumento tendrá un baremo normativo propio en cada país, ya que sería totalmente erróneo aplicar el baremo de un país a otro sin más<sup>14</sup>.

A continuación, es necesario comprobar que presente unas adecuadas propiedades psicométricas, como factibilidad (el instrumento es administrable), fiabilidad (mide sin error el concepto que tiene que medir), validez (el grado con el que el instrumento es capaz de medir el concepto para el que se ha desarrollado) y sensibilidad al cambio (capacidad de un instrumento para detectar cambios en el tiempo en un grupo).

- 1) La *factibilidad* (o practicabilidad) es un conjunto de aspectos que permiten valorar si un instrumento de medida de CVRS es administrable a los individuos, y valora el tiempo (carga) de administración, la necesidad de supervisión y la proporción de preguntas o ítems no respondidos (pertinencia y comprensibilidad de la formulación de los ítems)<sup>19</sup>.
- 2) La *fiabilidad* se demuestra a través de 2 pruebas: a) consistencia interna u homogeneidad del cuestionario, que se valora mediante el coeficiente alfa de Cronbach (aceptable por encima de 0,70 para comparación de grupos y de 0,90 a 0,95 para comparaciones individuales)<sup>15</sup>, y b) estabilidad o prueba de reproducibilidad test-retest (relación entre las puntuaciones obtenidas por la misma persona en 2 ocasiones separadas en el tiempo), que se evalúa mediante el coeficiente de correlación intraclase o el coeficiente kappa para números ordinales (aceptable un valor por encima de 0,70 para comparaciones de grupos y de 0,90 a 0,95 para las comparaciones individuales)<sup>16</sup>, y, cuando un entrevistador administra el instrumento, a través de la fiabilidad interentrevistadores (esta correlación se considera aceptable por encima de 0,80)<sup>17</sup>.
- 3) La *validez* es una estimación de la capacidad del cuestionario para medir el concepto que tiene que medir. Para su evaluación, usualmente se valoran 3 tipos de validez<sup>18</sup>:
  - a) Validez de contenido: consiste en determinar si el instrumento abarca todas las dimensiones de la enfermedad que se quiere evaluar y contiene preguntas representativas de todas las dimensiones necesarias para medir el concepto de enfermedad, una vez que se ha consultado a pacientes y clínicos expertos (a través de *focus groups*) y de la revisión exhaustiva de la literatura médica existente.

- b) Validez de criterio: el nuevo instrumento se compara con alguna otra medida de la variable que se considera como el patrón de referencia, que puede ser un criterio externo (como marcadores biológicos) u otro cuestionario ya existente que mida un concepto semejante. Cuando estas correlaciones se establecen en el mismo momento temporal, se habla de validez concurrente. Se recomienda que el valor del coeficiente de correlación se encuentre entre 0,4 y 0,7.

Hay otro tipo de validez, la predictiva (que se refiere a otro aspecto de la validez de criterio), que explora si la medición de la CVRS permite predecir la evolución de la enfermedad en el futuro (predecir morbilidad o consumo de recursos)<sup>19</sup>.

- c) Validez de concepto: explora las relaciones que debe haber entre una medida (puntuaciones del instrumento) y las características de un paciente o grupo de pacientes, y representa el grado en que una medida particular se relaciona con otras, en la línea de las hipótesis teóricas que definen el fenómeno o concepto que se quiere medir. Hay 2 aspectos importantes de esta validez: a) concepto de validez divergente o discriminante (las mediciones del instrumento no correlacionan, o correlacionan poco, con otros conceptos que se sabe que son distintos del planteado o con criterios clínicos a los que se sabe que no afecta), y 2) concepto de validez convergente (las puntuaciones del instrumento se correlacionan con criterios clínicos preestablecidos). Para su valoración se utiliza una matriz de correlaciones entre dimensiones e ítems de diferentes medidas y el análisis factorial de los ítems que conforman el cuestionario.
- 4) La *sensibilidad al cambio* se corresponde con la capacidad del instrumento para detectar cambios en la CVRS debidos a una intervención de conocida eficacia en estudios longitudinales<sup>20</sup>.

#### Diseño del estudio de calidad de vida relacionada con la salud

En general, el estudio de CVRS comparte el diseño del ECC; se realiza en su seno sin requerir modificaciones específicas importantes, salvo las que se comentarán más adelante.

Si la técnica del doble ciego no fuera posible (p. ej. si interviene un entrevistador para rellenar el cuestionario), el protocolo deberá reflejar que el entrevistador será ciego en relación con el tratamiento que reciben los pacientes. Si el cuestionario es autoadministrado (lo más recomendable), los investigadores principales u otras personas participantes (investigadores secundarios, enfermeras, etc.) no deben influir en el paciente a la hora de rellenar el cuestionario<sup>21</sup>.

Todos los centros y pacientes que van a intervenir en el ECC deberían participar en el estudio de CVRS, con el fin de evitar sesgos en la inclusión de los pacientes y en la interpretación de los resultados. Sin embargo, en muchas ocasiones va a haber pacientes que no pueden leer ni escribir o que son incapaces de entender la manera de completar los cuestionarios y, por tanto, no van a poder participar. En estos casos, siempre será necesario verificar que no haya diferencias importantes en comorbilidades, estadio de la enfermedad y factores pronóstico entre esta muestra y el global de los pacientes que, finalmente, sí realizarán el estudio de CVRS, con el fin de poder inferir los resultados a toda la población que ha participado en el ECC.

De acuerdo con la legislación española sobre la realización de un ECC, siempre debe recogerse el consentimiento informado de los participantes, por lo que es necesario incorporar alguna explicación sobre el estudio de CVRS incluida en el ECC en la hoja de información que se administra a todos los pacientes.

Con el fin de no tener al final del estudio pacientes que no hayan rellenado los cuestionarios correctamente, y todas las veces fijadas en el protocolo (datos perdidos), será esencial explicar a los participantes (pacientes e investigadores) la necesidad de rellenar debidamente y en el momento oportuno todos los cuestionarios. La mejor manera de manejar los datos perdidos es evitar su aparición, para lo que es deseable seguir las siguientes recomendaciones<sup>22</sup>:

- emplear instrumentos cortos, comprensibles y pertinentes;
- explicar detenidamente a los pacientes el objetivo y la finalidad del estudio de CVRS;
- asegurar que los pacientes que abandonen prematuramente el ECC completen el cuestionario en el momento del abandono, y
- no realizar mediciones injustificadas de la CVRS durante el ECC.

En el protocolo del ECC deberá estar descrito el cálculo del tamaño muestral necesario para poder mostrar ventajas en CVRS de una alternativa sobre otra, si realmente existiesen, lo que garantizará que el estudio tenga suficiente poder estadístico para evitar la aparición de falsos negativos.

Para efectuar el cálculo del tamaño muestral se necesita fijar de antemano la diferencia en las puntuaciones de las dimensiones que se va a considerar como clínicamente relevante, o a qué tamaño del efecto se va a considerar como clínicamente importante entre los grupos en evaluación, siempre razonando la elección. Además, el cálculo del tamaño muestral depende también del error tipo I ( $\alpha$ ), del error tipo II ( $\beta$ ) y de la variancia de las puntuaciones de las dimensiones de la CVRS<sup>23</sup>. Por otra parte, siempre será necesario aportar el poder estadístico que tendrá el estudio sobre la base de esos cálculos<sup>24</sup>.

En otro orden de cosas, siempre deberían especificarse las pruebas estadísticas que se van a efectuar para analizar los datos de CVRS. Solamente deben incluirse aquellas variables elegidas a priori como principales en el protocolo y describirse el valor de la  $p$  y el intervalo de confianza de las diferencias encontradas entre los tratamientos en estudio.

De igual manera, la metodología y las pruebas estadísticas que se van a emplear para manejar los datos perdidos deberán estar claramente descritas en el protocolo y siempre será necesario también indicar si el análisis se va a efectuar por «intención de tratar»<sup>25</sup>.

#### *Realización del estudio de calidad de vida relacionada con la salud*

##### *Administración del cuestionario*

Dado que la CVRS es una variable totalmente subjetiva, su evaluación debería efectuarse, primordialmente, mediante el empleo de cuestionarios de autoadministración que el paciente cumplimenta por sí mismo, manteniendo la confidencialidad al máximo. La administración por allegado o Proxy es otra posibilidad, no exenta de sesgo de interpretación, que debe dejarse para aquellos casos en los que los pacientes presenten dificultades para cumplimentar cuestionarios: niños, pacientes con función cognitiva deteriorada, etc<sup>26</sup>.

La administración remota, por correo, teléfono o asistida por ordenador debería quedar relegada a situaciones especiales o para los casos de abandono del estudio e imposibilidad de retorno del paciente al centro del investigador.

A la hora de rellenar los cuestionarios por parte de los pacientes, será necesario disponer de un sitio tranquilo con el fin de asegurar su privacidad y confidencialidad, y éstos deberían rellenar los cuestionarios solos, sin la presencia de familiares o personal investigador, aunque siempre es deseable que alguna persona que participa en el estudio (especialmente el personal de

enfermería) esté disponible, por si apareciesen dudas sobre alguna pregunta del cuestionario o no se entendiese bien su significado<sup>27</sup>.

Por otra parte, siempre debería preferirse que los pacientes completen los cuestionarios antes de la exploración física u otras pruebas que tengan que realizarse y antes de que el investigador los vea, ya que de esta manera se evitan posibles interferencias e influencias en la contestación de los cuestionarios por parte de los pacientes.

##### *Frecuencia de la medición de la calidad de vida relacionada con la salud*

En el protocolo debe estar bien descrito el momento en el que va a recogerse información sobre la CVRS durante el tiempo que dure el seguimiento del ECC. El número preciso de veces en las que habrá que medir la CVRS va a depender de la enfermedad diana (aguda o crónica) y su gravedad, del riesgo de que los pacientes abandonen el estudio, del tiempo que se espera para que aparezca la respuesta a los tratamientos administrados, de la duración del ECC y de lo extenso que sea el instrumento que se va a rellenar. En la mayoría de los ECC se suele efectuar una medición de la CVRS antes de empezar el ECC (medición basal) y luego se deben incluir mediciones en los momentos en los que se prevea que van a ocurrir los cambios en la evolución de la enfermedad o el tratamiento. Si se realizan evaluaciones de la CVRS con demasiada frecuencia, se incrementará el número de datos perdidos y se aumentará el error tipo I debido a la realización de múltiples pruebas estadísticas, además de sobrecargar innecesariamente a pacientes y administradores. Sin embargo, una cuantificación de la CVRS demasiado espaciada en el tiempo o no efectuada al final del ECC podría poner en peligro la validez y relevancia de las conclusiones del estudio de CVRS<sup>28</sup>.

##### *Análisis e interpretación de los resultados del estudio de calidad de vida relacionada con la salud*

Debe evaluarse a todos los participantes en el estudio de CVRS, y en cada grupo de tratamiento del ECC se debe recoger la siguiente información<sup>29</sup>:

- número de pacientes aleatorizados e incluidos;
- proporción de pacientes excluidos (incluidas las causas);
- número de pacientes con datos perdidos;
- relación de pacientes seguidos adecuadamente, que completaron el protocolo, y
- proporción de pacientes que abandonaron o se retiraron antes de finalizar el estudio.

Además, es necesario detallar los datos demográficos, clínicos y de CVRS de cada grupo de tratamiento en el momento basal, antes de haber recibido el tratamiento, y emplear datos descriptivos (media, mediana y desviación típica para variables continuas, y frecuencia y porcentaje para variables categóricas). Se debe notificar el número de sujetos que se incluyen en el análisis final en cada grupo de estudio y especificar si el análisis se va a efectuar por «intención de tratar» o por protocolo.

##### *Corrección y manejo de los datos de calidad de vida relacionada con la salud*

Antes de proceder al análisis e interpretación de los resultados de CVRS es necesario realizar la corrección de las respuestas de los pacientes en los cuestionarios de CVRS. Esto incluye valorar si es evaluable cada cuestionario cumplimentado de acuerdo con las instrucciones y recomendaciones de los autores. Incluye, además, el manejo de los ítems ausentes, puntuación del instrumento y posibles conversiones o transformaciones de las respuestas que

dan los sujetos en una métrica que facilite el análisis y la interpretación (reescalamiento).

A la hora de analizar e interpretar los resultados del estudio de CVRS, la existencia de datos perdidos (datos que faltan en alguna dimensión de un cuestionario o cuestionarios enteros que no se han rellenado) es un problema grave, ya que esto produce una disminución importante del poder estadístico del estudio y merma su representatividad, validez externa y capacidad de extrapolación de los resultados a la población objetivo del estudio, lo que dificultará la interpretación de los resultados.

Cuando la proporción de datos perdidos es pequeña (<5%), el potencial impacto en el poder del estudio o en generar sesgos es muy bajo. Si ésta se sitúa entre el 10 y el 20%, el impacto dependerá del tipo de estudio, y habrá unos estudios en los que éste será alto y otros en los que no. Cuando esta proporción se encuentra alrededor del 30%, las conclusiones del estudio deberán ser muy conservadoras<sup>30</sup>.

Dependiendo de si la razón de la pérdida está en relación o no con la CVRS del paciente, se pueden considerar 3 mecanismos de pérdida de datos.

- 1) Si la probabilidad de datos perdidos solamente depende de las puntuaciones de las mediciones más recientes de la CVRS, y éstos se distribuyen igualmente entre todas las dimensiones del cuestionario, o los cuestionarios que faltan se asignan igualmente entre los grupos en estudio, se considera que son datos perdidos al azar (*missing at random*).
- 2) Se consideran datos perdidos no ignorables o no debidos al azar (*missing not at random*), cuando las causas que originan la ausencia de datos se relacionan con variables incluidas en el estudio y están relacionadas claramente con la CVRS del paciente. Se dan con más frecuencia cuando los pacientes experimentan efectos adversos, se produce una progresión de la enfermedad o fallecen, así como cuando se produce una mejoría importante en la sintomatología de los pacientes.
- 3) Si las causas de que se hayan producido datos perdidos son completamente ajenas a las puntuaciones de la CVRS de los pacientes, enfermedad de base u otros factores asociados (p. ej. si la enfermera o el investigador olvidan pedir al paciente que rellene el cuestionario, o si el paciente se cambia de lugar de residencia), se considera que son datos perdidos completamente al azar (*missing completely at random*).

A la hora de realizar la imputación de los datos perdidos se pueden emplear diferentes métodos<sup>31,32</sup>.

- 1) Método de sustitución por el valor medio, bien del grupo, bien del paciente o bien de pacientes emparejados o similares.
- 2) Métodos de sustitución puntual de datos ausentes: a) imputación *hot deck* (sustitución del valor perdido por un valor elegido al azar de entre los existentes); b) paciente emparejado; c) arrastre de la última observación disponible (LOCF [*last observation carried forward*]); d) arrastre de la peor observación disponible (*worst observation carried forward*), en el que se sustituyen los valores ausentes por un valor puntual extraído de observaciones del mismo paciente o de otros pacientes existentes en la base de datos. Aunque la técnica de LOCF es muy utilizada para imputar datos ausentes en ECC, en los estudios de CVRS no es aconsejable su uso y se recomienda emplear los métodos *hot deck* y de pacientes emparejados.
- 3) Métodos basados en modelos de regresión o modelos de efectos fijos, en los que la imputación se realiza a partir de otras variables de la base de datos existente.

#### Análisis de los datos de calidad de vida relacionada con la salud

Si sólo se va a medir la CVRS en el momento basal y al finalizar el estudio (o sea, sólo 2 mediciones) en un mismo grupo de pacientes, se puede utilizar el test de la t de Student para datos emparejados o relacionados; en el caso en que se sospeche que los datos no van a seguir un patrón de normalidad, se puede usar el test de Wilcoxon. Cuando se quiera comparar entre 2 o más grupos el impacto de una intervención médica en la CVRS, se utilizará el análisis de la covarianza (ANCOVA), que permite controlar el efecto de posibles factores de confusión en los resultados de CVRS.

Cuando haya varias mediciones de la CVRS durante el ECC, lo más común es emplear análisis univariantes mediante la utilización de un análisis de la variancia (ANOVA) factorial mixto que incluya un factor de comparación intergrupo y un factor de comparación intragrupo; si los grupos en comparación son pequeños, hay una clara asimetría entre los grupos o se sospecha que pueden seguir una distribución no simétrica, se debe emplear la prueba de Friedman. También se puede emplear un análisis multivariante de la variancia (MANOVA), sobre todo si la proporción de pacientes con datos perdidos no es muy elevada. Cuando hay numerosos datos perdidos y se desea comparar medidas repetidas, se pueden utilizar modelos lineales de efectos mixtos de análisis de la variancia.

Los resultados deberán incluir el efecto estimado en cada grupo de tratamiento, medido como el cambio en la puntuación de las dimensiones de CVRS intragrupos e intergrupos durante las sucesivas mediciones de CVRS en el tiempo que dura el ECC o la diferencia de puntuación entre la visita basal y la visita final (junto con el valor de significación estadística) y datos de su precisión (error estándar, desviación típica o intervalos de confianza del 95%). Es recomendable notificar los resultados de todas las comparaciones efectuadas y no sólo de aquéllas en las que se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa<sup>33</sup>.

#### Interpretación de los resultados de calidad de vida relacionada con la salud

Una vez que se haya demostrado una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones de las distintas dimensiones en los grupos en estudio, el siguiente paso será evaluar si esta diferencia es clínicamente relevante o no, dependiendo de si se sitúa por encima o no de la diferencia mínimamente importante (DMI). La existencia de una diferencia estadísticamente significativa no indica que la diferencia hallada en las puntuaciones de CVRS entre los grupos en evaluación sea clínicamente relevante o no (aunque es frecuente asociarla en publicaciones e informes de ECC), sino que indica si hay que rechazar o no la hipótesis nula del estudio, mientras que conocer la relevancia clínica va a indicar si la hipótesis nula fijada es correcta o no.

Para conocer la DMI hay 2 diferentes aproximaciones: a) aproximación basada en datos internos, que se basa en la distribución de los cambios, se deriva de la lógica estadística y se denomina tamaño del efecto; b) aproximación fundamentada en datos externos, que se asienta en el contenido de los cambios y se obtiene de su comparación con las modificaciones de otras variables, bien comunicadas por el propio paciente (estado de salud, satisfacción, nivel de bienestar, etc.) o bien variables clínicas externas<sup>34</sup>.

El tamaño del efecto (*effect size*), que compara la diferencia de la puntuación media pretratamiento y postratamiento de una dimensión o un instrumento (si se resume en un índice de salud) con la variabilidad de sus puntuaciones pretratamiento, es un parámetro útil para poder comparar puntuaciones en diferentes estudios, decidir la importancia del efecto de un tratamiento dentro de un estudio de CVRS o comparar distintos cuestionarios

entre sí. Se acepta que un valor de 0,2 representa un tamaño de efecto pequeño, un valor de 0,5 representa un tamaño de efecto moderado y un valor igual o mayor a 0,8 representa un tamaño de efecto elevado<sup>35</sup>.

Hay autores que critican este parámetro, ya que su valor depende del tamaño muestral del estudio y, sobre todo, de la variabilidad de la población incluida (pequeñas diferencias numéricas con baja variancia y una muestra amplia producen un elevado tamaño del efecto)<sup>36</sup>.

Una alternativa plausible sería el empleo del error estándar de medida de la CVRS, ya que se ha visto que puede definir la relevancia clínica debido a que un cambio en este parámetro se correspondería bastante bien con la percepción del cambio por parte del propio paciente. El error estándar de medida se define como la variabilidad entre la puntuación individual observada y la verdadera puntuación, y se obtiene multiplicando la desviación típica de la puntuación basal por la raíz cuadrada de uno menos la fiabilidad de la escala de medición de la CVRS<sup>37</sup>.

La aproximación basada en el contenido de los cambios, también denominada basada en anclajes (*anchor-based methods*), examina la relación entre la puntuación del instrumento empleado y diferentes medidas independientes o anclajes, y va a requerir de la implicación directa del paciente y del uso de una valoración global de cambio que permita calcular el estado ancla.

Va a haber 2 tipos diferentes de metodologías en esta aproximación: a) aquella focalizada en la población, en la que se necesita varios tipos de anclajes y en la que al final se va a obtener la relación entre la medida de la CVRS en evaluación y los múltiples anclajes elegidos, y b) aquella orientada en el individuo, en la que sólo se va a necesitar un anclaje y en la que al final se va a obtener un valor umbral que representa la DMI o diferencia clínicamente relevante (cambio mínimo que un paciente es capaz de reconocer en su estado de salud)<sup>38</sup>.

Una de las maneras más útiles para presentar la magnitud del efecto, de interpretación fácil e intuitiva, es facilitar el NNT (*number needed to treat* 'número de pacientes que es necesario tratar'). El NNT se obtiene del recíproco de la reducción del riesgo absoluto y en la práctica significa el número de pacientes a los que tiene que tratarse durante un período de tiempo definido para que un paciente incremente su puntuación en CVRS en una magnitud superior a la DMI o al tamaño del efecto<sup>39</sup>. Así, si en un ECC se hubiese encontrado una diferencia de 0,25 por encima de la DMI entre las puntuaciones de una dimensión en los grupos comparados (o entre las puntuaciones globales de un cuestionario), el NNT sería de 4, o sea que sería necesario tratar a 4 pacientes para que uno mostrase una mejoría en la CVRS superior a la DMI definida. Este parámetro cada día se emplea más a la hora de notificar los resultados de un estudio de CVRS incorporado en un ECC<sup>40</sup>.

#### Discusión de los resultados y conclusiones

Siempre es necesario discutir si se pueden generalizar los resultados encontrados en el estudio de CVRS y si es posible extrapolarlos a toda la población. Además, deberían compararse los resultados encontrados con los resultados hallados en otros estudios y ver las semejanzas y las divergencias.

Aunque no hay directrices claras al respecto, para poder decir que un tratamiento produce una mejoría en la CVRS respecto a otro sería necesario que al menos en 2 o 3 de las dimensiones principales de un cuestionario genérico (p. ej. función física, función fisiológica y función social) se hubieran obtenido diferencias estadísticamente significativas o bien que en un instrumento específico se hubiera detectado una diferencia significativa y relevante entre los grupos en estudio, en

una dimensión fundamental para la enfermedad diana (p. ej. dolor).

Cuando se encuentre una diferencia estadísticamente significativa en sólo una o 2 dimensiones del cuestionario de CVRS (y éste tenga varias dimensiones) no se puede concluir que hay diferencias relevantes en CVRS entre los grupos en estudio. En este caso, lo único que puede concluirse es que un tratamiento presenta una diferencia significativa frente al otro en una o 2 dimensiones del cuestionario, pero no globalmente, y es difícil de interpretar y de graduar en cuanto a su posible relevancia clínica.

Aunque no hay ningún tipo de consenso ni directrices en este sentido, a la hora de evaluar si la diferencia encontrada es clínicamente relevante habría que fijarse especialmente en 3 variables, y es recomendable que presenten unos valores determinados: el tamaño del efecto (que debería estar por encima de 0,5), el NNT (que debería ser menor de 10) y el coste derivado de obtener cada unidad de incremento en CVRS (que debería tener un valor que fuese lógico y razonable)<sup>41</sup>.

Si no se encuentran diferencias significativas en ninguna dimensión entre los tratamientos en estudio, es posible que no se haya elegido bien a los pacientes participantes (que no estén demasiado enfermos), que el instrumento escogido para medir la CVRS no presente la suficiente fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio, que el tamaño muestral no sea el adecuado (bajo poder estadístico del estudio) o que realmente el tratamiento en estudio no produzca mejoría en la CVRS cuando se compara con el comparador.

Antes de expresar las conclusiones del estudio, siempre debería haber una pequeña parte destinada a discutir posibles limitaciones de éste. Los autores deberían ser lo suficientemente honestos como para discutir, abiertamente y desde su punto de vista, estas posibles restricciones y sus posibles causas.

Finalmente, las conclusiones extraídas del estudio deben ser coherentes con los resultados y, dentro de lo posible, deben proponerse nuevas líneas de trabajo para el futuro, en aras de esclarecer puntos que no hayan quedado suficientemente claros.

Teniendo en cuenta que los datos de CVRS cada vez van a tener un mayor peso a la hora de medir y evaluar la utilidad terapéutica y social de los nuevos medicamentos, es deseable que se elabore un *dossier* de valor humanístico, donde se recopilen todas las pruebas de CVRS, de tal manera que cualquier evaluador pueda revisar los datos de CVRS de manera objetiva<sup>42</sup>.

#### Conclusiones

En el siglo XXI, el paciente va a ser el actor emergente más importante y con mayor poder de decisión en todos los sistemas sanitarios y, como tal, será crucial conocer cómo las diferentes enfermedades y los distintos tratamientos administrados van a influir en su CVRS. Por tanto, la evaluación de la CVRS va a tener una enorme relevancia como medida de efectividad adicional de los nuevos medicamentos y otras intervenciones sanitarias.

En este sentido, es necesario incrementar la inclusión de estudios de CVRS en los protocolos de ECC en las diferentes fases de investigación clínica de los nuevos medicamentos. De hecho, tanto la FDA (Food and Drug Administration 'Administración de alimentos y medicamentos') en EE. UU. como la EMEA (European Medicines Agency 'Agencia europea del medicamento') consideran que los datos de CVRS pueden incluirse en las fichas técnicas de los productos<sup>43,44</sup>.

Sin embargo, hay que tener bien presente que si se quiere que la medición de la CVRS represente una contribución importante a la hora de evaluar los nuevos medicamentos es necesario que los estudios de CVRS que se efectúen en el seno de un ECC sean de una calidad excepcional.

Para que esto sea una realidad, se hace imprescindible elaborar unas recomendaciones que ayuden a todos los participantes en los estudios de CVRS a que se efectúen de la mejor manera y con los más altos estándares de calidad. Ésta es la gran aportación de este trabajo, al proporcionar tanto a quien diseña, realiza y analiza el estudio, como a los órganos que evalúan la idoneidad y calidad de éstos, unos pasos que hay que seguir para evaluar la calidad de estudios de CVRS incorporados a los protocolos de ECC y una lista-guía con las preguntas que es necesario hacerse en esa tarea.

### Información adicional

La sección Investigación Clínica y Bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a los Comités Éticos de Investigación Clínica. El objetivo de ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, Pharma Mar y Roche Farma.

### Bibliografía

- Casa Anguita J, Repullo Labrador JR, Pereira Candal J. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:26–33.
- Testa MA, Simonson DC. Current concepts: Assessment of quality of life outcomes. *N Engl J Med*. 1996;334:835–40.
- Cella DF, Wiklund I, Shumaker SA, Aaronson NK. Integrating health-related quality of life into cross-national clinical trials. *Qual Life Res*. 1993;2:433–40.
- Lee CW, Chi KN. The standard of reporting of health-related quality of life in clinical cancer trials. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:451–8.
- Chassany O, Bergmann JF, Caulin C. Reporting on quality of life in randomized controlled trials. *BMJ*. 1999;338:1142.
- Le Cleach L, Chassany O, Levy A, Wolkenstein P, Chosidow O. Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. *Dermatology*. 2008;216:46–55.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt G. Measurement of health status: Ascertaining minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989;10:407–15.
- Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality of life instruments. *JAMA*. 1994;272:619–26.
- Guyatt GH, Kirshner B, Jaeschke R. Measuring health status: What are the necessary measurement properties? *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1341–5.
- Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality of life questionnaires. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:13–35.
- Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX. Measuring disease-specific quality of life in clinical trials. *Can Med Assoc J*. 1986;134:889–95.
- Dowie J. Decision validity should determine whether a generic or condition-specific HRQOL measure is used in health care decisions. *Health Econ*. 2002;11:1–8.
- Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1417–32.
- Acquadro C, Conway K, Hareendran A, Aaronson N, for the European Regulatory Issues and Quality of Life Assessment (ERIQA) Group. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. *Value Health*. 2008;11:509–21.
- Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL, Perrin EB, et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: Development of scientific review criteria. *Clin Ther*. 1996;18:979–92.
- Testa MA, Nackley JF. Methods for quality-of-life studies. *Ann Rev Public Health*. 1994;15:535–59.
- Bergner M, Rothman ML. Health status measures: An overview and guide for selection. *Ann Rev Public Health*. 1987;8:191–210.
- Fayers PM, Machin D. Quality of life: The assessment, analysis, and interpretation of patient-reported outcomes. 2 ed. Chichester, England: Wiley; 2007.
- Bonnetain F, Paoletti X, Collette S, Doffel M, Bouché O, Raoul JL, et al. Quality of life as a prognostic factor of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results from two French clinical trials. *Qual Life Res*. 2008;17:831–43.
- Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trials*. 1991;12:S142–58.
- Spilker B. Quality of life trials. En: Spilker B, editor. *Guide to clinical trials*. New York, NY: Raven Press; 1991. p. 370–8.
- Revicki D, Fairclough D. Preventing missing data. En: Fayers P, Hays R, editores. *Assessing quality of life in clinical trials*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2005;pp:167–78.
- Lydick E, Epstein RS. Clinical significance of quality of life data. En: Spilker B, editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 461–5.
- Fletcher A. Quality-of-life measurements in the evaluation of treatment: Proposed guidelines. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:217–22.
- Offerhaus L. Measurement of the quality of life in clinical trials: In pursuit of the unapproachable. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40:205–8.
- Fletcher AE, Hunt BM, Bulpitt CJ. Evaluation of quality of life in clinical trials in cardiovascular disease. *J Chron Dis*. 1987;40:557–66.
- Molin C, Arrigo C. Clinical trials and quality of life assessment: The nurses' viewpoint. *Eur J Cancer*. 1995;31A:S8–S10.
- Wiklund I. Practical issues in the design and inclusion of quality of life in multicenter clinical trials. *Br J Med Econ*. 1993;6C:45–8.
- Staquet M, Berzon R, Osoba D, Machin D. Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Qual Life Res*. 1996;5:496–502.
- Curran D, Fayers PM, Molenperghs G, Machin D. Analysis of incomplete quality of life data in clinical trials. En: Staquet MJ, Hays RD, Fayers PM, editores. *Quality of life assessment in clinical trials*. New York, NY: Oxford University Press; 1998. p. 249–80.
- Myers WR. Handling missing data in clinical trials: An overview. *Drug Inf J*. 2000;34:525–33.
- Engels JM, Diehr P. Imputation of missing longitudinal data: A comparison of methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:968–76.
- Schumaker M, Olschewski M, Schulgen G. Assessment of quality of life in clinical trials. *Stat Med*. 1991;10:1915–30.
- Osoba D, King M. Meaningful differences. En: Fayers P, Hays R, editores. *Assessing quality of life in clinical trial*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 2005;pp:243–59.
- Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures. *Pharmacoeconomics*. 1999;15:141–55.
- Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Using the standard error of measurement to identify important changes on the asthma quality of life questionnaire. *Qual Life Res*. 2002;11:1–7.
- Rejas, Ruiz M, Pardo A. El error estándar de medida: ¿una alternativa a la diferencia mínimamente importante para evaluar cambios en las medidas de salud autopercibida? *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24:415–20.
- Guyatt G, Osoba D, Wu A, Wyrwich K, Norman GR, the Clinical Significance Consensus Meeting group. Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:371–83.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: A clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J*. 1995;310:452–4.
- Juniper EF, Price DB, Stampone PA, Creemers J, Mol SJM, Fireman P. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no differences in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest*. 2002;121:1824–32.
- Hays RD, Woolley JM. The concept of clinically meaningful difference in health-related quality-of-life research. How meaningful is it?. *Pharmacoeconomics*. 2000;18:419–23.
- Revicki DA, Ganesakthy A, Weinfurt K. Documenting the rationale and psychometric characteristics of patients reported outcomes for labelling and promotional claims: The PRO evidence dossier. *Qual Life Res*. 2007;16:717–23.
- US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; US Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; US Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labelling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:79 (doi:10.1186/1477-7525-4-79)
- EMA/CHMP/EWP/139391/2004. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. London: EMA; 2006.



## revisiones bibliográficas

### ética

---

- Drazen JM, Van Der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, Laine C, Kotzin S, Horton R, Hébert PC, Haug C, Godlee F, Frizelle FA, De Leeuw PW, DeAngelis CD. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *CMAJ* 2009;181:565.

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) ha unificado el formato de declaración de conflictos de intereses, según se publica en varias revistas médicas.

Se trata de una acción que implica a todas las revistas que forman parte del ICMJE y que debe permitir al lector entender los motivos y las consecuencias de estas relaciones, por otro lado cada día más frecuentes.

La declaración incluye cuatro tipos de información: las asociaciones con entidades financieras que apoyen el estudio motivo de publicación, las asociaciones con entidades que puedan tener algún interés con el área de conocimiento del estudio, asociaciones que impliquen a miembros de la familia, y asociaciones no financieras que puedan ser consideradas relevantes para el artículo. Desde el ICMJE se comenta que es posible que al principio surjan dudas y se anima a los autores a informar sobre los problemas o a aportar comentarios que puedan mejorar el funcionamiento. Se recuerda que la transparencia en la publicación es esencial y refuerza la ética de la investigación clínica.

### metodología

---

- Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Büegi E, Scherer M, Altman DG, Jüni P. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009;339:b3244.

En los ensayos clínicos, las desviaciones del protocolo y las pérdidas en el seguimiento con frecuencia conducen a la exclusión de algunos pacientes aleatorizados del análisis, y el manejo que se realice de estos acontecimientos pueden conllevar a resultados que difieren sistemáticamente de los resultados reales. Con el objetivo de examinar si la exclusión de pacientes en el análisis de ensayos clínicos aleatorizados se asocia a sesgos de estimación del efecto de los tratamientos y mayor heterogeneidad entre ensayos, se ha realizado un estudio meta-epidemiológico basado en una recopilación de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados que comparan intervenciones terapéuticas con placebo o no intervención en pacientes con artrosis de cadera o rodilla. En sus resultados destaca: 1) la exclusión de pacientes del análisis a menudo resultó en una desviación de la estimación del efecto del tratamiento, pero la extensión y dirección de ésta se mantuvo impredecible en una situación específica. 2) La sobreestimación de los beneficios del tratamiento parecía especialmente pronunciada en los meta-análisis con alto nivel de heterogeneidad entre ensayos, meta-análisis con amplios beneficios estimados, y en meta-análisis de medicinas complementarias. 3) La restricción a meta-análisis de ensayos sin exclusión de pacientes resultó en menores beneficios estimados, mayores valores p, y reducción considerable de la heterogeneidad entre ensayos. Por todo ello, en las publicaciones de los ensayos clínicos se debería incluir la descripción de los resultados del análisis por intención

de tratamiento. Además, en las revisiones sistemáticas se debería valorar rutinariamente la influencia de las exclusiones del análisis sobre los efectos estimados del tratamiento.

- Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *BMJ* 2009;338:b866.

No existe una unanimidad de opinión sobre la necesidad de consentimiento informado de los pacientes que son incluidos en estudios observacionales prospectivos que requieren la obtención de datos a partir de los registros de historias clínicas. Las legislaciones más recientes enfatizan sobre la protección de la privacidad y confidencialidad de la información de los pacientes en la investigación médica, y esto ha comportado un aumento de solicitudes por parte de los comités éticos de investigación de obtención del consentimiento informado para utilizar datos de las historias médicas en estudios observacionales. Pero como en otros aspectos de la investigación, la solicitud de consentimiento informado varía entre comités éticos de investigación y entre países. Con el objetivo de determinar si el consentimiento informado introduce un sesgo de selección en los estudios observacionales prospectivos que utilizan datos de historias clínicas, se ha realizado una revisión sistemática de estudios observacionales prospectivos que notifican las características de los participantes y no participantes a los que se solicita consentimiento informado para utilizar sus historias clínicas. En los únicos 17 estudios identificados que comparaban participantes y no participantes se mostraron diferencias en las variables evaluadas (edad, sexo, raza, educación, ingresos, y estado de salud); no obstante, no hubo consistencia en la dirección y magnitud del efecto. De este estudio se concluye que las diferencias entre los que participan y no participan pueden amenazar la validez de los resultados de estudios observacionales que solicitan el consentimiento para el uso de datos a partir de las historias clínicas. Para asegurar que la legislación para proteger la privacidad y confidencialidad no impone sesgos en los estudios observacionales que utilizan historias clínicas, se requieren decisiones reflexionadas realizadas por los comités éticos de investigación sobre la necesidad de obligar a obtener el consentimiento informado.

- Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.

El año 2005 el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) impulsó una política en favor del registro público de los ensayos clínicos (EC). Desde entonces el número semanal de registros de EC en el ClinicalTrials.gov ha pasado de 30 registros a más de 200. Los autores del estudio plantean distintos objetivos, entre ellos: 1) determinar la proporción de EC registrados en una muestra de EC cuyos resultados han sido recientemente publicados en revistas médicas de alto impacto, 2) comparar las variables principales definidas en el registro con las variables principales en las publicaciones, 3) analizar si existe un sesgo en la publicación de las variables principales significativas. Se han incluido EC aleatorizados publicados en 2008 en 10 revistas médicas generales o especializadas de 3 áreas médicas: cardiología, reumatología y gastroenterología. Los resultados indican que de 323 EC incluidos, 147 (45%) fueron registrados adecuadamente (esto es, registrados antes de la finalización del estudio y con la variable principal claramente especificada); un 28% no fueron registrados, un 14% fueron registrados después de la finalización del estudio, un 12% se registró sin una definición clara de la variable principal y un 1% se registró posteriormente a la finalización del estudio y sin una definición clara de la variable principal. Entre los EC registrados correctamente, en un 31% (46 de 147) se documentó alguna discrepancia entre las variables registradas y las variables publicadas; la influencia de estas discrepancias se pudo analizar en la mitad de ellas, y en un 82% de los casos favorecían a los resultados estadísticamente significativos. Los autores concluyen que la comparación de las variables principales de los EC registrados y publicados indica que existe una selección de variables a la hora de publicar los resultados de los EC.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez.** *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*  
**Pilar Hereu.** *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

## noticias

### **Cambios en el organigrama de ICB Digital**

---

El año 2009 finaliza con cambios en el organigrama de *ICB Digital*. En primer lugar, su **Comité de Redacción** renueva a la mayoría de colaboradores e incorpora otros más, quedando al final con la siguiente composición: Magí Farré (IMIM-Hospital del Mar, Barcelona), M<sup>a</sup> Jesús Fernández-Cortizo (AEMPS, Madrid), Inma Fuentes (Fundació Institut Català de Farmacología, Barcelona), Inés Galende (Agencia Laín Entralgo, Madrid), Javier Galiana (Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz), Mar García Arenillas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Ángela Idoipe (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), Belén Ruíz (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), y Ferrán Torres (Universitat Autònoma de Barcelona).

También dentro de los cambios organizativos del *ICB Digital* cabe señalar el reciente nombramiento de Joaquim Delgado, actual miembro de la Junta de la SEFC, como **Editor Adjunto**. Joaquim es actualmente director médico en Procter&Gamble Pharmaceuticals España.

Por último, durante la asamblea de socios de la SEFC celebrada en el Congreso de octubre en Badajoz se llevó a cabo la renovación del cargo de **Coordinador Editorial** del *ICB Digital*. El testigo pasó entonces de Mónica Saldaña a Cándido Hernández, farmacólogo clínico formado en el hospital del Mar-IMIM de Barcelona y que en la actualidad trabaja en el Departamento Médico de Laboratorios Menarini. La asamblea de socios expresó su agradecimiento a Mónica por todos estos años al cargo de la edición del *ICB Digital*.

## 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 y Cándido Hernández

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)

[cahelo01@yahoo.es](mailto:cahelo01@yahoo.es)

**próximo número**

**n° 60**  
enero de 2010

---