

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

## contenido

### artículo original

ICB Digital publica el artículo firmado por Susana Redondo-Capafons, Cesar Salort-Llorca, Ramón Pla-Poblador y Salvador Quintana del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Mútua de Terrassa y titulado [Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comité éticos de investigación clínica.](#)

### 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

[Celebración de la Jornada de Comités Éticos de Investigación Clínica.](#)

### 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 58 - octubre de 2009



## Investigación Clínica y Bioética

# Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités éticos de investigación clínica

## Clinical assays: requested explanations and homogeneity of ethics and clinical investigation committees evaluation

Susana Redondo-Capafons, Cesar Salort-Llorca, Ramón Pla-Poblador y Salvador Quintana\*

Comité Ético de Investigación Clínica, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2009

Aceptado el 1 de abril de 2009

### Introducción

En España, tal y como aparece recogido en la Ley 29/2006<sup>1</sup>, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en su artículo 60, punto 6, se establece que ningún ensayo clínico (EC) podrá realizarse sin el informe previo favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), que será independiente de los promotores, investigadores y de las autoridades sanitarias. En nuestro país, los EC con medicamentos están regulados por el Real Decreto 223/04 de 6 de febrero<sup>2</sup>, que dedica el Capítulo III a los CEIC.

Los CEIC son organismos independientes encargados de la revisión de aspectos éticos, metodológicos, legales y económicos de los EC. Están constituidos por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, que deben velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes.

Las funciones básicas del CEIC son: 1) Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los EC que les sean remitidos. 2) Evaluar las modificaciones relevantes de los EC autorizados. 3) Realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final, tal y como se indica en el Real Decreto 223/04 (que es la transposición al ordenamiento jurídico español de la directiva 2001/20/CE<sup>3</sup> del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembro sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de EC con medicamentos de uso humano).

La mayor innovación del Real Decreto 223/04 fue la implantación del procedimiento de dictamen único para la autorización

de los EC multicéntricos por parte de los comités. Hasta la publicación de este documento, cada CEIC recibía del promotor la documentación requerida y evaluaba el EC independientemente del resto de los CEIC de los demás centros participantes.

Con la aparición del dictamen único, los comités pueden actuar en calidad de CEIC de referencia o CEIC implicado. El comité de referencia es único a nivel nacional para cada EC y es el encargado de emitir un dictamen final para todos los centros, en función de la evaluación de toda la documentación relativa al EC (estipulada en el Real Decreto 223/2004) y de las aclaraciones solicitadas por todos los CEIC implicados.

Los CEIC implicados deben remitir sus aportaciones al comité de referencia. Esas aportaciones pueden ser: informar favorable o desfavorablemente de forma directa, solicitar aclaraciones mayores o menores, o aceptar las aclaraciones que solicite el CEIC de referencia.

En función de la temática, las aclaraciones se pueden clasificar en éticas (cuando su objetivo es proteger al paciente), metodológicas y de diseño (cuando tratan de mejorar el diseño del estudio) y normativo-legales (cuando hacen referencia a aspectos legislativos).

El procedimiento de dictamen único ha obligado al desarrollo de una aplicación informática por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el Sistema de Interconexión de Comités (SIC-CEIC), donde los comités deben exponer sus informes y decisiones para conocimiento del resto de CEIC participantes en un mismo EC.

### Objetivos

- 1) Valorar el tipo de aclaraciones solicitadas por los CEIC para clasificar las modificaciones solicitadas tras la evaluación de los protocolos de los EC en aspectos éticos, metodológicos y de diseño o normativo-legales.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 11145sqr@comb.es (S. Quintana).

- 2) Comparar la concordancia de las aclaraciones solicitadas por nuestro CEIC con las solicitadas por los distintos CEIC participantes en un mismo EC del ámbito nacional.

## Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, de 6 meses de duración (octubre 2007-marzo 2008), en el que se ha valorado el tipo de aclaraciones solicitadas por el CEIC a los promotores de EC.

Las aclaraciones se clasificaron, según su relevancia, en mayores (impide la aprobación del EC) o menores (no condicionantes de aprobación), y a su vez, según su temática, en 3 apartados: éticas, metodológicas y de diseño o normativo-legales.

Se han considerado como aclaraciones de tipo ético las que hacen referencia a la obtención del consentimiento informado (idoneidad de la información escrita para los sujetos del EC y del procedimiento de obtención, así como la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento), protección de la confidencialidad, relación beneficio/riesgo favorable (justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad) y la compensación por daños (cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo).

Las aclaraciones de tipo metodológico y de diseño hacen referencia a la idoneidad del diseño para obtener conclusiones fundamentadas con un número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio, relevancia clínica de la variable de respuesta elegida, plan previsto para el reclutamiento de los sujetos, criterios de selección y retirada de éstos, selección equitativa de la muestra y análisis estadístico adecuado.

Finalmente, los aspectos normativo-legales hacen referencia al cumplimiento de la legislación vigente en todos los aspectos relacionados con el desarrollo del EC.

Se registró si el CEIC actuaba como CEIC implicado o de referencia y las aclaraciones solicitadas por los diferentes CEIC, participantes en los EC desarrollados en el hospital, a través del sistema de interconexión de comités SIC-CEIC. Se clasificaron en aprobados directamente, aprobados con aclaraciones (mayores o menores) y denegados.

Finalmente, se ha evaluado la concordancia de las aclaraciones. No se consideraron los informes directos (favorable, desfavorable o aceptación de las aclaraciones del CEIC de referencia). Se consideró que las aportaciones eran concordantes cuando el tipo de aportación solicitada por el CEIC coincidía, al menos, con un 80% de las aclaraciones aportadas por los CEIC participantes.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo convencional, expresando las variables cualitativas en porcentajes y las cuantitativas en medias (desviación estándar) o con medianas e intervalos. Para comparar el tipo de aclaraciones mayores y menores solicitadas se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  y para analizar la concordancia la prueba estadística kappa de Cohen. Se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 13.0.

## Resultados

Durante el período de estudio se presentaron al CEIC una media (desviación estándar) de 3,3 (2,0) EC mensuales y había 126,8 (3,6) EC activos en el centro, el 93% de ámbito hospitalario y el 7% de atención primaria. Según la fase de investigación, los EC se distribuyeron en: 12% en fase II, 53% en fase III y 35% en fase IV.

Se evaluaron un total de 19 protocolos actuando en 12 ocasiones como CEIC implicado (63,2%), en 3 como CEIC de referencia (15,8%) y en 4 como CEIC único (21,0%).

**Tabla 1**

Clasificación de las aclaraciones solicitadas por los diferentes comités éticos de investigación clínica

	Éticas	Metodológicas	Normativas	Totales
Mayores	90	49	17	156
Menores	41	33	16	90
Totales	131	82	33	246*

Clasificación de las aclaraciones solicitadas por los diferentes CEIC.

\* No se han incluido los dictámenes directos (favorables, desfavorables o aceptados).

En los EC evaluados estaban implicados una mediana de 6 centros (intervalo 1-24). Se registraron las aportaciones de los 15 protocolos multicéntricos. Entre todos los CEIC que participaron en la evaluación, se registraron 286 intervenciones: el 7,0% fueron dictámenes favorables, el 54,5% aclaraciones mayores, el 31,5% aclaraciones menores, el 1,7% dictámenes desfavorables y el 5,3% aceptación de la decisión que tomase el CEIC de referencia.

En cuanto a las aclaraciones mayores y menores, el 57,7 y el 45,5% se correspondieron con modificaciones éticas; el 31,4 y el 36,7%, con modificaciones metodológicas y de diseño, y el 10,9 y el 17,8%, con modificaciones normativo-legales, respectivamente.

Globalmente, se solicitó un 53,2% de aclaraciones éticas, un 33,3% de metodológicas y un 13,5% de normativo-legales.

En el grupo de aclaraciones mayores, encontramos significativamente ( $p < 0,001$ ) más aclaraciones éticas que normativas o metodológicas, la misma situación se repite en el grupo de las aclaraciones menores, aunque en menor magnitud ( $p < 0,003$ ) (tabla 1).

El 66,6% de las 286 aclaraciones solicitadas resultaron discordantes ( $kappa = 0,05$ ;  $p = 0,75$ ) con las solicitadas por nuestro centro.

## Discusión

Las aclaraciones más frecuentemente solicitadas por el CEIC fueron las modificaciones mayores de tipo ético. Este hecho pone de manifiesto la labor de los CEIC en materia de protección al paciente.

En relación con los aspectos metodológicos y de diseño, las aclaraciones solicitadas fueron, en su mayoría, mayores. Esto demuestra la importancia de la valoración de los proyectos de investigación por un comité independiente, puesto que, además de proteger a los sujetos, incrementa la calidad metodológica de los estudios evaluados y mejora el diseño para obtener unos resultados más robustos.

A la vista de los resultados, parece que los promotores se ajustan de una manera conveniente a la normativa vigente. Sin embargo, no es menos cierto que los CEIC están formados mayoritariamente por personal sanitario que, de forma involuntaria, puede incidir más en los aspectos éticos y/o metodológicos de un estudio, y con menor frecuencia en los aspectos legales, en los que tienen menor formación y experiencia. Serían necesarios estudios dirigidos al área normativa para confirmar nuestros resultados.

Las aclaraciones solicitadas por los diferentes CEIC que evalúan un mismo EC presentan una gran variabilidad, una escasa concordancia y una amplia dispersión ( $kappa = 0,05$ ;  $p = 0,75$ ), lo cual se podría interpretar como una mejora de la calidad científica de los protocolos y la seguridad de los pacientes participantes o, por lo contrario, podría concluirse que la falta de concordancia podría deberse a que la calidad es discutible. Es interesante y enriquecedor constatar los diferentes puntos de vista en la evaluación de un mismo protocolo entre los diversos CEIC 4

años después de la entrada en vigor del Real Decreto 223/2004, que ya conllevó cierta polémica en su momento.

En todo caso, en el futuro, la mejor formación de los miembros de los CEIC puede ayudar a una convergencia de criterios.

El funcionamiento de cada CEIC había sido autónomo e independiente durante años, por ello la emisión de un dictamen único ha provocado problemas de adaptación, además de un gran esfuerzo de coordinación y comunicación, sin olvidar que existen discordancias entre el modo de interpretar la normativa<sup>4</sup>.

En ocasiones, esta disparidad de opiniones se observa en la elaboración del informe de solicitud de aclaraciones por parte del CEIC de referencia, donde se aprecia la diversidad de aclaraciones solicitadas. De estas diversidades ya se habló en la «Jornada sobre el presente y el futuro de los CEIC ante el Real Decreto de ensayos clínicos»<sup>5</sup>, celebrada en Madrid en septiembre de 2004, 4 meses después de la entrada en vigor el Real Decreto 223/2004.

Se observan 3 tendencias: el «CEIC dictador», el «CEIC sumiso» y el «CEIC conciliador»<sup>4</sup>. En el caso del «CEIC dictador», prevalece su opinión, independientemente de lo opinado por el resto de CEIC participantes; en el caso del «CEIC sumiso», tiene en cuenta todas las aportaciones realizadas por los distintos CEIC implicados, aun cuando en ocasiones las peticiones fueran contradictorias; por último, el «CEIC conciliador» tiene en cuenta todas las opiniones, pero traslada al promotor un resumen de la evaluación de todos los CEIC.

En una encuesta realizada entre septiembre y octubre de 2004, un 43% de los CEIC encuestados contestaron que el dictamen único mejoraba la calidad ética y metodológica; sin embargo, el 28% opinó que la calidad no mejoraba porque las opiniones eran contradictorias<sup>6</sup>.

Si bien es cierto que el resultado global de aprobación o denegación de un EC por los CEIC es coincidente en la mayoría de los casos y, por tanto, el dictamen final de cada CEIC sí sería homogéneo, la sensación de heterogeneidad hace referencia a las aclaraciones solicitadas por los distintos CEIC implicados en un mismo EC.

Dicha heterogeneidad conlleva problemas a la hora de actuar como CEIC de referencia, puesto que hay que adoptar una de las posturas anteriormente mencionadas: CEIC dictador, sumiso o conciliador. Se pueden transmitir todas las aportaciones en el documento de solicitud de aclaraciones, aunque algunas se contradigan, lo cual puede resultar, cuando menos, sorprendente para el promotor, o bien, se actúa como filtro de algunas de las aclaraciones solicitadas, pudiendo provocar el consecuente enfado en el CEIC implicado, cuya aclaración se ha descartado<sup>7</sup>.

Se observa, por tanto, una falta de unanimidad respecto a las tareas de «comité de referencia» e «implicado»<sup>8</sup>.

Según Gálvez Múgica y López de Abechucó<sup>4</sup>, las diferencias de opinión entre los CEIC podrían minimizarse compartiendo estándares de calidad y criterios de evaluación homogéneos y adecuados, promoviendo la formación de sus miembros y de los foros de debate y proporcionando asesoramiento en cuestión de procedimiento. Todas estas actividades corresponden al centro coordinador de los CEIC, creado en 2005 y que aún no está funcionando según lo previsto. A la vista de los resultados del presente trabajo, compartimos esta opinión y constatamos la conveniencia de armonizar los criterios de evaluación entre los distintos CEIC y el establecimiento de estándares de calidad.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

## 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.icf.uab.es/icbdigital/index.htm>).

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

## Bibliografía

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. BOE n.º 178, de 27 de julio de 2006, p. 28122–65.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 de febrero de 2004, p. 5429–43.
3. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembro sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCE de 1 de mayo de 2001, L121/34–L121/144.
4. Gálvez Múgica MA, Pablo López de Abechucó I. El proceso de evaluación de un ensayo clínico desde la perspectiva de un comité ético de investigación clínica. *Rev Clin Esp.* 2007;207:29–33.
5. Anónimo. Jornada sobre el presente y el futuro de los CEIC ante el Real Decreto de ensayos clínicos. 2004;25:9–11.
6. García M, Boada JN. Adaptación de los comités éticos de investigación clínica (CEIC) tras la aplicación de la nueva legislación sobre ensayos clínicos (EC) con medicamentos. Resultados de una encuesta de opinión enviada a los CEIC acreditados. *ICB Digital.* 2005;29:2–9.
7. Carné X, Gómez B. Situación de los CEIC un año y medio después de la entrada en vigor del RD 223/2004. Algunas propuestas ICB n.º 36 Nov. 2005;36:2–5.
8. Campo C. Los problemas del dictamen único (una experiencia desde el centro coordinador de CEIC). *ICB Digital.* 2007;49:2–8.

## revisiones bibliográficas

### ética

---

- Annas GJ. Globalized clinical trials and informed consent. *N Engl J Med* 2009;360:2050-3.

Artículo de perspectiva en el que se plantean reflexiones sobre la falta de adherencia a los principios éticos internacionales en la investigación en sujetos humanos en países en vías de desarrollo. Este hecho se ha observado hace ya más de una década, y el aumento de la globalización de la investigación en ensayos clínicos reclama la necesidad de normas legales y éticas más efectivas para proteger tanto a los sujetos en investigación y la integridad científica. Para ilustrar este hecho, se expone la situación en la que se incumplieron estos principios en una investigación llevada a cabo por Pfizer en Nigeria durante una epidemia de meningitis mayor. Se realizó una evaluación de la eficacia de trovafloxacino por vía oral frente a ceftriaxona. A pesar de que todos los códigos éticos de investigación internacionales declaran la necesidad de solicitar el consentimiento informado a los sujetos del ensayo, no se solicitó el mismo a los niños o sus tutores.

### metodología

---

- Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, Baron G, Ravaud P. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *BMJ* 2009;338:1256-9.

El objetivo de realizar el cálculo del tamaño de la muestra es determinar el número de pacientes necesarios para detectar una diferencia en el efecto de dos intervenciones propuestas en un ensayo clínico. Este cálculo tiene connotaciones éticas: estudios con un mayor número de pacientes al necesario supone exponer a más pacientes a un tratamiento inferior cuando ya podría saberse qué opción es la mejor, y estudios con un menor número de pacientes de los necesarios implica la posibilidad de no detectar los efectos clínicos predeterminados cuando realmente existen.

En este artículo se revisan los ensayos clínicos controlados de grupos paralelos publicados durante 2005 y 2006 en revistas con factor de impacto alto. El objetivo es analizar la información proporcionada sobre el cálculo del tamaño de la muestra. Sólo el 34% de los estudios seleccionados lo describen adecuadamente. Entre los errores detectados destacan la notificación de un tamaño de la muestra menor al teórico según los datos aportados en los estudios, lo cual conduce a una disminución del poder estadístico. También se observaron diferencias entre los valores de los efectos esperados en el grupo control para realizar el cálculo del tamaño de la muestra y los observados en los resultados del estudio.

- Araya Alpízar C, Galindo Villardon MP. Tamaño de la muestra en investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 2009;133:26-30.

Se describen los métodos para el cálculo del tamaño de la muestra en diferentes tipos de estudio. En primer lugar se recuerdan los factores determinantes del tamaño de la muestra: desviación típica de las puntuaciones de la variable principal, objetivo del estudio (documentar diferencias o no), magnitud de error admitido, pérdidas esperadas, etc.

Se examinan los siguientes tipos de estudio:

- Obtener información sobre un determinado parámetro,
- Estimar una media poblacional,
- Estimar una proporción poblacional,
- Contraste de hipótesis,
- Comparación de una media con una media poblacional de referencia,
- Comparación de dos medias independientes,
- Comparación con una proporción poblacional de referencia,
- Comparación de dos proporciones independientes,
- Contrastes de hipótesis con riesgos relativos,
- Contrastes de hipótesis con odds ratios,
- Comparación de curvas de supervivencia,
- Comparación de proporciones en estudios de genes candidatos.

- Pocock SJ, Ware JH. Translating statistical findings into plain English. *Lancet* 2009;373:1926-8.

Los informes de ensayos clínicos indican generalmente estimadores del efecto del tratamiento evaluado, sus intervalos de confianza (IC) y el valor de p. Los métodos estadísticos y su significado técnico están definidos de manera precisa. No obstante, no está claro cuál es la terminología que hay que emplear en la interpretación de estos resultados, en el resumen, en las conclusiones y en las revisiones que citan estos trabajos. En este comentario se proponen frases cortas que recojan lo esencial de los resultados de un ensayo clínico en relación con su variable principal.

Se plantean seis escenarios diferentes, cuatro relativos a ensayos de superioridad y dos a ensayos de no inferioridad, resumidos en una figura (con valor 0 en línea vertical, y estimador hallado en el ensayo representado por un punto con sus IC en línea horizontal).

---

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

## noticias

### Celebración de la Jornada de Comités Éticos de Investigación Clínica

La Fundación Astrazeneca organiza la tradicional reunión anual de Comités Éticos de Investigación Clínica, que este año se celebrará los días 13 y 14 de octubre en la Universidad de Badajoz y que precederá como en ediciones anteriores, al Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Se adjunta el acceso al programa y al boletín de inscripción ([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](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)



**próximo número**

**n° 58**  
octubre de 2009

---