

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 Fèlix Bosch titulado [Posibilidades del ensayo clínico en intervenciones no farmacológicas](#).

### 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

- [V jornadas de ética de la investigación biomédica](#)
- [XI jornadas de farmacovigilancia](#)

### próximo número

nº 74 - agosto-septiembre de 2011

## artículo original

# Posibilidades del ensayo clínico en intervenciones no farmacológicas.

## Resumen

En la terapéutica actual, junto a los compuestos químicos y biotecnológicos, alcanzan un papel relevante otras alternativas que podrían englobarse bajo la categoría de intervenciones no farmacológicas. Para su correcta evaluación y demostración de eficacia debería recurrirse a la metodología del ensayo clínico comparativo adecuadamente enmascarado. El presente artículo pretende revisar los estudios realizados en intervenciones no farmacológicas que emplean esta metodología y que se han publicado desde 2005 hasta mediados de 2010.

En un primer apartado se podrían incluir una serie de intervenciones instrumentales, entre las cuales destacan numerosos ensayos clínicos realizados en acupuntura no penetrante, electroacupuntura y acupuntura por láser, principalmente para el tratamiento del dolor, fatiga, rinitis, depresión y apnea del sueño. Por otro lado, la eficacia del láser como tal se ha analizado en aplicaciones como la de antiinflamatorio, en oftalmología y cirugía. En este grupo de intervenciones instrumentales se incluyen diversidad de ensayos clínicos con radioterapia y otros que evalúan la estimulación eléctrica transcutánea.

El ejercicio físico y determinadas técnicas de relajación juegan un papel cada vez más importante como instrumento terapéutico. Se dispone de estudios que evalúan el efecto del Tai Chi y un estudio comparativo a simple ciego que analiza los efectos del ejercicio físico en la hipertensión. Otro bloque importante de estudios se centra en la eficacia de determinadas dietas, si bien se basan en diseños sin enmascaramiento o únicamente a simple ciego, con alguna excepción.

Se han publicado pocos ensayos clínicos comparativos con distintas formas de soporte emocional. Su rigor se ve limitado por la elección de los controles y los problemas de enmascaramiento. Cabe destacar un estudio que compara dos formas distintas de terapia en pacientes con depresión y otro sobre la eficacia de la terapia cognitiva-conductual en la prevención de la depresión y ansiedad post-parto. Se han publicado estudios aplicando la evaluación cegada en la eficacia de la asistencia emocional por vía telefónica en ciertos traumatismos o de técnicas de hipnosis en el dolor del parto.

Más frecuentes son los estudios centrados en la modificación de determinadas conductas como en el uso de alcohol e incluso de Internet. Por otra parte, la racionalización de la prescripción médica, aunque en menor medida de lo que cabría esperar, queda reflejada en algún que otro trabajo. Destaca uno que evalúa dos tipos distintos de intervención en el uso de antibióticos en pacientes con dolor dental. Finalmente, en este grupo de estudios sobre modificaciones conductuales cabe citar uno que evalúa los efectos de la modificación de la conducta de los padres sobre el patrón de sueño de los bebés, y otro sobre intervenciones para la prevención de la violencia doméstica.

Otras intervenciones emplean la metodología del ensayo clínico para evaluar la capacidad de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en normalizar el estrés oxidativo, la deficiencia en la disponibilidad de óxido nítrico en pacientes con apnea del sueño y la eficacia comparativa del masaje en el dolor de espalda.

Finalmente también se han publicado, entre otros, estudios sobre algoritmos diagnósticos y técnicas educativas.

## Introducción

---

Si bien los productos de síntesis química, los productos naturales y sus análogos biológicos juegan un papel clave en la moderna terapéutica, no puede olvidarse que existen intervenciones no farmacológicas de un valor no desdeñable en el tratamiento de determinadas condiciones patológicas. En la actualidad la validez de los diversos tratamientos viene determinada por la demostración de su eficacia en el contexto de ensayos clínicos comparativos, en los que es determinante la presencia de un comparador y la realización en condiciones de doble ciego. Como es lógico, estas premisas deberían cumplirse en cualquier forma de intervención terapéutica (o diagnóstica u otra) lo que hace interesante una revisión de los ensayos clínicos de intervenciones no farmacológicas en la literatura médica. Hace unos años, la Fundación Dr. Antonio Esteve publicó una monografía<sup>(1)</sup> dedicada precisamente a este tema. En ella, distintos autores españoles describieron su experiencia personal en intervenciones tales como el alcoholismo, el deporte o la acupuntura. Este artículo trata de ofrecer una visión más amplia de este tipo de ensayos, centrándose en los estudios publicados desde 2005 hasta mediados de 2010.

## Tipos de intervenciones objeto de ensayos clínicos

---

### Intervenciones instrumentales

Una de las intervenciones más estudiadas siguiendo la metodología del ensayo clínico comparativo es la acupuntura, terapia de la que hay cerca de dos docenas de publicaciones en la prensa médica de calidad. De hecho, aunque abundan los artículos en revistas especializadas (*Acupuncture Medicine, Complementary Therapy Medicine*) es posible encontrar varios de estos ensayos en el *British Medical Journal* y en revistas como *Lancet, Lancet Neurology, JAMA* o *el British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Como era de esperar más de la mitad de estos estudios se refieren al tratamiento del dolor, pero hay también estudios centrados en la fatiga, la rinitis o incluso la depresión y la apnea del sueño. La acupuntura no penetrante es clave como control en muchos de estos ensayos, pero el recurso a la electroacupuntura permite también el uso de distintas frecuencias y controles.

Un ejemplo de la aplicación de la metodología del ensayo clínico comparativo al estudio de la eficacia de la acupuntura lo ofrece el artículo de Melchart y cols<sup>(2)</sup>, en el que se evaluaron los efectos de la misma en pacientes con cefalea tensional. En este estudio 270 pacientes de diversos centros fueron asignados a tres grupos de tratamiento: acupuntura, acupuntura mínima (definida como aplicación superficial de las agujas en puntos distintos de los considerados correctos) y un grupo comparativo de sujetos en lista de espera para tratamiento con acupuntura. Este grupo fue incluido dadas las relativas limitaciones de la acupuntura superficial como placebo. Los resultados fueron derivados de los diarios de cefalea y cuestionarios de dolor llenados por los pacientes antes y después del tratamiento. Se evaluó asimismo el grado de enmascaramiento de las intervenciones. La introducción del láser en medicina ha dado lugar a una forma particular de acupuntura, la acupuntura por láser, que parece gozar de predicamento. También aquí, aunque el número de estudios es limitado, dominan los ensayos referidos a los efectos analgésicos, pero se encuentran también otras indicaciones, como la depresión.

Dejando aparte esta aplicación, los estudios comparativos sobre la eficacia del láser cubren tanto las aplicaciones antiinflamatorias, con láser de baja intensidad, como las aplicaciones oftalmológicas o los usos quirúrgicos. Entre las primeras cabe señalar, a modo de ejemplo, el estudio de Leal Junior y cols.<sup>(3)</sup> sobre el efecto de irradiación láser de baja intensidad, comparado con placebo en la fatiga muscular post ejercicio en deportistas profesionales. Entre las segundas es interesante la comparación entre la fotocoagulación con láser verde convencional y los micropulsos subumbral de láser de diodo en pacientes diabéticos con edema macular.<sup>(4)</sup> En cuanto a las aplicaciones quirúrgicas es obvia la necesidad de recurrir a técnicas estándar como controles. Tal es el caso, por ejemplo, de la comparación entre la enucleación de la próstata mediante láser o mediante técnicas quirúrgicas convencionales.<sup>(5)</sup>

La intervención instrumental que con más frecuencia ha sido objeto de ensayos clínicos es la radioterapia, de los que se recogen un mínimo de 15 artículos en este período. También en este caso es posible encontrar tanto ensayos publicados en revistas especializadas, por ejemplo *Radiother Oncol*, como revistas de tipo más general, tales como *Lancet*, *Lancet Oncology* o *BMC Cancer*. Una vez más, la posibilidad de modificar la intensidad o los intervalos de administración facilita la realización de ensayos rigurosos. Tal es el caso, por ejemplo, de la comparación de radioterapia estándar frente a radioterapia de intensidad modulada en pacientes con cáncer de mama<sup>(6)</sup>, o la comparación de dos protocolos de distinta intensidad y frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>(7)</sup> Este último caso puede servir de ejemplo de la estratificación de pacientes por variables importantes, como el centro de tratamiento y la extensión de la enfermedad, así como de la supervisión del protocolo por un comité de ética y el recurso al análisis estadístico por intención de tratamiento.

Otra intervención instrumental estudiada es la estimulación eléctrica transcutánea, de la que se han publicado en este período casi una docena de artículos. Casi todos ellos se centran en la posibilidad de recuperar la función motora en distintas condiciones, pero también se ha estudiado como tratamiento del dolor. Curiosamente en esta intervención algunos de los ensayos publicados han sido realizados en condiciones de simple ciego. Una situación semejante se da en los escasos ensayos publicados sobre la eficacia de otros tipos de intervenciones, como algunos estudios bien diseñados sobre intervenciones tales como la irradiación ultravioleta<sup>(8)</sup> o distintas formas de soporte mecánico<sup>(9)</sup>, si bien también es posible encontrar, por ejemplo, un estudio a doble ciego de los efectos de los ultrasonidos en la formación ósea.<sup>(10)</sup>

### Ejercicio y dieta

El ejercicio físico juega un papel cada vez más importante como instrumento terapéutico y es lógico que se hayan emprendido estudios para definir con precisión su eficacia en muy diversas condiciones patológicas<sup>(11-13)</sup>. Obviamente, la inclusión de controles en estos ensayos plantea serios problemas, pero es interesante constatar que no son inabordables. Así, entre los más de 20 artículos publicados en estos últimos 5 años encontramos casos como el de Tsang y cols.<sup>(14)</sup> en el que se evalúa el efecto del Tai Chi en los niveles de glucosa y la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. En este caso, realizado en condiciones de doble ciego, el grupo comparativo realizó un ejercicio mínimo del que existían datos publicados indicando que no producía efectos físicos o psicológicos, pero se consideró necesaria su inclusión para controlar los posibles efectos de la atención o interacción social con otros miembros o con el instructor. Además, se supervisó en ambos grupos la frecuencia cardiaca y la percepción de actividad ejercida, utilizando una escala (*perceived exertion scale*) ampliamente validada. Por último, si bien en este caso se recurrió a una comparación a simple ciego, es interesante señalar un estudio sobre los efectos del ejercicio físico en la hipertensión<sup>(15)</sup> en el cual se utilizaron comparaciones cruzadas y se llegó a la conclusión de que 4 episodios de 10 minutos de ejercicio a lo largo del día eran tan efectivos como un solo episodio de 40 minutos para disminuir las cifras de tensión arterial en pacientes hipertensos.

El establecimiento de la eficacia de una determinada dieta plantea también serios problemas en cuanto a la realización de ensayos en condiciones óptimas. Por ello, quizás no debe extrañar que aun cuando se han publicado estudios en revistas de reconocido prestigio<sup>(16-18)</sup> en la mayoría de los casos no existe enmascaramiento o bien se recurre a un enmascaramiento a simple ciego. Con todo, es posible encontrar artículos como el de Lee y cols.<sup>(19)</sup> en el que el efecto de una dieta restringida en fenilalanina en pacientes diagnosticados tardíamente y con comportamiento violento fue evaluado en condiciones de doble ciego y empleando un control con placebo.

### Psicoterapia, modificaciones de la conducta y adquisición de habilidades

En el período analizado son escasos los ensayos clínicos comparativos de distintas formas de soporte emocional, y el rigor de los estudios se ve limitado por la elección de controles y los problemas de enmascaramiento. A pesar de ello, cabe citar artículos como el publicado en el *British Journal of Psychiatry*<sup>(20)</sup> en el que se comparan dos formas distintas de terapia en pacientes con depresión, o el de Austin y cols<sup>(21)</sup> sobre la eficacia de la terapia cognitiva-conductual en la prevención de la depresión y ansiedad post-parto. El recurso

a un evaluador ciego a la identidad de las intervenciones se ha utilizado también en protocolos más o menos elaborados para evaluar, por ejemplo, la eficacia de la asistencia emocional por vía telefónica en ciertos traumatismos<sup>(22)</sup> o de técnicas de hipnosis en el dolor del parto.<sup>(23)</sup>

Más frecuentes son los estudios centrados en la modificación de determinadas conductas. Así, es posible encontrar diversos estudios centrados en intervenciones destinadas a modificar el consumo de alcohol y es curioso constatar que en esta categoría han entrado con fuerza intervenciones basadas en aplicaciones accesibles a través de *internet*. Ejemplos de estas intervenciones los constituyen los intentos de autores de Oxford y Leeds<sup>(24, 25)</sup> de reducir el consumo de alcohol en estudiantes universitarios de Gran Bretaña. Por otra parte, dada la atención que se presta en estos últimos años a la racionalización de la prescripción médica, cabría esperar que las intervenciones destinadas a la modificación de conductas prescriptivas tema fuera objeto de numerosos estudios, pero no es así. Uno de los pocos que cabe citar es el de Seager y cols.<sup>(26)</sup> en el que se evalúan dos tipos distintos de intervención (envío por correo de guías de prescripción o información personal por parte de un farmacéutico especializado) frente a no intervención en el uso de antibióticos en pacientes con dolor dental. Finalmente, cabe quizás citar en el contexto de modificaciones conductuales un interesante estudio sobre los efectos de la modificación de la conducta de los padres sobre el patrón de sueño de los bebés, realizado en Australia<sup>(27)</sup> y el ensayo de Proynk y cols, publicado en *Lancet*<sup>(28)</sup> sobre intervenciones destinadas a la prevención de la violencia doméstica.

### Otras intervenciones

Los artículos citados hasta aquí no agotan las aplicaciones de la metodología del ensayo clínico a la elucidación de la eficacia de diversas actuaciones médicas. Si bien el número de artículos es reducido, llama la atención que esta metodología se haya utilizado con notable éxito para demostrar la capacidad de la presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*, CPAP) en cuanto a normalizar el estrés oxidativo y la deficiencia en la disponibilidad de óxido nítrico en pacientes con apnea del sueño<sup>(29)</sup> o para analizar la eficacia comparativa del masaje en el dolor de espalda.<sup>(30)</sup> Por otra parte, el instrumento del ensayo clínico se ha extendido al estudio de algoritmos diagnósticos<sup>(31)</sup> y a la evaluación de técnicas educativas.<sup>(32)</sup>

### Referencias

---

1. Bonfill X (ed) Ensayos clínicos en intervenciones no farmacológicas. Monografías Dr. Antonio Esteve, nº 30. Barcelona: Fundación Dr Antonio Esteve, 2001.
2. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;331:376-82.
3. Leal Junior EC, Lopes-Martins RA, Vanin AA, Baroni BM, Grosselli D, De Marchi T et al. Effect of 830 nm low-level laser therapy in exercise-induced skeletal muscle fatigue in humans. *Lasers Med Sci*. 2009;24:25-31.
4. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1341-4.
5. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol*. 2008;53:160-6.
6. Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2007;82:254-64.
7. Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednaruk-Młyński E, Pliszka A, Kubrak J, Lewandowska A et al. A prospective, randomised study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer*. 2005;92:1038-45.

8. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Brujinzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ*. 2009;338:b1542.
9. Lamb SE, Marsh JL, Hutton JL, Nakash R, Cooke MW; Collaborative Ankle Support Trial (CAST Group). Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:575-81.
10. Schortenhuis J, Bronckers AL, Stegenga B, Raghoebar GM, de Bont LG. Ultrasound to stimulate early bone formation in a distraction gap: a double blind randomised clinical pilot trial in the edentulous mandible. *Arch Oral Biol*. 2005;50:411-20.
11. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:678-84.
12. Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD. Intradialytic versus home-based exercise training in hemodialysis patients: a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2009;10:2.
13. Lange AK, Vanwanseele B, Foroughi N, Baker MK, Shnier R, Smith RM et al. Resistive Exercise for Arthritic Cartilage Health (REACH): a randomized double-blind, sham-exercise controlled trial. *BMC Geriatr*. 2009;9:1.
14. Tsang T, Orr R, Lam P, Comino E, Singh MF. Effects of Tai Chi on glucose homeostasis and insulin sensitivity in older adults with type 2 diabetes: a randomised double-blind sham-exercise-controlled trial. *Age Ageing*. 2008;37:64-71.
15. Elley R, Bagrie E, Arroll B. Do snacks of exercise lower blood pressure? A randomised crossover trial. *N Z Med J*. 2006;119:U1996.
16. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:500-6.
17. Truby H, Baic S, deLooy A, Fox KR, Livingstone MB, Logan CM et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ*. 2006;332:1309-14.
18. Alam NH, Meier R, Sarker SA, Bardhan PK, Schneider H, Gyr N. Partially hydrolysed guar gum supplemented comminuted chicken diet in persistent diarrhoea: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005;90:195-9.
19. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:631-5.
20. Luty SE, Carter JD, McKenzie JM, Rae AM, Frampton CM, Mulder RT et al. Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry*. 2007;190:496-502.
21. Austin MP, Frilingos M, Lumley J, Hadzi-Pavlovic D, Roncolato W, Acland S et al. Brief antenatal cognitive behaviour group intervention for the prevention of postnatal depression and anxiety: a randomised controlled trial. *J Affect Disord*. 2008;105:35-44.
22. Bell KR, Hoffman JM, Temkin NR, Powell JM, Fraser RT, Esselman PC et al. The effect of telephone counselling on reducing post-traumatic symptoms after mild traumatic brain injury: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1275-81.
23. Cyna AM, Andrew MI, Robinson JS, Crowther CA, Baghurst P, Turnbull D et al. Hypnosis Antenatal Training for Childbirth (HATCh): a randomised controlled trial [NCT00282204]. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006;6:5.
24. Moreira T, Foxcroft DR. The effectiveness of brief personalized normative feedback in reducing alcohol-related problems amongst university students: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2008;8:113.

25. Bewick BM, Trusler K, Mulhern B, Barkham M, Hill AJ. The feasibility and effectiveness of a web-based personalised feedback and social norms alcohol intervention in UK university students: a randomised control trial. *Addict Behav.* 2008;33:1192-8.
26. Seager JM, Howell-Jones RS, Dunstan FD, Lewis MA, Richmond S, Thomas DW. A randomised controlled trial of clinical outreach education to rationalise antibiotic prescribing for acute dental pain in the primary care setting. *Br Dent J.* 2006;201:217-22.
27. Symon BG, Marley JE, Martin AJ, Norman ER. Effect of a consultation teaching behaviour modification on sleep performance in infants: a randomised controlled trial. *Med J Aust.* 2005;182:215-8.
28. Pronyk PM, Hargreaves JR, Kim JC, Morison LA, Phetla G, Watts C et al. Effect of a structural intervention for the prevention of intimate-partner violence and HIV in rural South Africa: a cluster randomised trial. *Lancet.* 2006;368:1973-83.
29. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax.* 2009;64:581-6.
30. Little P, Lewith G, Webley F, Evans M, Beattie A, Middleton K et al. Randomised controlled trial of Alexander technique lessons, exercise, and massage (ATEAM) for chronic and recurrent back pain. *Br J Sports Med.* 2008;42:965-8.
31. Cheyne H, Hundley V, Dowding D, Bland JM, McNamee P, Greer I et al. Effects of algorithm for diagnosis of active labour: cluster randomised trial. *BMJ.* 2008;337:a2396.
32. Johnston JM, Schooling CM, Leung GM. A randomised-controlled trial of two educational modes for undergraduate evidence-based medicine learning in Asia. *BMC Med Educ.* 2009;9:63.

---

**Fèlix Bosch**

*Fundación Dr. Antonio Esteve y Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.*

[fbosch@esteve.org](mailto:fbosch@esteve.org)

## revisiones bibliográficas

### metodología

- Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA* 2011;305(22):2320-2326.

La Ley de Medicamentos Huérfanos incentiva el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, y ofrece importantes beneficios económicos para el fabricante. Los medicamentos huérfanos constituyen la mayor parte de las aprobaciones de nuevos fármacos en oncología, pero han surgido cuestiones relacionadas con seguridad y eficacia sobre algunos de estos agentes.

Los objetivos del estudio fueron definir las características de los medicamentos huérfanos contra el cáncer y de sus ensayos clínicos fundamentales y compararlas con las de los medicamentos no huérfanos. Se identificaron todos los nuevos medicamentos huérfanos y no huérfanos aprobados entre 2004 y 2010 para tratar el cáncer. A continuación, se recogieron datos de las variables clave a partir de la información pública disponible en el sitio web de la FDA de los EE.UU. *Food and Drug Administración* y en el Código de Regulaciones Federales. Se evaluaron los datos clínicos, las indicaciones aprobadas, y las características de su evaluación por las autoridades regulatorias (regular vs revisión acelerada, revisión del comité asesor, compromisos de post-comercialización). A continuación, se comparó las características de diseño (aleatorización, enmascaramiento, variable principal) de los ensayos clínicos fundamentales que llevaron a la aprobación de los medicamentos huérfanos y de los no huérfanos, así como las tasas de acontecimientos adversos (muertes no atribuidas a progresión de la enfermedad, efectos adversos graves, abandonos) en estos ensayos.

Los resultados mostraron que 15 medicamentos huérfanos y 12 no huérfanos fueron aprobados entre el 1 de enero de 2004 y 31 de diciembre de 2010. Los ensayos clave de los medicamentos huérfanos tenían menor número de participantes (mediana, 96 [rango intercuartil {IQR}, 66-152] vs 290 [IQR, 185-394] pacientes expuestos al fármaco;  $p < 0,001$ ) y tenían menos probabilidades de ser aleatorios (30% frente al 80%,  $p = 0,007$ ). Los ensayos claves de los medicamentos huérfanos y no huérfanos fueron diferentes respecto al enmascaramiento ( $P = 0,04$ ), los ensayos de fármacos huérfanos con menor probabilidad de ser doble ciego (4% vs 33%). Las variables principales también fueron diferentes ( $P = 0,04$ ), los ensayos con medicamentos huérfanos con más probabilidad de evaluar la respuesta de la enfermedad (68% vs 27%) que la supervivencia global (8% vs 27%). Los pacientes tratados tenían más acontecimientos adversos graves en los ensayos de los medicamentos huérfanos frente a los no huérfanos (48% vs 36%; OR, 1,72; intervalo de confianza 95%, 1,02-2,92,  $p = .04$ ).

Se concluye que, en comparación con los ensayos utilizados para la aprobación de fármacos no huérfanos para el tratamiento del cáncer, los ensayos claves de los medicamentos huérfanos aprobados recientemente para el tratamiento del cáncer fueron más frecuentemente de tamaños muestrales más pequeños, de diseño no aleatorizado y no enmascarado y con variables subrogadas para evaluar eficacia.

## bioética

---

- Prescrire Editorial Staff. Medicines agencies too often under the influence of drug companies. *Prescrire Int* 2011;115:108.

El hecho de que las agencias reguladoras sean financiadas mayoritariamente por la industria farmacéutica pone en duda su objetividad en la evaluación de los medicamentos. En este artículo se describen algunos ejemplos que dan a entender que las agencias no cumplen con su responsabilidad de proteger a los pacientes. Durante el año 2010 se han producido divergencias a la hora de retirar medicamentos por problemas de seguridad y se han aprobado medicamentos de cuestionable eficacia. Además, la EMA tiene una asignatura pendiente: la transparencia informativa.

- Gotzsche PC, Jorgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011;342:1-4.

Los médicos no pueden seleccionar las mejores opciones terapéuticas disponibles a pesar de que se realizan cientos de miles de ensayos clínicos. La principal razón es que los resultados de la investigación se publican de manera selectiva. La comparación entre lo que se publica y lo que no se publica ofrece una conclusión preocupante: los beneficios de lo que se publica están sobreestimados.

Los autores nos muestran un ejemplo a partir de una experiencia propia. El 29 de junio del 2007 presentaron petición de acceso a los informes y protocolos correspondientes de 15 ensayos clínicos de dos fármacos antiobesidad: rimonabant y orlistato. La justificación fue la necesidad de disponer de la totalidad de los datos para dar robustez a las conclusiones sobre la eficacia de ambos fármacos. Desde un punto de vista legal, la Unión Europea tiene por principio ofrecer a todos los ciudadanos el mayor acceso posible a los documentos oficiales sin limitación. Sin embargo, la respuesta de la EMA fue negativa basándose en el hecho que ello podría perjudicar los intereses comerciales. A partir de este momento se inició un proceso de 4 años durante los cuales la agencia fue obstaculizando de manera reiterada los intentos de conseguir dicha información. El 1 de febrero del 2011 la EMA proporcionó finalmente los documentos solicitados. Los autores denuncian la conducta opaca de la agencia a favor de los intereses comerciales y en contra de los derechos y el propio bienestar de los pacientes.

El caso sentó un precedente importante. El 30 de noviembre del 2010, la EMA hizo pública la intención de permitir el acceso público de los informes y protocolos.

- Behrman Sherman R, Woodcock J, Norden J, Grandinetti Ch, and Temple RJ. New FDA Regulation to Improve Safety Reporting in Clinical Trials. *NEJM* 2011;365:3-5.

En el marco de una iniciativa destinada a la actualización de aspectos relacionados con los ensayos clínicos, la FDA ha publicado recientemente una regulación sobre la notificación de seguridad de los medicamentos que son objeto de investigación (*Investigational New Drugs, IND*).

Esta norma -publicada el pasado septiembre y que entró en vigor el 28 de marzo de 2011- forma parte de una serie de pasos que la FDA está tomando para mejorar la protección de los sujetos y mejorar la conducta de prueba mediante la racionalización de los procedimientos reglamentarios para los ensayos clínicos.

El nuevo reglamento clarifica las responsabilidades del investigador y de los promotores de los medicamentos en investigación respecto a la notificación y análisis de los acontecimientos adversos graves e inesperados que se sospecha son causados por el fármaco, y pretende evitar la notificación de un número considerable de eventos adversos graves, sin disponer de la información suficiente que permita la evaluación de cualquier relación con el fármaco administrado.

Conforme a los nuevos requerimientos para la notificación, los promotores deben notificar rápidamente a la FDA y a los investigadores las sospechas de reacciones graves e inesperadas que ocurren durante los ensayos clínicos. Sin embargo, la regulación ahora proporciona orientación sobre la evaluación de la causalidad necesaria para determinar que un evento adverso puede ser causado por el fármaco; es decir, sospecha de un evento adverso no observado previamente con este fármaco y que tiene una posibilidad razonable de haber sido causado por él. El promotor debe notificarlo como evento en un periodo de 15 días si es grave y en un periodo de 7 días si fue mortal.

Estos requerimientos son coincidentes con los establecidos por la regulación Europea sobre la notificación de acontecimientos adversos en ensayos clínicos.

---

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

## noticias

### V Jornadas de ética en investigación clínica.

Del 16 al 17 de junio se celebraron en Huelva las V Jornadas de ética en investigación clínica. Las jornadas se estructuraron en tres bloques temáticos: ética de la investigación, plataformas y dinamización de ensayos clínicos.

El bloque ética de la investigación fue el bloque central de este encuentro y en el que se abordó el funcionamiento de los nuevos comités de ética de la investigación, centrándose en aspectos como su ámbito de actuación y los miembros que constituyen estos comités, es decir las competencias de los comités y cómo se estructuran.

La conferencia inaugural fue realizada por Carlos María Romeo, Catedrático de Derecho Penal de la Universidad del País Vasco, bajo el título “El marco normativo de la investigación biomédica en España”.

La conferencia de clausura fue realizada por Diego Gracia Guillén, Catedrático de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y presidente de la Fundación Ciencias de la Salud, bajo el título “Investigación biomédica: ¿Dónde estamos? ¿Hacia donde debemos ir?.

### XI Jornadas de farmacovigilancia

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco organizará los días **29 y 30 de Septiembre de 2011** las próximas Jornadas de Farmacovigilancia en Bilbao. Se trata de unas Jornadas que anualmente celebra el Sistema Español de Farmacovigilancia, en este caso con el patrocinio conjunto de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco.

Las Jornadas tratarán en profundidad diversos aspectos de la seguridad de los fármacos en los pacientes polimedicados y de la investigación en farmacovigilancia. Se organizarán en 3 mesas redondas y una conferencia de clausura, a las que se añadirán las sesiones de comunicaciones orales a las mesas y la exposición de comunicaciones en póster. Están dirigidas a todos los profesionales sanitarios que desde la Administración, la Industria Farmacéutica y la asistencia sanitaria están interesados en los aspectos vinculados a la seguridad de los pacientes en relación con los medicamentos.

Puede encontrarse más información acerca de las jornadas en la página  
<http://www.farmacovigilancia2011.com>

**próximo número**

**nº 74**

agosto - septiembre de 2011

---