

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 César de la Fuente Honrubia y colaboradores, titulado [Estudios postautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002](#).

### revisiones bibliográficas

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

### noticias

[Fallecimiento de nuestro compañero Manel Barbanoj Rodríguez.](#)

Resolución de la convocatoria de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente.

### 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 69 - enero de 2011



## Investigación clínica y bioética

# Estudios postautorización de tipo observacional en España: impacto de la regulación del año 2002

## Non-interventional post-authorisation studies in Spain: Impact of the 2002 regulation

César de la Fuente Honrubia <sup>a</sup>, Diego Macías Saint-Gerons <sup>a</sup>, Emilio Vargas Castrillón <sup>a,b</sup> y Francisco J. de Abajo Iglesias <sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de mayo de 2010

Aceptado el 1 de junio de 2010

On-line el 16 de julio de 2010

## Introducción

Los estudios postautorización de tipo observacional (EPA) (antes denominados genéricamente de fase IV) han estado siempre rodeados de controversia<sup>1</sup>. En un principio, el problema principal que presentaban era el uso espurio que de los mismos hacían las compañías farmacéuticas para inducir a los médicos a la prescripción de sus medicamentos. Ello llevó a su descrédito, pero también a la intervención de las administraciones sanitarias con el propósito de recuperar el papel capital que tienen en la evaluación continuada de los efectos de los medicamentos una vez autorizados. Después de 2 intentos fallidos, en 1990<sup>2</sup> y 2000<sup>3</sup>, años en que se publicaron sendas directrices que no lograron mejorar la calidad técnica y ética de los EPA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) procedió en el año 2002, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, a sentar unas bases legales que permitieran el control efectivo de los mismos por parte de las administraciones sanitarias. De aquí derivó el artículo 18 del Real Decreto 711/2002<sup>4</sup>, que sería después desarrollado por la Circular 15/2002<sup>5</sup> y por regulaciones específicas de las comunidades autónomas<sup>6</sup>. El punto más crítico de la nueva regulación es que requería la autorización previa del órgano competente de la comunidad autónoma en cuyo territorio se

quisiera realizar el estudio, si este respondía a un diseño de «seguimiento prospectivo».

En un artículo previo<sup>7</sup>, se analizaron los datos de los estudios que se presentaron a la AEMPS en 2001 y que llevó a la conclusión de que la regulación era necesaria. Ahora parece necesario que se evalúe el impacto de la citada regulación y de la intervención de las administraciones sanitarias autonómicas.

## Material y métodos

Se ha recogido información sobre todos aquellos estudios registrados en la AEMPS en el período comprendido entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2007. El año 2002 se excluyó del análisis por ser el año en el que entró en vigor la normativa. A su vez, se ha extraído la información existente en la base de datos GESTO (Gestión de Estudios Observacionales), en la que se incluyen datos administrativos, metodológicos, de seguimiento y dictámenes emitidos por las comunidades autónomas de aquellos estudios que requieren autorización previa a su inicio (EPA de seguimiento prospectivo).

Aunque, a lo largo de estos años, no todas las comunidades autónomas han incluido la información correspondiente en la base de datos GESTO, se considera que la información acumulada permite un análisis, al menos aproximado, de la realidad de los EPA tras la regulación.

De cada uno de los protocolos de los estudios se recogieron datos generales (promotor, monitor, denominación abreviada, medicamentos investigados, grupo farmacológico), datos metodológicos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francisco.abajo@uah.es (F.J. de Abajo Iglesias).

(ámbito del estudio, fuente de información, diseño del estudio, objetivos, criterios de selección, predeterminación del tamaño muestral, número de centros, ámbito asistencial, duración total del estudio, duración del seguimiento por paciente), aspectos éticos (información al paciente, consentimiento informado, procedimiento de confidencialidad de datos, riesgos adicionales a la práctica clínica habitual, remisión a un CEIC), así como otros datos de interés (descripción del plan de trabajo, inclusión de la ficha técnica y cuaderno de recogida de datos, descripción de los criterios de notificación de reacciones adversas graves y el procedimiento de dicha notificación, previsión en el protocolo del envío de informes de seguimiento y final a las autoridades sanitarias)<sup>d</sup>. Estos datos se compararon con los del año 2001.

Se evaluó la concordancia del dictamen emitido por las comunidades autónomas utilizando el índice kappa para 2 observadores independientes<sup>8</sup>. Para este fin se tomaron los pares de comunidades con estudios comunes, excluyendo del análisis aquellos pares que dispusieran tan solo de 1 o 2 estudios en común. Para cada estudio se obtuvo el dictamen de ambas comunidades. Hay concordancia para un estudio cuando coinciden los 2 dictámenes (favorables o desfavorables) y discordancia cuando no coinciden. Con las concordancias y discordancias de los estudios comunes se calcula el índice kappa para cada par de comunidades, aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Índice Kappa} = (P_0 - P_e) / (1 - P_e)$$

donde  $P_0$  es la proporción total de concordancia observada y  $P_e$  es la proporción de concordancia esperada por azar. El valor máximo del índice kappa es 1. La concordancia se ha considerado muy débil cuando el índice es inferior a 0,20, débil si está entre 0,21-0,40, moderada entre 0,41-0,60, buena entre 0,61-0,80 y muy buena por encima de 0,80<sup>9</sup>. Se hizo un análisis de sensibilidad restringiendo el análisis a aquellos pares de comunidades con más de 30 estudios comunes.

Los resultados de las variables discretas se expresaron como porcentaje y las de las variables continuas como la mediana y amplitud intercuartil (percentil 25 [p25] y percentil 75 [p75]). Para la comparación de 2 porcentajes se empleó la prueba exacta de Fisher.

## Resultados

Entre enero de 2003 y diciembre de 2007 se registraron en la AEMPS 562 estudios, de los cuales 349 fueron considerados EPA. En 9 no constaba el tamaño muestral, el resto proponía incluir 457.169 pacientes (mediana, 419; intervalo, 5-60.000). La figura 1 muestra el número de EPA registrados y su evolución. Se destaca el descenso del número de EPA de seguimiento prospectivo, que en 2007 había disminuido respecto al año 2001 en un 75% mientras que, por el contrario, los estudios observacionales postautorización con diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD) y los estudios observacionales en los que el medicamento no era el factor de exposición fundamental (No-EPA) aumentaron un 146% y un 333%, respectivamente. La mayoría de los EPA fueron de ámbito nacional (264 estudios [76%]). En 337 (97%) se trataba de estudios multicéntricos. El médico fue la única fuente de información en 252 (72%) estudios.

Los objetivos generales más estudiados fueron «investigación de resultados» y seguridad (tabla 1). Los grupos farmacológicos más investigados fueron los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores

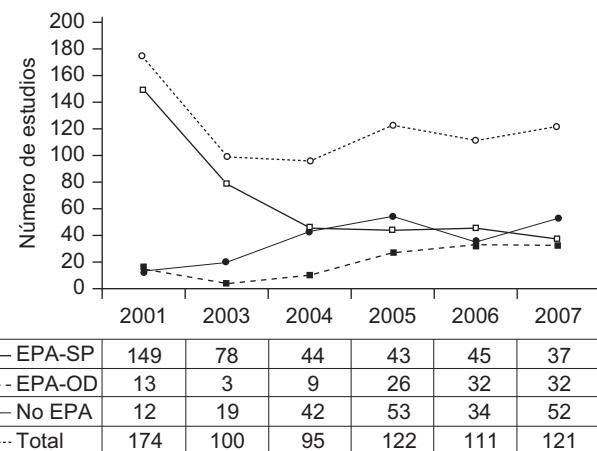


Figura 1. Estudios observacionales registrados en la AEMPS y su clasificación.

Tabla 1

Objetivos de los estudios postautorización

	Objetivo	Estudios (%) <sup>a</sup>
1	Investigación de resultados	224 (64)
	Efectividad	59 (17)
	Calidad de vida	
2	Seguridad	
	Cuantificación RAM	188 (54)
	Identificación FR	11 (3)
3	Identificación nuevas RAM	7 (2)
	Evaluación de Intervenciones o medidas	2 (0,6)
	Estudios de Utilización de medicamentos	
4	Uso Cualitativo	64 (18)
	Uso Cuantitativo	8 (2)
	Cumplimiento	43 (12)
5	Farmacoeconomía	
	Estudios costeefectividad	4 (1)
	Estudios costeefectividad	6 (2)
6	Epidemiología de la enfermedad	44 (13)
	Otros	35 (10)

FR: factor de riesgo; RAM: reacción adversa a medicamentos.

<sup>a</sup> N.º de estudios postautorización: 349. (La suma del total de estudios presentados en la tabla es mayor dado que un mismo estudio puede presentar varios objetivos.)

duladores (71 [20%]), fármacos del sistema nervioso central (67 [19%]), fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos (43 [12%]), y antiinfecciosos (42 [12%]), seguido de los fármacos del aparato cardiovascular (30 [9%]), preparados hormonales sistémicos, excluyendo las hormonas sexuales (19 [5%]) y fármacos del grupo musculoesquelético (19 [5%]). El resto de grupos farmacológicos supuso un 18%.

El diseño de los estudios se presenta en la tabla 2. Se registraron 314 (90%) EPA longitudinales, de los cuales 61 (19%) tenían grupo control. Cabe destacar que en los estudios donde se preveía un seguimiento de pacientes, este fue inferior a 6 meses en 109 (35,8%); entre 6-12 meses en 94 (30,7%) y superior a 12 meses en 102 (33,4%). Dicho periodo no superaba los 12 meses en 152 (64%) estudios de seguimiento prospectivo y en 45 (77,6%) estudios de seguimiento retrospectivo. Solo 46 (19%) de 247 estudios cuyo objetivo era la investigación de resultados y 36 (18%) de 199 estudios que estudiaban seguridad tenían grupo control. El tamaño muestral se justificó en 278 (80%) estudios.

El ámbito en el que mayoritariamente se pretendía desarrollar estos estudios fue atención especializada (224 [64%]), seguido de la atención hospitalaria (71 [20%]). Tan solo 35 estudios (10%) se llevaron a cabo en atención primaria, 15 (4%) en ámbito

<sup>d</sup> Las siguientes personas han colaborado en la recogida y tratamiento de la información: Javier García del Pozo, María Alejandra Su Hua Lei y José Manuel Montero Ramos.

asistencial mixto (atención especializada y primaria) y en 4 estudios no constaba el ámbito asistencial. En 321 (92%) estudios se indicaron los criterios de selección de los pacientes. El plan de trabajo del estudio estaba reflejado en 289 (83%) estudios, mientras que en el 93% de los estudios prospectivos se recogía el procedimiento de notificación de reacciones adversas. En un 60% (147 estudios) de los protocolos de los estudios de seguimiento prospectivo se preveía la presentación de informes de seguimiento a las autoridades sanitarias, y en un 79% (274 estudios) del total de EPA se preveía la presentación de un informe final.

Con respecto a los aspectos éticos, en 346 (99%) estudios se solicitó la revisión por parte de un comité ético de investigación clínica. El procedimiento de confidencialidad de datos del paciente estaba presente en 321 (92%) de los estudios, el consentimiento informado en 316 (91%) y la hoja de información al paciente en 315 estudios (90%). En 233 (94%) de los estudios prospectivos se recogía el procedimiento de notificación de reacciones adversas.

La **tabla 3** muestra los datos más relevantes obtenidos para el período 2003–2007, en comparación con los publicados anteriormente<sup>7</sup> para estudios registrados en el año 2001.

En el período de estudio, un total de 12 comunidades autónomas han introducido en la base de datos GESTO dictámenes de aquellas solicitudes de autorización de EPA de seguimiento prospectivo que les han sido presentadas. La tasa de autorización en las diferentes comunidades autónomas fue muy variable, oscilando entre el 19–79%, con una mediana del 57%.

En cuanto a los motivos de denegación de los estudios, se conocen los mismos para 113 de los 166 estudios que no

obtuvieron la autorización por parte de alguna comunidad autónoma. Los motivos de denegación más frecuentes fueron «metodología incorrecta» (56%), «inducción a la prescripción» (45%) y «objetivos irrelevantes» (33%).

De un total de 219 estudios registrados en la base de datos GESTO en el período de estudio, 167 disponían de dictámenes de más de una comunidad autónoma. En 36 de ellos (22%) hubo una concordancia total entre las diferentes resoluciones, y en 40 (24%) hubo el máximo nivel posible de discordancia (**tabla 4**). Incluyendo los 167 estudios se pudieron conformar un total de 55 pares de comunidades autónomas que disponía de al menos 3 estudios. Para cada par se obtuvo un índice kappa que osciló entre -0,5 y 0,67 (mediana=0,18; p25=0,08; p75=0,28). Para 31 pares (56%) la concordancia fue inferior a 0,20 (muy débil), para 18 (33%) fue entre 0,21 y 0,40 (débil), y para los 6 restantes (11%) fue superior a 0,40 e inferior a 0,8 (moderada o buena) (**fig. 2**).

Cuando la evaluación se restringió a aquellos pares con más de 30 estudios (n=35), el valor de concordancia que se obtuvo fue inferior a 0,20 (muy débil) para 22 (63%), entre 0,21–0,40 (débil) para 12 (34%) y entre 0,41–0,60 (moderada) para 1 (3%) (**fig. 2**).

## Discusión

El descenso en la presentación de EPA de seguimiento prospectivo sugiere que la normativa ha sido enormemente disuasoria, y es lógico pensar que lo habrá sido en mayor medida con los de menor valor científico o interés de salud pública, si bien la complejidad de los procedimientos administrativos también puede haber afectado negativamente a propuestas con alto valor científico o sanitario. Esto unido al bajo nivel de autorización ha llevado a una situación que, en 2007, se podría considerar de casi desaparición del circuito legal de este tipo de estudios, lo cual, como se ha insistido, tampoco es deseable. En general, los estudios presentados a la AEMPS han mejorado especialmente en su calidad ética y de forma discreta en su calidad técnica.

En relación con los aspectos técnicos, llama especialmente la atención la persistencia en utilizar diseños en los que no hay un grupo control, cuando parece improbable que se puedan aportar resultados válidos de efectividad y de seguridad sin él. En todo caso, este dato debería llevar a la reflexión a todos los agentes involucrados para saber exactamente el papel y el lugar de este tipo de estudios. No obstante, los datos apuntan hacia una mejoría en la calidad metodológica de los estudios registrados en el período investigado, de manera especial, el incremento de la justificación del tamaño muestral en los protocolos, el aumento de la proporción de estudios con seguimiento mayor a 12 meses y el

**Tabla 2**  
Diseño de los estudios postautorización

	Diseño	Estudios n (%)
1	Seguimiento con grupo control	61 (18)
	Prospectivo	46 (13)
	Retrospectivo	14 (4)
	Ambispectivo	1 (0,3)
2	Seguimiento sin grupo control	228 (65)
	Prospectivo	201 (58)
	Retrospectivo	26 (8)
	Ambispectivo	1 (0,3)
3	Casos y controles	1 (0,3)
4	Corte transversal	32 (9)
5	Transversal+seguimiento no controlado	25 (7)
6	Otros diseños	2 (0,6)
	Total	349 (100)

**Tabla 3**  
Comparación entre los resultados obtenidos para el período 2003–2007 y los publicados para 2001

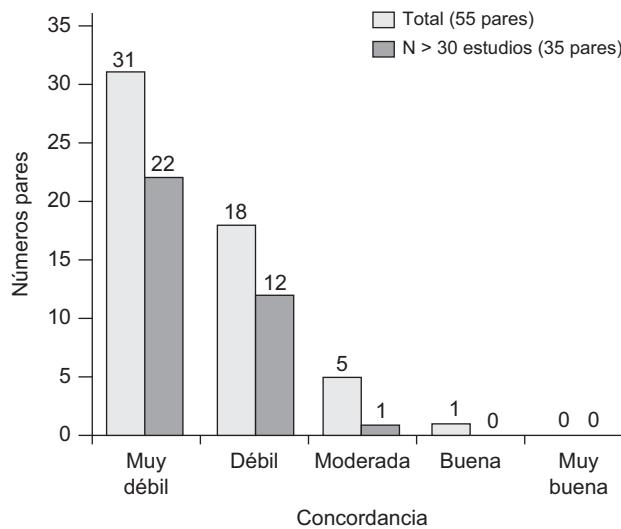
	N.º estudios 2003–2007 (%) N=349	N.º estudios 2001 (%) N=162	Valor p
Estudios controlados de seguimiento	61 (17)	28 (17)	0,90
Presentan objetivos de «investigación de resultados»	247 (71)	120 (74)	0,4613
Presentan objetivos de seguridad	199 (57)	85 (53)	0,3405
Justifican el tamaño muestral	278 (80)	70 (43)	< 0,0001
Seguimiento > 12 meses	99 (33)*	28 (17)	0,0002
Ámbito internacional	85 (24)	8 (5)	< 0,0001
Médico como fuente de información	252 (72)	160 (99)	< 0,0001
Realizados en atención especializada/hospitalaria	295 (85)	88 (54)	< 0,0001
Evaluados por un CEIC	346 (99)	21 (13)	< 0,0001
Informan al paciente	315 (90)	72 (44)	< 0,0001
Obtienen consentimiento informado	316 (91)	56 (35)	< 0,0001
Indican procedimiento de confidencialidad de datos	321 (92)	101 (62)	< 0,0001

\* N.º de estudios postautorización longitudinales para los que se conocía el tiempo de seguimiento=296.

**Tabla 4**

Grado de acuerdo en los dictámenes emitidos por la Comunidades Autónomas sobre los estudios que se presentaron en más de una

N.º CC.AA	N.º estudios	N.º estudios con acuerdo total (%)	N.º estudios con desacuerdo (%)	Grado de desacuerdo
2	19	9 (47%)	10 (53%)	
3	22	10 (45%)	12 (55%)	
4	20	6 (30%)	14 (70%)	7 desacuerdo 2:2 6 desacuerdo 1:3
5	24	3 (13%)	21 (87%)	13 desacuerdo 3:2 13 desacuerdo 4:1
6	28	4 (14%)	24 (86%)	10 desacuerdo 2:4 3 desacuerdo 3:3 7 desacuerdo 5:1
7	16	1 (6%)	15 (94%)	8 desacuerdo 4:3 5 desacuerdo 5:2 4 desacuerdo 6:1
8	15	1 (7%)	14 (93%)	4 desacuerdo 4:4 6 desacuerdo 5:3 4 desacuerdo 6:2
9	15	1 (7%)	14 (93%)	1 desacuerdo 7:1 4 desacuerdo 5:4 4 desacuerdo 6:3
10	8	1 (13%)	7 (87%)	2 desacuerdo 7:2 1 desacuerdo 8:1 1 desacuerdo 5:5 1 desacuerdo 6:4 3 desacuerdo 7:3 2 desacuerdo 9:1
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>36 (22%)</b>	<b>131 (78%)</b>	<b>40 con máximo desacuerdo (24%)</b>

**Figura 2.** Valores de concordancia según el índice Kappa.

incremento de estudios de ámbito internacional. En cuanto a la fuente de información, se ha encontrado mayor diversidad que la presentada en los estudios registrados en 2001, descendiendo aquellos en los que el médico era la única fuente de información.

En el período de estudio, el grupo farmacológico más estudiado ha pasado a ser el correspondiente a agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, que a su vez puede haber sido uno de los factores que ha contribuido a un incremento de aquellos estudios que se llevan a cabo en atención especializada y hospitalaria.

Los objetivos apenas han variado en comparación con los correspondientes al año 2001, siendo en su mayoría relacionados con investigación de resultados y la seguridad.

El aspecto que parece haber recibido una influencia más positiva de la normativa del año 2002 ha sido la calidad ética de los protocolos. Esto se puede apreciar en el incremento estadísticamente significativo de estudios evaluados por

un CEIC, de aquellos que proporcionaban información al paciente, de protocolos en los que se preveía la solicitud de consentimiento informado y de los que describían un procedimiento de protección de confidencialidad de los datos de los pacientes.

Por el contrario, el efecto más negativo de la normativa de 2002 y sus extensiones autonómicas, es el de la escasa concordancia en los dictámenes emitidos entre las diferentes administraciones sanitarias. Aunque no era de esperar un acuerdo total, dado que cada comunidad autónoma tiene sus prioridades y una cierta diferencia de criterio no debería ser considerada una anormalidad, es evidente que la discordancia es mucho mayor de la esperada. Esto, junto a la variabilidad en los procedimientos, ha contribuido a crear un evidente malestar entre investigadores y promotores.

En el año 2007 se modificaron las bases legales de los EPA, a través del Real Decreto 1344/2007<sup>10</sup>, con la idea de definir mejor el ámbito competencial de los diferentes estudios y lograr una mayor coordinación entre las diferentes administraciones sanitarias. A este fin, en septiembre de 2008 se constituyó el Comité de Coordinación de EPA, formado por representantes de la AEMPS y de los órganos competentes de las comunidades autónomas, entre cuyas funciones se encuentra la de armonizar los procedimientos y criterios de evaluación. Uno de los primeros resultados de este Comité ha sido la elaboración de unas directrices comunes y que han adquirido rango legal a través de la publicación de la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano<sup>11</sup>. El acuerdo entre todas las administraciones es el principal aval de estas nuevas Directrices sobre EPA, que hará posible su aplicación homogénea en todo el territorio nacional<sup>12</sup>.

No obstante, tan importante como unificar los procedimientos administrativos aplicables a este tipo de estudios, es la obtención del consenso necesario respecto a los criterios a aplicar en la evaluación por parte de las autoridades sanitarias. Parece obvio que esta tarea, difícil en algunos aspectos por involucrar prioridades diversas de diferentes comunidades autónomas, es sumamente importante y deberá ser abordada por el Comité de Coordinación de Estudios Postautorización.

Se puede concluir que la normativa publicada en el año 2002 ha resultado positiva en muchos aspectos, y las disfunciones encontradas podrían resolverse en gran parte mediante el desarrollo normativo de la regulación del año 2007, las iniciativas relacionadas que habrán de tener lugar y el esfuerzo armonizador respecto a criterios y procedimientos a través del Comité de Coordinación de Estudios Postautorización.

## 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, Roche Farma y Astra Zeneca.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Talbot J, Waller P, editores. *Stephens' detection of new adverse drug reactions*, 5th ed. Chichester: Wiley; 2004.
2. Circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. En: De Abajo FJ, Madurga M, Olalla JF, Palop R, editores. *La Farmacovigilancia en España*. Instituto de Salud «Carlos III», Madrid 1992; p. LIII–LV.
3. Circular 4/2000 de 24 de abril. Procedimientos de comunicación en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 16/2/2010]. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular\\_4-2000.zip](http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/circular_4-2000.zip).
4. Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (BOE núm. 173, de 20 de julio de 2002, p. 26876–82).
5. Circular 15/2002 de 10 de Octubre. Procedimientos de comunicación en materia de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano entre la Industria Farmacéutica y el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Agencia Española del Medicamento [consultado 16/2/2010]. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/CIRCULAR\\_15-2002\\_2.zip](http://www.aemps.es/actividad/documentos/docs/CIRCULAR_15-2002_2.zip).
6. García del Pozo J, De Abajo FJ. Estudios post-autorización de tipo observacional en España: situación administrativa. ICB digital n° 24 (julio de 2004).
7. Pérez-Zafra B, García del Pozo J, Aguilar A, De Abajo FJ. Calidad de los estudios postautorización de tipo observacional registrados en España antes de su regulación. *Med Clin*. 2006;126:607–10.
8. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37–46.
9. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
10. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano. (B.O.E. núm. 262, de 1 de noviembre de 2007, p. 44631–40).
11. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. (B.O.E. núm. 310, de 25 de diciembre de 2009, p. 109761–75).
12. De la Fuente Honrubia C, De abajo Iglesias FJ, García del Pozo J, Vargas Castrillón E. Estudios postautorización de tipo observacional en España: Justificación y bases de una nueva normativa. *Med Clin*. 2010;134:605–11.

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Caldwell PHY, Hamilton S, Tan A, Craig JC. Strategies for increasing recruitment to randomised controlled trials: systematic reviews. *PLoS Clin Trials* 2010;7:1000368.

El reclutamiento de participantes en ensayos clínicos resulta vital para el buen desarrollo del mismo. A pesar de que se ha publicado algún estudio sobre el tema, los resultados son, hasta ahora, no concluyentes. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la eficacia de diversas estrategias pautadas de reclutamiento.

Según los autores, aquellas estrategias que se centran de manera especial en concienciar a los participantes sobre el beneficio potencial de la intervención en estudio, y el impacto de ésta sobre la enfermedad, entre otros, aumentan el grado de reclutamiento. Hacen falta más estudios que analicen la implementación de estrategias centradas en estos parámetros, para confirmar estos resultados.

### bioética

- Grady C. Do IRBs protect human research participants?. *JAMA* 2010;304:1122-3.

La inversión de la industria farmacéutica en investigación clínica en Estados Unidos es más alta que la de los NIH, cuyo presupuesto ha aumentado desde 1.000 M\$ en 1970 a 30.000 M\$ en 2010.

Preocupa de manera creciente la ampliación de las misiones de los CEIC y su burocratización. En Estados Unidos se dice que están más pendientes de proteger a la institución en la que se realiza el ensayo que a los participantes. Se citan los siguientes problemas: excesivo papeleo, interpretación inflexible de las normativas reguladoras, atención a detalles irrelevantes y ampliación de sus obligaciones en cuestiones que parecen tener poco que ver con la misión de proteger a los participantes.

Hay amplia variabilidad de un comité a otro, tanto en sus procedimientos como en las decisiones resultantes.

Hasta ahora no se han publicado estudios sobre la efectividad de los CEIC en proteger a los participantes en la investigación clínica. Se ha estudiado poco la naturaleza, calidad y profundidad de sus deliberaciones. Se ha afirmado que los datos disponibles indican que tienen elevados costes directos e indirectos.

- Menikoff J. Making Research Consent Transparent. *JAMA* 2010;304:1713-4.

La obtención del consentimiento informado en los pacientes incluidos en ensayos clínicos es uno de los principios fundamentales de los diferentes códigos éticos. El proceso de obtención de este consentimiento envuelve diferentes etapas, pero la hoja de información o formulario de consentimiento juega un papel fundamental en el proceso: incluye la información fundamental que debe ser comunicada al sujeto participante y sirve para demostrar que esta información ha sido realmente proporcionada. Teniendo en cuenta la importancia de la hoja de información, parece justificado proponer que, al igual que se considera necesario hacer público el registro de ensayos clínicos, se debería considerar el acceso público a estas hojas de información. Una manera de hacerlo sería utilizando registros ya existentes.

- Menikoff J. The paradoxical problem with multiple-IRB review. *N Engl J Med* 2010;363:1591-1593.

Puede pensarse que, en el contexto de estudios multicéntricos, la revisión de un estudio por varios comités de ética de investigación clínica (CEIC) puede suponer un mayor beneficio para los participantes de un estudio. Esta práctica ha sido criticada por el gasto de recursos que supone y el retraso que puede conllevar en el inicio de las investigaciones. Por razones científicas, en todos los centros se ha de aplicar el mismo protocolo y la misma hoja de información. No hay evidencias respecto a la idea de que la revisión múltiple de un protocolo por varios CEIC conlleve una mejora ética de los protocolos y de las hojas de información. Como posible solución se menciona la legislación europea, que incluye la emisión de un dictamen único como representación de la revisión ética de un protocolo para cada país miembro de la Unión Europea.

---

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

## noticias

### **Fallecimiento de nuestro compañero Manel Barbanoj Rodríguez**

Tristemente comunicamos el fallecimiento el pasado 11 de diciembre de nuestro compañero Manel Barbanoj Rodríguez.

Manel Barbanoj era el jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona, y el director del Centro de Investigación del Medicamento del mismo centro hospitalario, así como profesor del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

La Sociedad Española de Farmacología Clínica desea transmitir sus condolencias a los familiares, compañeros y allegados.

### **Resolución de la convocatoria de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente**

Con fecha 27 de diciembre se publicó la relación definitiva de proyectos de investigación financiados de acuerdo con la convocatoria de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad del Gobierno de España.

La convocatoria correspondiente al año 2010 ha evaluado unos 350 proyectos, y se ha resuelto con la publicación de un listado definitivo de más de 190 proyectos financiables. La resolución puede consultarse en: [http://www.mspsi.es/ciudadanos/infAdministrativa/pdf/31122010Resolucion\\_Definitiva\\_ECI.pdf](http://www.mspsi.es/ciudadanos/infAdministrativa/pdf/31122010Resolucion_Definitiva_ECI.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 y Caridad Pontes**

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)  
[cpontesg@gmail.com](mailto:cpontesg@gmail.com)

**próximo número**

**nº 69**  
enero de 2011

---