

| | | | | | |
|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| 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 Elisa Chilet y cols, titulado [Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España](#).

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

[Jornada Encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica](#). 20 octubre, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

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 67 - octubre de 2010



Investigación clínica y bioética

Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España

Recommendations for the study and evaluation of gender differences in clinical trials in Spain

Elisa Chilet Rosell^{a,b,*}, M. Teresa Ruiz Cantero^{a,b}, Noa Laguna-Goya^c, Fernando De Andrés Rodríguez-Trelles^d y Grupo de trabajo para el estudio de la inclusión de Mujeres en los Ensayos Clínicos, y análisis de Género de los mismos

^a Grupo de Investigación de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, España

^b CIBERESP, Madrid, España

^c División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de febrero de 2010

Aceptado el 11 de marzo de 2010

On-line el 13 de mayo de 2010

Introducción

Pese a las reconocidas diferencias fisiológicas entre ambos sexos, las mujeres han sido subrepresentadas en los ensayos clínicos (EC)¹. Desde principios de los 90 se debate en las revistas científicas sobre el sesgo de género en la atención sanitaria y la falta de representación de las mujeres en la investigación clínica².

En 1993, la FDA reconoce la importancia de la participación de las mujeres en los EC y publica una guía de acción para el estudio y evaluación de las diferencias según sexo en los EC³. Pero, la influencia de las políticas de género en los EC de nuevos fármacos sigue limitada^{4–14}.

La posición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) difiere de las agencias de EE.UU. La directriz «Gender considerations in the Conduct of Clinical Trial» concluye que el porcentaje de mujeres en la población de estudio generalmente representa al esperado en la población diana; y que los resultados de una revisión de las directrices International Conference on Harmonization (ICH) existentes y de los trabajos de campo realizados en las regiones International Conference on Harmonization (ICH), más los provenientes de su experiencia en la materia, son contrarios a la necesidad de una guía ICH específica sobre mujeres como población especial en los EC¹⁵.

La Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres en España modificó la Ley 14/1986, General de Sanidad, en el tratamiento de los datos contenidos en registros, encuestas, estadísticas u otros sistemas de información médica para permitir el análisis de género incluyendo, siempre que sea posible, su desagregación por sexo.

Para contribuir a incorporar la perspectiva de género en la agenda de investigación clínica en España, y en concreto en los EC, se vienen realizando investigaciones sobre la aplicación en los EC de ciertos fármacos como los antirretrovirales⁴ y los antiinflamatorios^{5,6}, de las recomendaciones de la guía de acción de la FDA. A partir de cuyos hallazgos y junto con los de otros autores^{7–14} y un grupo de informantes clave de los diferentes ámbitos de la farmacología y la investigación clínica se ha redactado el presente documento de consenso y establecido una serie de pasos a seguir para la inclusión de las mujeres en los EC y el análisis estratificado por sexo de sus hallazgos, lo cual podría ser considerado como requisitos mínimos para la validez científica y capacidad inferencial poblacional de los resultados de los EC que forman parte del plan de desarrollo de un nuevo fármaco.

Metodología

Para elaborar el documento consenso se utilizó la técnica de informadores clave pertenecientes a diferentes ámbitos del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elisa.chilet@ua.es (E. Chilet Rosell).

desarrollo de nuevos fármacos y su vigilancia. La finalidad fue que cada informante clave aportara a la discusión general ideas desde su área de conocimiento. En concreto, se contó con la participación de profesionales relacionados con Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC), Universidad, Inspección de EC de los servicios sanitarios, farmacovigilancia, empresa de investigación y desarrollo de EC (fases clínica y preclínicas), Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y EMEA.

En una primera etapa, se proporcionó a los informantes clave bibliografía relevante sobre la inclusión de mujeres en los EC y la evaluación de diferencias por sexo, y análisis estratificados por sexo de EC de un nuevo fármaco^{3-8,15,16}. Junto a este material se incluyó un cuestionario de respuestas abiertas (Anexo 1). Los informantes respondieron individualmente sobre los retos de la realización de EC para considerar las diferencias por sexo en la farmacocinética, los problemas que se derivan de no considerar estas diferencias en los ensayos, y en función de ello, el establecimiento de prioridades dependientes de la factibilidad de incorporación sistemática del factor «diferencias por sexo», en cada fase del desarrollo de un nuevo fármaco.

Las repuestas de los informantes clave al cuestionario se agruparon en:

- A) Pros y contras de las recomendaciones de la literatura científica.
- B) Requisitos de los EC que formen parte del plan de desarrollo de un fármaco.
- C) Opinión de los informantes clave sobre la regulación europea respecto.
- D) Recomendaciones para promover el cumplimiento de la ley para la igualdad efectiva de mujeres y hombres y recomendaciones propias para mejorar la información sobre diferencias por sexo y análisis de género en los ensayos clínicos.

Una vez procesada la información de las respuestas, se realizó una reunión de trabajo con los informantes clave, en la que presentado el estado de la cuestión a debatir, y las conclusiones de las encuestas de opinión individual, se discutió para llegar a un consenso sobre la pertinencia de elaborar las recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias según sexo en los ensayos clínicos en España, su contenido y pasos a seguir para mejorar la información sobre diferencias por sexo, y el análisis de género en el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco.

Resultados

A. Pros y contras de las recomendaciones de la literatura científica para mejorar la información sobre diferencias por sexo y análisis de género en los EC.

1. Obligatoriedad de incluir mujeres en EC y realizar análisis desagregado por sexo en las guías actuales.
Pros: La inclusión obligatoria de mujeres en EC facilitaría y extendería su cumplimiento. Se podría sancionar a los promotores de EC que no incluyeran mujeres en los ensayos sobre tratamientos potencialmente utilizados por ellas.
Contra: Aumentaría el gasto de los EC.
2. Creación de un Registro de EC que incluya datos desagregados por sexo.
Pros: Permitiría obtener los datos relativos a las mujeres y podría ser la base para estudiar las posibles diferencias por sexo más a fondo, aumentando la transparencia en la investigación y evitando la duplicidad de trabajos.
Contra: Recursos limitados.

3. Incluir formularios estándar respecto a los derechos de las mujeres para tomar decisiones por sí mismas y permitirles valorar su riesgo durante el embarazo y riesgo fetal, y posibles ventajas de su participación en EC.

Pros: Permite a la mujer una vez informada en profundidad poder tomar autónomamente una decisión y facilitar la inclusión de mujeres en los EC. *Contras:* Lograr un equilibrio entre suficiencia de información y grado de comprensión siempre es difícil. Incluir otro formulario aumenta la burocracia de los EC y el riesgo de confusión con otros documentos, que por razones éticas y legales son básicos, como la hoja de información al paciente y el consentimiento informado.

4. Estudios independientes postautorización de nuevos fármacos cuyos EC hayan sido financiados por la industria.
Pros: La Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y el Real Decreto de Farmacovigilancia (1344/2007, de 11 octubre) abogan por la realización de estudios postautorización, para obtener los datos que no se pueden obtener en EC. Existen subvenciones para la investigación independiente. Su realización podría evitar el sesgo de publicación cuando los resultados no son favorables.
Contras: No siempre es fácil reconocer el grado de independencia de los promotores. Estos estudios necesitan financiación pública, lo que puede representar un serio obstáculo. Para promover los postautorización deberían mejorarse los mecanismos de control e inspección de todos los estudios como garantía de credibilidad de sus resultados.

5. El embarazo como criterio de exclusión deber ser considerado tanto en el caso de mujeres en edad fértil como en las parejas de los hombres que participen en los EC.

Pros: Aumentaría la protección del feto de posibles efectos teratogénos. En los últimos años ya se están incluyendo hojas de información al paciente y consentimiento informado específicos, así como solicitudes de autorización de seguimiento de embarazos de las parejas de participantes varones. *Contras:* La falta de información aumentaría la incertidumbre en mujeres embarazadas. Si se trata de un medicamento para el tratamiento de patología propia del embarazo deben realizarse ensayos en este grupo de población. Previo al ensayo en mujeres embarazadas, se tienen que tener datos de preclínica, todos los estudios de toxicidad incluidos los de toxicidad en reproducción, y datos de seguridad en EC en los que hayan participado mujeres en edad fértil no embarazadas. Si es posible, se deberían obtener los datos de eventuales embarazos en el curso de los ensayos con ese medicamento.

- B. Requisitos de los EC que formen parte del plan de desarrollo de un fármaco, de modo que la información disponible para la comercialización del fármaco aporte información de posibles diferencias por sexo expuestos por los informantes clave.

1. Siendo el EC el paradigma de la investigación clínica y la herramienta básica para evaluar la eficacia de los medicamentos, la población de estudio debe asemejarse lo más posible a la real. Por tanto, las mujeres deben ser incluidas en el plan de desarrollo de fármacos potencialmente usados por ellas, los resultados deben mostrarse desagregados por sexo en los informes finales de aprobación del fármaco y en la publicación de EC, de modo que se pueda obtener información para mejorar la atención individual a las mujeres.
2. La inclusión de las mujeres desde las fases iniciales de desarrollo del fármaco es esencial, pues en estas fases se obtienen datos de diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre hombres y mujeres; que orientan la pauta de administración en fases posteriores.

3. Para la validez externa de los resultados, se debe estratificar los resultados de eficacia, efectos adversos, dosis respuesta y concentración en sangre y realizar el análisis por subgrupos, según los factores que afecten a la extrapolación de los datos, entre ellos el sexo, debido a las diferencias en farmacocinética y farmacodinámica entre hombres y mujeres.
 4. Si el perfil metabólico, los resultados de estudios preclínicos o la información conocida sobre fármacos similares sugieren una potencial interacción entre fármacos, es recomendable realizar estudios de interacción entre fármacos durante el desarrollo clínico del fármaco estudiado, como es el caso de los anticonceptivos hormonales y la terapia hormonal sustitutiva. En muchos casos, como criterio de inclusión en los EC, se exige a las mujeres que sigan un método eficaz de contracepción, que puede consistir en la toma de anticonceptivos hormonales para evitar un posible embarazo durante su desarrollo.
 5. Puede ser que muchos estudios estén bien diseñados, con un número adecuado de pacientes y que incluso se realice un análisis de los datos por sexo. Pero, esta información no se publica porque, probablemente, los investigadores no la encuentran relevante si no se encuentran diferencias. Podría mejorarse si las revistas científicas incluyeran en las guías de publicación la recomendación (u obligación) de presentar estos datos. O al menos que se explicita si se ha realizado un análisis por sexo, metodología seguida y resultados obtenidos. Saber que no hay diferencias también es importante.
- C. *Opinión de los informantes clave sobre la regulación europea respecto al estudio de las diferencias entre sexos y análisis de género en ensayos clínicos*
1. Aparecen ciertas recomendaciones dispersas en diferentes Guías ICH (E3, E2, E4, E8, M3 y M4E en <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>), de tal modo que seguir estrictamente estas recomendaciones podría ser útil. Pero, la suavidad de las declaraciones en las directrices ICH sobre las muestras de los EC debilita considerablemente sus recomendaciones, tal es el caso de la expresión: «Si el tamaño del estudio lo permite, el valor de referencia debe examinarse por características demográficas... Por ejemplo, la comparación de los efectos adversos por sexo»⁵.
 2. Ya que los códigos de buenas prácticas tienen carácter obligatorio en España, es deseable que recogieran una mejor regulación sobre la participación de las mujeres en el proceso de evaluación de un nuevo fármaco; y se canalizase un posible debate con participación de estructuras sanitarias independientes como la OMS.
- D. *Recomendaciones para promover el cumplimiento de la ley orgánica 3/2007 para la igualdad efectiva de mujeres y hombres y recomendaciones propias para mejorar la información sobre diferencias por sexo y análisis de género en los ensayos clínicos.*
1. Cómo fomentar el cumplimiento de la Ley de Igualdad Las agencias y organismos públicos de investigación, los CEIC y la AEMPS, los órganos de inspección de servicios sanitarios de las CCAA y el propio Ministerio de Sanidad y Política Social deberían fomentar el cumplimiento de la Ley de Igualdad. Para ello, convendría financiar estudios que se adecuen al espíritu de la Ley, fomentar medidas ideadas para posibilitar la adecuada participación de las mujeres y el análisis estratificado por sexo en EC, o en su caso solicitar las razones para no hacerlo y la limitación que supone, como un criterio más a valorar para considerar la idoneidad o no del EC.

Al amparo de la Ley de Igualdad corresponde crear un documento de consenso que apoye metodológicamente el cumplimiento de los requisitos necesarios, en todas las etapas del plan de desarrollo del nuevo fármaco, incluida la publicación de resultados.

2. *Cómo mejorar la información sobre diferencias por sexo en los EC.*

Hasta que no se haya demostrado que un nuevo fármaco para problemas de salud que afecte a ambos sexos, no presenta diferencias en eficacia y efectos adversos, hombres y mujeres deberán estar suficientemente representados de acuerdo con la prevalencia del problema en ellos y presentar todos los resultados desagregados por sexo, incluidos abandonos y motivos.

Difundiendo y educando sobre la importancia de conocer las diferencias según sexo para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos a todos los implicados en el proceso: administraciones públicas, CEIC, universidades e investigadores, clínicos y pacientes.

Los CEIC y a la AEMPS deberían exigir al promotor de EC que explique en cada caso porqué es conveniente o no la inclusión de hombres y mujeres. Tanto la AEMPS como los editores de las revistas científicas deberían realizar la función de control sobre el análisis de los datos desagregados por sexo en los informes de autorización de nuevos medicamentos y en la publicación de artículos respectivamente, estableciendo criterios de publicación que incluyan el análisis estratificado por sexo de los EC (tipo CONSORT). Crear un registro obligatorio de los EC de nuevos fármacos en curso sobre los pacientes reclutados, y con los resultados desagregados por sexo de todos los EC concluidos o no y que debería ser de acceso público.

Los CEIC y los organismos públicos de investigación deberían valorar en los procesos de evaluación la creatividad en la identificación, reclutamiento y mantenimiento de las mujeres en los EC para la generalización de los resultados.

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.

Financiación

Este trabajo ha contado con financiación del Fondo de Investigación en Salud del Instituto Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (PI07/90040). Centro de Estudios de la Mujer de la Universidad de Alicante, Observatorio de Salud de la Mujer del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Cuestionario. Mujeres y Ensayos Clínicos: Bases para la elaboración de Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de Género en los Ensayos Clínicos de fármacos en España.

Comentar las siguientes afirmaciones:

- Razonar acerca de lo recomendable que es:
 - La distribución por sexo de la población que entra a formar parte de un EC represente a la población que consumirá el fármaco una vez sea comercializado.
 - La inclusión de las mujeres desde la Fase I del proceso de elaboración del nuevo fármaco.
 - La estratificación por sexo en los EC para la validez externa de los resultados de eficacia, efectos adversos, dosis respuesta y concentración en sangre.
 - El análisis de resultados por subgrupos.
 - El análisis de interacciones entre el medicamento de estudio y el uso de hormonas exógenas (anticoncepción hormonal y terapia hormonal sustitutiva).
 - La consideración de la posible influencia de las variaciones hormonales del ciclo menstrual en la farmacocinética del fármaco.
 - La consideración del estatus menstrual (mujeres en edad fértil, mujeres postmenopáusicas) en los resultados del EC.
Razonar acerca de las siguientes afirmaciones:
 - «No sólo las mujeres deben ser incluidas en todos los EC de fármacos potencialmente usados por ellas, los resultados deben mostrarse tal y como solicitan las guías existentes^{3,16} y ser desagregadas por sexo cuando sean publicadas, de tal modo que se pueda obtener información de las mujeres».
 - «Debe haber suficiente número de cada subgrupo para que el análisis de los datos sea útil y robusto. Estos análisis deben ser planeados para evitar falsas inferencias».
 - «La información suficiente sobre beneficios y perjuicios de los fármacos prescritos a mujeres es suficientes para que las mujeres se sientan seguras al tomarlos».
- Analizar los pros y contras de una serie de recomendaciones publicadas en la literatura científica para mejorar la información sobre diferencias por sexo y análisis de género en los EC.
 - Es recomendable transformar las guías actuales sobre la inclusión de mujeres en EC y análisis desagregado por sexo, en requisitos para aprobación y financiación de ensayos clínicos.
 - Crear un registro de EC que incluyan datos por sexo.
 - Incluir formularios estándar respecto a los derechos de las mujeres para tomar decisiones por sí mismas y permitirles valorar su riesgo, su riesgo durante el embarazo, el riesgo para su feto y las posibles ventajas de su participación en EC.
 - Realizar estudios postautorización independientes de nuevos fármacos cuyos ensayos hayan sido financiados por la industria.
 - Indicar en la ficha técnica si el fármaco ha recibido una aprobación acelerada con información en número, sexo y edad de los que se han incluido en los EC.
 - Autorizaciones sometidas a condiciones especiales.
 - Considerar el embarazo como criterio de exclusión debe ser tenido en cuenta en el caso de mujeres y hombres en edad fértil.
 - Las agencias e instituciones financieras deben valorar en los procesos de evaluación la creatividad en la identificación, reclutamiento y mantenimiento de las mujeres en los ensayos para la generalización de los resultados.
 - Los editores de las revistas científicas y los evaluadores, que ya vienen determinando la forma y el contenido de la evidencia científica, incorporen el requisito de presentación de los resultados estratificados por sexo y con un análisis de género. En el caso de no incorporar este requisito, se debería explicitar en el artículo el reconocimiento específico de que la generalización de los resultados a mujeres es limitada.
- Internacionalmente, el tema de la participación de las mujeres en los EC también ha sido discutido. En particular, por parte de la International Conference on Harmonization (ICH). El ICH ha desarrollado guías de buenas prácticas específicas para poblaciones geriátricas y pediátricas, alegando que, debido a la influencia de la edad (en ambos casos) y a la medicación concomitante (en población geriátrica), estas dos poblaciones necesitan una atención especial en el desarrollo de fármacos. Pero, no opina lo mismo sobre las mujeres. De hecho, tras revisar las políticas ya existentes en EE.UU, Europa y Japón, y sus propias guías de buenas prácticas, el ICH considera que no son necesarias guías específicas sobre género. ¿Cuál es tu opinión?
- La Ley de Igualdad modificó la Ley 14/1986 General de Sanidad en el tratamiento de los datos contenidos en registros, encuestas, estadísticas u

otros sistemas de información médica, para permitir el análisis de género incluyendo, siempre que sea posible, su desagregación por sexo. Esta Ley establece que las administraciones públicas fomentarán la investigación científica que atienda las diferencias entre mujeres y hombres en relación con la protección de su salud, especialmente en lo referido a la accesibilidad y el esfuerzo diagnóstico y terapéutico, tanto en sus aspectos de EC como asistenciales. ¿Cómo deben actuar las administraciones públicas para ello? Sugerir, cómo mejorar la información sobre diferencias por sexo y análisis de género en los EC.

EC: Ensayo Clínico.

Anexo 2. El Grupo de trabajo para el estudio de la inclusión de Mujeres en los Ensayos Clínicos, y análisis de Género de los mismos está compuesto por:

Elisa Chilet Rosell,^{1,2} M. Teresa Ruiz Cantero,^{1,2} Noa Laguna-Goya,³ Fernando Antúnez Estévez,⁴ Isabel Montero,^{2,5} Cristina Navarro Pemán,⁶ Mar García Arenillas,⁷ Nerea Leal,⁸ Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles⁹, Carlos Álvarez-Dardet,^{1,2} M. Angeles Pardo.¹

- Grupo de Investigación de Salud Pública, Universidad de Alicante.
- CIBERESP.
- División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Inspección Médica de Servicios Sanitarios, Comunidad Autónoma de Andalucía.
- Departamento de Psiquiatría, Universidad de Valencia, España.
- Centro de Farmacovigilancia de Aragón.
- Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital San Carlos de Madrid, España.
- Dynakin S.L.
- Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Bibliografía

- Ruiz MT. A two way of gender bias in Medicine. *J Epidemiol Comm Health*. 1997;51:106-9.
- Siang S. The mismeasure of woman: women and clinical trials. *Magazine HMS Beagle*. 2000;83.
- Food and Drug Administration. The mismeasure of woman: women and Clinical Trials. Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation Drugs. Dept. of Health and Human Services Food and Drug Administration. Fed Reg. 1993;58:39409-11.
- Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *J Epidemiol Comm Health*. 2006;60:911-3.
- Cascales Pérez S, Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. Ensayos clínicos con Rofecoxib: análisis desde una perspectiva de género. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:207-12.
- Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Horga JF. Women's health and gender-based clinical trials on etoricoxib: methodological gender bias. *J Public Health*. 2009;31:434-5.
- Montero I, Talavera M, Ruiz I. Clinical trials with a new atypical antipsychotic (Aripiprazole): Gender Specific Information Analysis. *Women Health*. 2008;47:39-51.
- Laguna Goya N, Rodríguez-Trelles FA. Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:343-50.
- Rochon PA, Clark JP, Binns MA, Patel V, Gurwitz JH. Reporting of gender-related information in clinical trials of drug therapy for myocardial infarction. *CMAJ*. 1998;159:321-6.
- Harris DJ, Douglas PS. Enrolment of women in cardiovascular clinical trials funded by the national heart, lung and blood institute. *N Engl J Med*. 2000;343:475-80.

11. Ramasubbu K, Gurm H, Litaker D. Gender Bias in Clinical Trials: Do Double Standards Still Apply? *J Womens Health Gen Based Med.* 2001;10:757-64.
12. Vidaver RM, LaFleur B, Tong C, Bradshaw R, Marts S. Women Subjects in NHI-Funded Clinical Research Literature: Lack of Progress in Both Representation and Analysis by sex. *J Womens Health Gen Based Med.* 2000;9:495-504.
13. Fleish J, Fleish M, Thürmann P. Women in early phase clinical drug trials. Have things changed over the past 20 years? *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:445-52.
14. Geller SE, Goldstein Adams M, Carnes M. Adherence to Federal Guidelines for reporting of Sex and Race/Ethnicity in Clinical Trials. *J Womens Health.* 2005;15:1123-31.
15. ICH Gender Considerations in the Conduct of Clinical Trials. (EMA/CHMP/3916/2005) Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/391605en.pdf>. (fecha de consulta 8/2/2010).
16. National Institutes of Health. NIH Guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research. *Fed Reg.* 1994;59FR14508.

revisiones bibliográficas

ética

- Allan GM, Korownyk C, LaSalle K, Vandermeer B, Ma V, Klein D, Manca D. Do randomized controlled trials discuss healthcare costs? *PLoS One* 2010;5:e12318.

El coste de los fármacos es un criterio de selección de los medicamentos. El objetivo de este estudio es describir la información sobre el coste farmacéutico que figura en los ensayos clínicos de seis revistas de elevado impacto durante el período 2003-2005. El 28% de los ensayos clínicos mencionaron algún tipo de coste sanitario, y el coste de los fármacos se describió sólo en el 5%. Los estudios financiados por la industria describieron con menor frecuencia los costes comparado con los estudios independientes. Los autores del presente estudio sugieren que es posible que los autores de los estudios financiados por la industria eviten mencionar los costes porque los fármacos que evalúan son más caros y que los autores de estudios independientes suelen incluir información sobre los gastos porque están más concienciados con el gasto farmacéutico.

- Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in ClinicalTrial.gov. *Ann Intern Med* 2010;153:158-66.

ANTECEDENTES: Los registros de ensayos clínicos deben favorecer la transparencia sobre la realización de ensayos clínicos y sus resultados.

El objetivo de este estudio observacional fue analizar las características diferenciales entre los diferentes ensayos clínicos incluidos en el registro ClinicalTrials.gov, en función de su fuente de financiación. Para ello se analizaron ensayos clínicos con hipolipemiantes, antidepresivos, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones, y vasodilatadores, realizados entre los años 2000 y 2006.

Los investigadores examinaron la asociación entre la fuente de financiación de 546 ensayos clínicos sobre 5 grupos de fármacos de prescripción frecuente, y si los resultados publicados favorecían el fármaco en investigación frente al de control.

RESULTADOS: Los resultados mostraron que los ensayos clínicos en los que el promotor es un laboratorio farmacéutico dieron resultados más favorables al fármaco experimental. Los ensayos promovidos por compañías farmacéuticas dieron resultados favorables al fármaco en un 85,4% de los casos, comparado con un 50% para los ensayos con financiación "pública", y un 71% para los ensayos en los que el promotor fue una institución sin ánimo de lucro o no gubernamental. También se observó que los ensayos promovidos por la industria tenían menos probabilidades de ser publicados en los 24 meses siguientes a su finalización.

- Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Shaddy RE, Denne SC and The Committee on drugs and Committee on Pediatric Research. *Pediatrics* 2010;125:850-860. DOI:10.1542/peds.2010-0082

En esta publicación se realiza una revisión actualizada de las guías publicadas por la Academia Americana de Pediatría en 1995 sobre los aspectos éticos a tener en cuenta en los estudios de investigación con medicamentos en población pediátrica. En estos últimos años se han producido numerosos cambios legislativos y regulatorios que han comportado un incremento en el número de estudios con medicamentos en niños. La investigación en esta población especialmente vulnerable requiere una guía y seguimiento de la conducta ética de estos estudios.

metodología

- Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Up-dating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ* 2010;340:850-4.

Los análisis de subgrupos son frecuentes en los ensayos clínicos. En el pasado se sugirieron siete criterios para evaluar los resultados de estos análisis (Oxman and Guyatt, *Ann Int Med*, 1992). Debido a que se han observado limitaciones con su uso, en este artículo se sugieren cuatro nuevos criterios para poder diferenciar entre los resultados reales y espurios obtenidos en los análisis de subgrupos:

- 1- Las variables del subgrupo que son analizadas y relacionadas con el tratamiento deben ser medidas a nivel basal, y no después de la aleatorización,
- 2- La dirección del efecto evaluado en el subgrupo se debería especificar a priori,
- 3- El efecto determinado en el subgrupo debe ser independiente y no explicado por la interacción con otras variables, y
- 4- Dicho efecto debe ir en la misma dirección cuando se analizan otras variables.

- Scott IA, Guyatt GH. Cautionary tales in the interpretation of clinical studies involving older persons. *Arch Intern Med* 2010;170:587-95. ID 88293

Cuestiones a considerar en la interpretación de estudios con pacientes de edad avanzada. Se trata de un grupo de población infrarrepresentado en ensayos clínicos, población más vulnerable, con los que se evalúa menos pero a los que se trata igual. Se revisan diversos aspectos sobre las intervenciones terapéuticas en estos pacientes: diseño del estudio, selección de las variables de medida, valoración de los posibles efectos adversos de las intervenciones, etc.

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

noticias

Jornada Encuentro de Comités Éticos de Investigación Clínica. 20 octubre, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

Ya es la séptima edición del Encuentro anual de Comités Éticos de Investigación Clínica que la Fundación AstraZeneca organiza. Este año la Jornada tendrá lugar el próximo 20 de octubre, de 10 de la mañana a 6 de la tarde, en el Hospital Universitario Puerta de Hierro en Majadahonda, Madrid.

En esta edición se analizará la actual Directiva Europea de Ensayos Clínicos y según los organizadores se pretenden 2 objetivos fundamentales con la Jornada. En primer lugar dar a conocer estos documentos y analizar los cambios que se proponen y en segundo lugar recoger la opinión y aportaciones de los CEIC para transmitirlos a las Autoridades Sanitarias competentes, a fin de que sean consideradas a la hora de incorporar los cambios propuestos a la legislación aplicable. El programa está disponible en <http://www.ceics.org/>.



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

cahelo01@yahoo.es

próximo número

n° 67
octubre de 2010
