

| | | | | |
|-----------|----------------|------------|-------------|----------------|
| nº actual | nºs anteriores | estructura | organigrama | patrocinadores |
| normas | cartas | enlaces | sefc | inicio |

contenido

artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* dos artículos originales.

El primero está firmado por Maytee Robaina García, Rolando Uranga Piña, Martha María Fors López y Carmen Viada González, titulado [Algunas consideraciones para abordar mejor los datos incompletos en ensayos clínicos](#).

El segundo artículo está firmado por María López-Parra, Coloma Moreno-Quiroga y Javier Lechuga-Pérez titulado [Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayos clínicos](#).

revisiones bibliográficas

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

noticias

[XII Jornadas de Farmacovigilancia \(9-10 de mayo de 2013\)](#).

próximo número

[nº 82 - febrero-marzo de 2013](#)

artículo original

Algunas consideraciones para abordar mejor los datos incompletos en ensayos clínicos

Some considerations to better address the incomplete data in clinical trials

Resumen

Introducción: En casi todos los ensayos clínicos se enfrenta la dificultad de no disponer de la totalidad de los datos que deberían haberse obtenido, lo que puede arrojar resultados sesgados del estudio. Gran cantidad de investigaciones metodológicas y en estadística aplicada evidencian el desarrollo intenso y la diversidad de perspectivas y criterios para abordar este problema. Recientes publicaciones muestran consenso y establecen pautas generales a seguir.

Métodos: En este artículo se describe el tema de los datos incompletos desde el punto de vista inferencial y se resumen algunas de las recomendaciones emitidas para su prevención y tratamiento en los ensayos clínicos. Las referencias básicas se tomaron de documentos publicados entre 2010 y 2011 por expertos, entidades internacionales regulatorias y los estándares internacionales para el reporte de calidad de ensayos clínicos (CONSORT).

Resultados: Hay consenso en que el problema de los datos ausentes en ensayos clínicos debe ser abordado desde la planificación del estudio y en la necesidad de poner mayores esfuerzos en las estrategias preventivas -durante el diseño y la ejecución- para mitigar su presencia, lo que en general implica el seguimiento de todos los pacientes aleatorizados y el registro de sus datos, incluso si se interrumpe la administración de la intervención evaluada. En el momento del procesamiento y análisis de la información los métodos estadísticos que se apliquen -previstos en el protocolo- no deben sesgar los resultados. Previo al análisis es necesario explorar cuidadosamente los datos obtenidos y valorar lo adecuado o no de los supuestos que se asumen y del análisis previsto, además de siempre realizar un análisis de sensibilidad. Los informes deben detallar sobre la disponibilidad y características de los datos, así como la estrategia de análisis utilizada. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó en 2011 una guía metodológica que dispone la información que, desde la perspectiva regulatoria europea, es necesario presentar para avalar la calidad de los resultados de ensayos confirmatorios con datos ausentes.

Conclusión: La presencia de datos incompletos puede ser una fuente potencial de sesgos. Aunque es un tema aun en desarrollo, la documentación emitida recientemente establece principios y pautas a seguir para todos los ensayos, donde se aprecia consenso en la necesidad de prever este problema en cada estudio y aplicar estrategias más sensibles de análisis. Es indispensable presentar los resultados de manera que favorezca la transparencia de la información y hacer posible su valoración por la comunidad científica.

Palabras clave: ensayos clínicos, análisis estadístico, datos incompletos, datos faltantes.

Abstract

Introduction: Almost the generality of clinical trials have the problem of incomplete data which may yield biased results of the study. Lots of research methodology and applied statistics show intense development and diversity of perspectives to address this problem. Recent publications show consensus and establish general guidelines to follow.

Methods: This article describes the problem from the standpoint of inferential and presents some recommendations made to address the incomplete data in clinical trials. References were made primarily of documents issued between 2010 and 2011 by experts, international regulatory bodies and international standards for quality reporting of clinical trials (CONSORT).

Results: All agree that the problem of missing data in clinical trials should be approached from the planning study and the need to put more efforts on prevention strategies, during the design and implementation of the study, to mitigate his presence which generally involves tracking all randomized patients and recording their data, even if interrupted the administration of the evaluated intervention. At moment of processing and data analysis, statistical methods are applied, provided from planning-should not bias the results, you need to carefully explore the data obtained during the previous study to analyse and assess the appropriateness or otherwise of the assumptions that are assumed and the analysis provided in addition to always perform a sensitivity analysis. The reports should detail the availability and characteristics of data and analysis strategy applied. The European medicines agency, EMA, adopted in 2011 a methodological guide that provides information from the regulatory perspective, need to be provided to guarantee the quality of the results of confirmatory trials with missing data.

Conclusion: The incomplete data can be a potential source of bias. Documentation issued recently states principles and guidelines to follow for all trials; there is consensus on the need to provide in each study this problem and more sensitive analysis. It is necessary to present the results so as to promote the transparency of information and enable their assessment by the scientific community.

Keywords: clinical trials, statistical analysis, incomplete data, missing data.

Introducción

La calidad del diseño, conducción y análisis de los datos de un ensayo clínico así como la interpretación y presentación adecuada de sus resultados, sustentan la validez de las conclusiones del estudio. Los resultados del análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados constituyen la base de la toma de decisiones de agencias regulatorias para la comercialización de las intervenciones evaluadas, con la posibilidad consiguiente de generalización de su uso por la comunidad de médicos. Es por tanto indispensable la confianza en los resultados que se presentan.

Desde el punto de vista de su diseño los ensayos clínicos son estudios longitudinales por lo que los datos que se recogen durante la ejecución de la investigación están propensos a omisiones (datos faltantes, incompletos, ausentes, o en inglés: *missing data*). Los datos incompletos son los valores de las variables de interés para la evaluación del efecto de la intervención en estudio, que se prevén obtener durante la ejecución de la investigación, pero que finalmente no se obtienen. Estos datos son necesarios en el análisis estadístico para la evaluación de los resultados. Cuando faltan datos y se ignora este hecho al realizar la estimación del efecto de tratamiento, el análisis puede estar sesgado y por tanto, los resultados del proceso inferencial no son fiables¹.

Los datos ausentes se pueden producir por diversas causas, desde el olvido del paciente de una consulta planificada, hasta su decisión de abandonar definitivamente el estudio; esto a su vez puede obedecer a diversas razones, favorables o no al tratamiento, relacionado o no con la respuesta a evaluar. Éstas y otras

posibles causas -conocidas o no- producen datos ausentes en ensayos clínicos. A su vez, la frecuencia y las causas de la ausencia pueden ser diferentes en los grupos en estudio. El dato faltante además puede presentarse de forma “intermitente” -cuando ocurre en una o sólo en algunas mediciones intermedias- o “definitiva” -cuando deja de registrarse el dato a partir de un momento dado. Éstas y otras características de los “datos ausentes” tienen variadas e importantes implicaciones para el análisis estadístico²; es por tanto éste un problema a resolver por el equipo de trabajo al diseñar y analizar los datos de un ensayo clínico.

Varias investigaciones sobre la frecuencia del reporte de datos ausentes y los métodos estadísticos utilizados en publicaciones de ensayos clínicos coinciden en que si bien los datos incompletos se presentan con frecuencia, la información sobre este problema es escasa o incompleta y los métodos de análisis son en general simples e inadecuados³⁻⁶. Esto evidencia que muchos investigadores y analistas de datos no están conscientes de las implicaciones que conlleva trabajar con datos faltantes o aplicar procedimientos de imputación deficientes.

En los últimos años diferentes aristas del problema han sido abordadas por las partes involucradas en el proceso del ensayo clínico que transita desde la concepción del estudio hasta su publicación. La literatura científica sobre metodología estadística refleja la diversidad de criterios para el abordaje en el análisis, así como las dificultades de la inferencia cuando los datos no están completos. La *European Medicines Agency* (EMA)⁷ emitió en 2001 la primera versión de las recomendaciones reguladoras para el manejo de *missing data* en ensayos clínicos⁸ y en 2011, debido a la expansión del uso de nuevos métodos y a la incompleta aplicación de algunos conceptos básicos como los análisis de sensibilidad, realizó una profunda renovación del documento⁹. Por otra parte, el Consejo Nacional de Investigación de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos publicó en 2010 un informe presentado por un panel internacional de expertos en datos faltantes¹⁰, donde se presentan algunos principios generales aplicables a todos los ensayos. Todos apuntan en la misma dirección, la necesidad de implementar estrategias de diseño y de conducción que minimicen los posibles datos ausentes y de evaluar el impacto de tener datos incompletos en las principales inferencias estadísticas, como elemento crucial del análisis de los resultados de la investigación, donde el estudio de la sensibilidad tiene un rol fundamental⁹⁻¹¹. En cuanto a la presentación de la publicación de ensayos clínicos, el grupo de investigadores, revisores y editores que promueven la calidad de éstas (CONSORT)¹², enfatiza en los estándares de calidad de 2010¹³, sobre la necesidad del reporte detallado del flujo de pacientes, de la disponibilidad de datos en el estudio y del análisis realizado.

No es admisible obviar el problema. La falta de información se hace evidente en el momento del análisis cuando el estadístico se enfrenta a los datos y debe aplicar los métodos de análisis, pero es desde el diseño y conducción donde, no sólo el estadístico sino todo el grupo de trabajo puede desarrollar estrategias para aminorar en lo posible su impacto. Considerar todos los elementos posibles para evitar y tratar los datos ausentes durante la investigación, adoptar los requerimientos regulatorios y para el reporte del estudio, son elementos de utilidad que redundan en la calidad de la investigación.

El objetivo de este artículo es exponer algunas consideraciones que, desde las diversas perspectivas, advierten a los investigadores sobre la necesidad de abordar mejor los datos incompletos en los ensayos clínicos.

Métodos

Se utilizó una estrategia de búsqueda en Google y PUBMED sobre el estado actual de la metodología para el manejo de datos incompletos en ensayos clínicos. Se utilizaron los descriptores en inglés: *missing data*, *clinical trials*, *statistical analysis*. Se seleccionaron artículos de revistas especializadas y libros con autoría de especialistas en los diferentes temas (metodología de ensayos clínicos, estadística y métodos de análisis, aspectos regulatorios, reporte de ensayos clínicos), publicados mayoritariamente después del año 2000. Se visitaron los sitios web de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y los

Estándares Consolidados para Reporte de Ensayos Clínicos (CONSORT). Las recomendaciones de expertos, de tipo regulatorio y para publicaciones de ensayos clínicos, se tomaron de documentos emitidos entre 2010 y 2011.

Desarrollo

Primero se presenta el problema que provoca la presencia de los datos ausentes para la inferencia cuando se analizan los resultados del estudio. Posteriormente se hace referencia a la documentación reciente de tipo regulatorio y se describen algunos principios generales recomendados por expertos para finalmente comentar las preguntas guías relacionadas con el tema, dentro de las recomendaciones para la publicación con calidad de estos estudios, CONSORT.

Implicación de la presencia de datos incompletos en ensayos clínicos aleatorizados.

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados constituyen paradigma dentro de la investigación clínica por su carácter experimental y el rigor metodológico con que se conducen. Básicamente, en este tipo de investigación se quiere responder si la intervención que se evalúa (causa) provoca una respuesta esperada (efecto), y éste se mide en términos de la magnitud del efecto establecido para la variable de resultado¹⁴.

Los métodos estadísticos tradicionales de modelación permiten evaluar la relación entre el tratamiento administrado y la respuesta de interés, pero esta es una relación de asociación; son las características del diseño -la aleatorización y el enmascaramiento- lo que nos permite hacer estimaciones “causales” de parámetros a partir de una muestra de datos observados^{15,16}. Sin embargo, para lograr una comparación objetiva no basta la asignación aleatoria de los sujetos y la valoración imparcial de la respuesta, se requiere además que, si existen datos faltantes, éstos no provoquen un sesgo en la comparación entre los grupos¹⁷.

Los datos ausentes pueden lesionar la aleatoriedad y representatividad de la muestra de la población de estudio y se afectan por tanto las propiedades de los estimadores (medias, proporciones, parámetros de regresión, etc) y de las inferencias (las propiedades de las pruebas de hipótesis, de los intervalos de confianza), esto es así bajo el escenario de la inferencia clásica o frecuentista^{17,18}.

El diseño del estudio puede controlar cuántos y la forma en que los sujetos se incluyen, pero la cantidad y la causa de la ausencia de los datos no es igualmente controlable.

El análisis que se realiza cuando hay ausencias depende no sólo de la información disponible, sino además, del motivo por la que el dato falta, lo que ahora se hace un determinante crítico en la inferencia a través de lo que se llama *mecanismo de pérdidas (missingness mechanism)*. El *mecanismo de pérdidas* es la “forma” en que la probabilidad de que una observación esté ausente depende de otras variables (con datos ausentes o no) y de sus propios valores (observados o no). Cuando se habla del mecanismo de pérdida se considera la clasificación dada por Rubin¹⁹: mecanismo completamente aleatorio (MCAR: *missing completely at random*), mecanismo aleatorio (MAR: *missing at random*) y mecanismo no aleatorio (MNAR: *missing non at random*). Al analizar datos incompletos se asume un mecanismo de pérdidas determinado, pero un problema añadido es que este mecanismo no es posible identificarlo con certeza a partir de los datos disponibles^{2,18}, es necesario adicionalmente examinar la robustez de las conclusiones obtenidas, a la variación del mecanismo de pérdidas que se asume (análisis de sensibilidad)^{2,11}.

En resumen, no es adecuado analizar datos incompletos mediante técnicas destinadas a los datos completos e interpretar los resultados como si no hubiera datos faltantes. No existe un método de análisis que sea aplicable a todos los casos, depende de las características de los datos ausentes en cada estudio en particular, lo cual hay que valorar cuidadosamente para que el análisis que se realice contemple el mecanismo de pérdidas plausible a los datos y obtener inferencias válidas; se debe incluir además una evaluación de la sensibilidad de los resultados.

Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos y Agencias Regulatorias

En el ámbito de las regulaciones y armonización de los ensayos clínicos a nivel internacional, el problema que representan los datos ausentes en un ensayo clínico se describe desde 1998 en la guía ICH-9 “Principios Internacionales Estandarizados para el Análisis Estadístico de Ensayos Clínicos”¹ que publica la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH)²⁰. Esta guía alerta sobre cuatro aspectos fundamentales: Los datos ausentes son una fuente potencial de sesgos (error que no se resuelve aumentando el tamaño de muestra); los métodos para manejar este problema deben ser sensibles (brindar estimaciones válidas); no existen métodos que se apliquen a todos los ensayos (hay que evaluar cuál es la mejor alternativa en cada caso) y es necesario realizar un análisis de sensibilidad cuando la cantidad de datos ausentes es importante.

Si bien el tema está planteado por la ICH desde 1998, hasta 2011 la forma de abordarlo se había presentado de forma limitada por las guías de las agencias regulatorias¹⁰, quizás por ser un tema en investigación y en activo desarrollo, tanto teórico como en las investigaciones aplicadas¹¹.

Es en enero de 2011 que la EMA adopta la “*Guideline on missing data in confirmatory clinical trials*”⁹, donde establece los elementos que, desde el punto de vista regulatorio, deben presentarse a esa entidad para avallar un estudio clínico confirmatorio con datos ausentes.

Por su parte, la agencia estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) publicó en 2008 dos documentos regulatorios actualmente en uso y tiene identificado el tema de los datos ausentes como prioritario. En el año 2010 se publica el informe “*The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*”¹⁰ por un panel de expertos internacionales que, convocados por la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, establece principios aplicables a todos los ensayos clínicos. Este documento, ofrece recomendaciones a todos los investigadores involucrados en los ensayos, desde promotores hasta investigadores incluidos los estadísticos, y servirá de referencia para la guía metodológica de la FDA¹⁰, aun sin publicar.

Algunos principios generales y recomendaciones para abordar los datos incompletos en ensayos clínicos.

Para abordar los datos faltantes los expertos recomiendan diferenciar dos momentos de intervención: uno durante el diseño y conducción del ensayo, con estrategias cuidadosas que mitiguen las posibles fuentes de pérdidas desde la planificación (llamado también enfoque preventivo), y otro encaminado a los métodos estadísticos y estrategias para el análisis (enfoque de tratamiento)^{9,10}.

Es obvia la preferencia del enfoque preventivo, donde las medidas se encaminan a obtener el valor en las mediciones de las variables de interés durante la conducción del estudio y poder disponer de éstas en el análisis. Es importante, por tanto, una planificación cuidadosa con protocolos que definan correctamente los criterios de selección de los sujetos y de las variables que evaluarán el efecto de tratamiento, el tiempo del estudio y los momentos en que se registrarán las variables de interés, frecuencia de seguimiento y cómo se realizará éste. Es necesario además, realizar una selección cuidadosa de los investigadores y promover, en éstos y en los pacientes, la importancia de evitar datos faltantes y completar el estudio para favorecer la mayor integridad de los datos y credibilidad de los resultados^{10,21}.

Los investigadores deben proporcionar a los pacientes incluidos recordatorios frecuentes de las visitas programadas y prever medidas específicas que limiten en lo posible las dificultades que pudieran presentar para asistir a las evaluaciones, además de planificar la adopción de acciones específicas, dependientes de cada estudio en cuestión^{10,21}. El panel de expertos sugiere, siempre que los pacientes no hayan retirado su consentimiento de participación, realizar un seguimiento a los que descontinuaron el estudio para obtener las causas de abandono y los datos de las principales variables del ensayo, incluso, si los pacientes interrumpieron el tratamiento al que fueron aleatorizados o iniciaron otras intervenciones^{10,17}.

El seguimiento del paciente no debe interrumpirse debido a una definición inadecuada de las condiciones por las que un paciente se considerará “abandono” del estudio. Es indispensable distinguir muy claramente en el protocolo cuáles serán las condiciones de “no adherencia al protocolo” (en ese caso deja de administrarse la intervención que se evalúa) y cuáles las de “abandono del estudio” o “no retención” (dejan de registrarse los datos del paciente). Muchas veces los protocolos definen causas de “abandono” que en verdad debieran ser de “no adherencia”; es el caso de la intolerancia a la intervención, toxicidad, decisión del investigador clínico de interrumpir el tratamiento y necesidad de otros tratamientos. Cuando se define a un paciente como “no adherencia”, se interrumpe la administración de la intervención, pero los datos de las variables se deben continuar registrando para disponer de éstas en el momento del análisis, lo que es consecuente con el principio de análisis por intención de tratar²¹. Otra estrategia que se sugiere para prevenir datos ausentes es el uso de terapias de rescate o regímenes alternativos de tratamiento (deben quedar definidos de antemano) en los pacientes en que se decide interrumpir el tratamiento asignado^{10,21}. Éstas y otras ideas específicas para limitar los datos ausentes durante el diseño y conducción se resumen por los expertos en una publicación reciente²².

En caso de que se prevea que el estudio pudiera tener una cantidad importante de datos ausentes es necesario incluir variables que recojan información auxiliar sobre las causas de abandono y de la respuesta de interés. Deben quedar especificados desde el protocolo los métodos de análisis estadísticos para abordar el problema de los datos ausentes y los supuestos que asumen, haciendo esto de una forma que sea entendible por los investigadores.

Si a pesar de las medidas de prevención se obtienen datos incompletos es necesario abordar el análisis de una manera que no sesgue los resultados. Previo al análisis inferencial se deben explorar los datos disponibles para evaluar la magnitud, patrones y posibles mecanismos de pérdida. La frecuencia y causas de interrupciones que se registran por grupos orientan acerca de los mecanismos de pérdida, aunque éste no es posible probarlo con los datos registrados.

Cuando se detectan datos faltantes en la variable de respuesta el análisis estadístico debe, básicamente, poder utilizar toda la información disponible de todos los pacientes aleatorizados y prestar cuidadosa atención en el supuesto de la relación del dato ausente con las variables del estudio (mecanismo de pérdida), clave para la inferencia¹⁰. No hay un método estadístico que sea aplicable a la generalidad de los estudios con datos ausentes, pero todos basan sus inferencias en éstos por lo que es necesario comunicar de forma clara a los investigadores en qué consiste y qué se asume para el análisis y valorar en conjunto la validez de estas suposiciones. Métodos estadísticos como el que considera sólo la información de pacientes con datos completos (*complete-case analysis*) no es recomendado como estrategia principal de análisis⁹, éste viola el principio de análisis por intención de tratar y está sujeto a sesgos, esencialmente implica reducción de la potencia del estudio, además de que asume un mecanismo de pérdida completamente aleatorio lo que casi nunca ocurre en la práctica. En general, tampoco es recomendable aplicar métodos de imputación simples como el de “arrastrar” el último valor hacia las mediciones faltantes (*last observation carried forward* -LOCF)¹⁰. En este caso se asume que la respuesta en estos sujetos no cambia después que dejan de obtenerse sus mediciones, lo cual es un supuesto difícil de aceptar, además de que se subestima la incertidumbre asociada a las estimaciones.

Los métodos de inferencia basados en la maximización de la verosimilitud (*likelihood-based methods*), los métodos bayesianos, los métodos basados en ecuaciones estimadoras generalizadas ponderadas (*weighted generalized estimating equations* -WGEE-) y las imputaciones múltiples (*multiple imputation* -MI-), son métodos estadísticos que se consideran en general más adecuados cuando hay datos incompletos y que incorporan en el análisis la información auxiliar registrada en el estudio^{10,22}. Estos métodos, aplicados de forma adecuada, hacen que potencialmente se puedan reducir los sesgos aunque aun así los supuestos que se asumen no pueden ser probados^{10,22}. Ningún enfoque de modelación por sofisticado que sea vence la dificultad, de simplemente no contar con los datos, por lo que es necesario realizar siempre un análisis de sensibilidad¹¹. Este análisis es obligatorio como parte del análisis primario en estudios con datos incompletos^{9,10}.

Informalmente el análisis de sensibilidad puede definirse como aquel donde varios modelos estadísticos se consideran de manera simultánea y/o donde un modelo determinado se analiza utilizando herramientas especializadas (ejemplo, medidas diagnósticas). Ésta es una definición muy general que abarca diversas posibilidades¹⁰. Se han realizado varias propuestas sobre las posibles formas de realizar un análisis de sensibilidad, pero ésta es todavía un área de investigación activa^{10,11}. Hay consenso en que los métodos que asumen mecanismo de pérdida MNAR son útiles dentro del análisis de sensibilidad. En este escenario, los métodos basados en verosimilitud requieren de la especificación de la distribución conjunta del modelo de los datos y del mecanismo de pérdida. Esta especificación se realiza según tres tipos de modelos: modelos de selección, modelos de patrones mixtos y modelos de parámetros compartidos¹⁰.

Las estrategias de modelación más complejas y el análisis de sensibilidad son áreas de investigación activa y creciente desarrollo dentro del tema de los datos ausentes.

Publicación de ensayos clínicos. Información sobre los datos ausentes en los reportes de la investigación

Para promover y estandarizar la calidad de las publicaciones de ensayos clínicos, salen a la luz por primera vez en 1996, los estándares consolidados para el reporte de ensayos clínicos (*CONSORT- Consolidated Standards for Reporting of Trials*)¹². CONSORT consiste en una lista de “preguntas guías” y un diagrama para documentar el flujo de pacientes a través del ensayo, que orientan a los investigadores cómo conseguir que la información que se publica sea lo más completa y transparente posible. La tercera versión de estos estándares se publicó en el 2010¹³ con 25 preguntas (tres más que la versión anterior) y otros cambios que fundamentalmente consistieron en subdivisiones de algunas preguntas de la lista precedente, a modo de evitar omisiones y/o inadecuadas interpretaciones en la publicación.

Las guías CONSORT no hace recomendaciones sobre el uso de uno u otro método específico porque no es su propósito aconsejar qué es bueno o malo metodológicamente²³, tampoco es un instrumento para evaluar la calidad del ensayo¹³, sin embargo, en los artículos que sirven de base explicativa a esas recomendaciones se expone información muy útil sobre diversos temas metodológicos del estudio. Por ejemplo, en el artículo explicativo sobre el CONSORT 2010²⁴, se describe en qué consiste el análisis por intención de tratar y hace referencia a métodos de análisis frecuentemente utilizados, menciona controversias que subyacen cuando se analizan datos incompletos por métodos simples y la necesidad de presentar los detalles del análisis estadístico que se utilizó.

A través de las preguntas guías se puede obtener información sobre la disponibilidad de los datos en el estudio, por ejemplo, la pregunta 16 de CONSORT solicita la cantidad de sujetos por grupo que se incluyen para el análisis y la cantidad de asignados originalmente. La pregunta 13b, solicita detallar las causas exactas de la exclusión de pacientes en principio aleatorizados. La pregunta 20 especifica sobre la necesidad de reportar las fuentes potenciales de sesgos y de imprecisiones del estudio. La información registrada en conjunto con el diagrama de flujo y la referencia a los métodos estadísticos utilizados en los análisis, ayudan a obtener una información más completa y mejor valoración de las estrategias de análisis, que la simple mención de si se hizo o no un “análisis por intención de tratar” y la frase muchas veces reportada de que “se excluyen pacientes por desviaciones al protocolo”. Reportar simplemente esas frases brinda información parcial e incompleta²⁵.

Otras referencias especializadas son más específicas respecto a la información estadística que debe contener el informe estadístico del estudio cuando hay datos faltantes⁹⁻¹¹. Éstas proponen que además de documentar por grupos de tratamiento el número, momento en que ocurren y las razones de los datos faltantes en pacientes inicialmente aleatorizados, se debe describir la frecuencia de patrones de pérdidas por grupos, la desviación o no que provocan del análisis planificado, así como las posibles implicaciones que tienen las “ausencias” en la evaluación de la eficacia y seguridad. Sugieren que las conclusiones del estudio deben basarse en el resultado del análisis principal planificado y siempre hacer una evaluación adicional mediante un análisis de sensibilidad que evalúe si las conclusiones varían cuando cambian los supuestos que se asumen.

Conclusiones

En la mayoría de los ensayos clínicos es casi inevitable la pérdida o no disponibilidad de una proporción variable de los datos de los sujetos aleatorizados, es por tanto un aspecto que siempre debe ser considerado y afrontado. En los últimos años el problema ha sido abordado intensamente por la literatura científica que refleja la complejidad y las dificultades de la inferencia cuando los datos no están completos. Un grupo de expertos internacionales han establecido principios generales aplicables a todos los ensayos y la EMA adoptó una guía metodológica a manera de poder exigir y velar por la calidad de los resultados de los ensayos confirmatorios. Todos apuntan en la misma dirección, implementar estrategias de diseño y de conducción que minimicen los posibles datos ausentes y la necesidad de un mejor abordaje estadístico durante el análisis que comprenda el uso de toda la información de todos los sujetos aleatorizados además de la necesidad de evaluar el impacto de tener datos incompletos en las principales inferencias con el análisis de sensibilidad. La publicación de un ensayo clínico debe especificar detalles de los datos y la estrategia de análisis utilizada para favorecer la transparencia de la información y hacer posible la valoración de los resultados por la comunidad científica. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. International Conference on Harmonisation (ICH-E9): Statistical Principles for Clinical Trials. Tripartite Harmonised Guideline, *ICH* 1998. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
2. Carpenter JR, Kenward MG. Missing data in randomised controlled trials—a practical guide. Birmingham: National Institute for Health Research, Publication RM03/JH17/MK. 2008. Disponible en: http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/methodology/projects/RM03_JH17_MK.shtml
3. Wood MA, White RI, Thompson GS. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clinical Trials* 2004;1:368–76.
4. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published. *The Lancet* 2005;365:1159–62.
5. Gravel J, Opatry L, Shapiro S. The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: are authors saying what they do and doing what they say?. *Clin Trials* 2007;4:350–6.
6. Vollenweider D, Boyd CM, Puhan MA. High prevalence of potential biases threatens the interpretation of trials in patients with chronic disease. *BMC Med* 2011;13:9–73.
7. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&murl=&mid=
8. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Points to consider on missing data. 2001. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document.../09/WC500003641.pdf
9. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. 2009 (CPMP/EWP/1776/99). Disponible en: www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699endraft.pdf
10. National Research Council. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. Committee on National Statistics, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. Washington, DC: National Academies; 2010.
11. Molenberghs G, Kenward M. Missing Data in Clinical Studies. New York: Springer – Verlag, 2007.
12. CONSORT- Consolidated Standards for Reporting of Trials. Disponible en: <http://www.consort-statement.org>
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010;11:32.
14. Jiménez R. Metodología de la investigación. Elementos básicos para la investigación clínica. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana. 1998.
15. Pearl J. Causal inference in statistics: An overview. *Statistics Surveys* 2009;3:96–146.
16. Tsiasis A, Zhang D. Statistical Principles of Clinical Trials. Notes Lectures notes. Chapter 8, Department of Statistics of North Carolina State University, 2009. Disponible en: <http://www4.stat.ncsu.edu/~dzhang2/st520/520notes.pdf>

17. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 2000;21:167-89.
18. Carpenter J, Kenward M. Issues raised by missing data. Introduction to missing data. Disponible en: <http://missingdata.org.uk/>
19. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976;63(3):581-92.
20. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponible en: <http://www.ich.org/home.html>
21. Fleming TR. Addressing Missing Data in Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2011;154:113-7.
22. Little R.J., D'Agostino R., Cohen M.L., et al. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials. *N Engl J Med* 2012;367:1355-1360.
23. Altman DG. Missing outcomes in randomized trials: addressing the dilemma. Analysis and Comment Altman. *Open Medicine* 2009;3(2):51-3.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. *J Clin Epi* 2010;63:e1-e37.
25. Shapiro S. The revised CONSORT Statement: Honing the cutting edge of the randomized controlled trial. *CMAJ* 2001;164(8):1157-8.

Maytee Robaina García^a, Rolando Uranga Piña^a, Martha María Fors López^a, Carmen Viada González^b.

^aCentro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). Calle 200 y 21. Atabey. La Habana. Cuba. CP 11600. Teléfono: 2717345.

^bCentro de Inmunología Molecular (CIM)

Correspondencia: mrobaina@cencec.sld.cu



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Investigación clínica y bioética

Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayos clínicos

A review of the most frequent objections made to patient information sheets of clinical trials

María López-Parra, Coloma Moreno-Quiroga* y Javier Lechuga-Pérez

Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica, Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí-Universitat Autònoma de Barcelona, Campus d'Excel·lència Internacional, Bellaterra, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2012

Aceptado el 9 de febrero de 2012

On-line el xxx

Introducción

Uno de los elementos clave para que las personas puedan ejercer el principio ético de autonomía, de acuerdo con el Informe Belmont de 1979¹, es la información suficiente para poder tomar decisiones sobre su protección y respeto ante actividades en que se pueda ver afectada su salud, como en la asistencia médica o en los estudios de investigación clínica con personas.

Todo estudio de investigación en el ámbito clínico debe, según la normativa, incluir un documento de consentimiento informado, el cual consta de una Hoja de Información al Paciente (HIP) y del documento donde este deberá aceptar con su firma la participación en el estudio (CI). En este escrito se hará referencia a ambos como HIP-CI.

Según la definición clásica de Levine, para ser válida la documentación al paciente debe contener 4 características: información, comprensión, competencia legal y voluntariedad. Si bien las 2 últimas son sencillas de plasmar en un documento, las 2 primeras son más complejas y están íntimamente unidas². Gracia alude a lo mismo, pero no utiliza el término de competencia legal, ya que un paciente puede ser capaz legalmente para consentir pero no tener la capacidad de hecho –puede estar inconsciente– y no sería posible su consentimiento³.

La HIP es un documento explicativo para el paciente, que le debe permitir tener la información necesaria para la firma del CI. En ocasiones se pueden confundir los consentimientos informados utilizados en la práctica asistencial con los que se utilizan en

investigación. Debe tenerse claro que los objetivos de ambas actividades son diferentes y que la complejidad de la información que se dé en las HIP de investigación será más difícil de comprender cuanto mayores sean los riesgos a los que se exponga a los pacientes⁴; teniendo en cuenta que la participación en los estudios de investigación puede no beneficiar a los pacientes, la información aportada debe ser más exhaustiva que en los consentimientos asistenciales habituales.

En muchas ocasiones, este documento contiene toda la información que la legislación y normas éticas aconsejan, lo cual aumenta su longitud considerablemente⁵, y disminuye la comprensión del mismo. Diversos autores^{4,6} opinan que la obtención del CI no debe ser una acción dirigida a la obtención de la firma del paciente, sino que debe ser un proceso que favorezca la información de este para la toma de decisión sobre su participación en el estudio.

La información se ha de dar de tal forma que sea comprendida por la persona y, especialmente la escrita, adaptada a la capacidad de comprensión del paciente, utilizándose el lenguaje más diáfano posible, como indican los artículos 4, 5 y 8 de la Ley española 41/2002⁷.

Se han realizado gran cantidad de artículos que han analizado aspectos relacionados con la comprensión de las HIP para participar en estudios de investigación. Raich et al.⁶ realizaron una revisión exhaustiva de artículos donde se analizan los diferentes factores que pueden influir en la comprensión de las HIP. Observaron que los factores que facilitan una mayor comprensión se dan en personas de edad joven, de sexo femenino y nivel educacional alto.

Respecto a las características de los documentos con la información, Raich et al.⁶ consideran correcta la existencia de un documento escrito que debería simplificarse y, si es necesario,

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ceic@tauli.cat (C. Moreno-Quiroga).

ampliar la información con la ayuda de otros documentos impresos, o dar información oral adicional.

Hay gran cantidad de bibliografía sobre la legibilidad de la información que se da a los pacientes. En estudios de investigación, Flory y Emanuel⁸ analizaron diferentes procedimientos para mejorar la comprensión de la información y llegaron a la conclusión de que es necesario disminuir el número de páginas del documento, el cual debería tener una información estándar con la posibilidad de encuentros suplementarios con personas cualificadas para dar más datos sobre el estudio. La información adicional parece imprescindible en pacientes con bajo nivel educativo o en enfermos mentales.

La forma en que se transmite la información en las HIP puede facilitar la comprensión e incluso generar más confianza con el uso de pictogramas que con texto o el uso de tablas⁹.

Los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC) deben evaluar la adecuación de los CI. Es en la Declaración de Helsinki (1964) donde por vez primera se introduce la necesidad de un control ajeno al supuesto buen criterio de los investigadores. «El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe remitirse a un comité independiente especialmente designado para su consideración, observaciones y consejos»¹⁰.

Estos conceptos están regulados en la legislación española, especialmente en la Ley 41/2002 sobre la autonomía del paciente, que trata ampliamente el tema de la información. Así, concretamente, la ley define en su Artículo 3 el CI como: «La conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades, después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta su salud»⁷.

Al mismo tiempo, el RD 223/2004¹¹, en el Artículo 7 del CI, especifica unas características adicionales a tener en cuenta al llevarlo a cabo y que son las siguientes:

1. Tener en cuenta la legalidad y las directrices europeas.
2. Entrevista previa con el investigador antes de recibir la hoja de información.
3. Previsión de los casos de incapacidad.
4. Ensayos con interés terapéutico para el sujeto y omisión del CI.
5. Revocabilidad incondicional del CI.

En la revisión por el CEIC de las HIP se detectan contenidos que no favorecen las 2 características fundamentales que ha de cumplir el CI, la información y la comprensión, pudiendo generar el efecto contrario. Un estudio realizado en España en 1998 así lo detecta¹².

La investigación clínica es realizada cada vez más en proyectos multicéntricos, nacionales o internacionales, situación que añade complejidad a los documentos de HIP por las diferentes normativas locales, la diversidad de contextos culturales o las expresiones lingüísticas de difícil traducción¹³.

En una búsqueda de requerimientos de diferentes agentes (agencias reguladoras, departamentos de sanidad regionales o CEIC) para la elaboración por parte del promotor de las HIP se ha observado gran diversidad de criterios solicitados^{14,15}.

El CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí fue creado y acreditado en 1994. El número de estudios ha sido creciente hasta la actualidad, pasando de 78 protocolos en el año 2000 a 200 en el año 2010, de los que 38 y 65, respectivamente, son ensayos clínicos con medicamentos.

Para la evaluación de las HIP-CI, el CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí tiene una guía de evaluación (tabla 1) adaptada

Tabla 1
Puntos valorados en las hojas de información al paciente y su agrupación

| | Lista de comprobación extendida | Lista de comprobación agrupada |
|------|---|--|
| 1 | <i>En la forma</i> | Forma |
| 1.1 | ¿Consta de documento escrito? | |
| 1.2 | ¿Consta dar un copia al enfermo? | |
| 1.3 | ¿Consta un lugar para la firma del paciente o de su representante? | |
| 1.4 | ¿Hay palabras técnicas de difícil comprensión? | |
| 1.5 | ¿Hay abreviaturas técnicas? | |
| 1.6 | Los apartados (objetivos,...) están claramente delimitados | |
| 1.7 | ¿El tipo de letra es legible? | |
| 1.8 | ¿Es extenso? (superior a 10 páginas) | |
| 2 | <i>En el contenido</i> | Contenido Metodología |
| 2.1 | El objetivo de la investigación | |
| 2.2 | Los procedimientos que son experimentales | |
| 2.3 | La metodología de la investigación | |
| 2.4 | Si se utiliza placebo, en qué consiste. ¿Es un trastorno banal? | |
| 2.5 | El tiempo de duración en el estudio | |
| 2.6 | Nº de pacientes aproximado que se prevé que participen | |
| 2.7 | Los beneficios nuevos respecto a los tratamientos habituales (mejoría de salud, confort, posología, etc.) | Beneficios y riesgos |
| 2.8 | Los riesgos o molestias previsibles para el paciente | |
| 2.9 | Existencia de riesgos que no son previsibles | |
| 2.10 | En caso de aparición de nuevos datos en el curso de la investigación estos serán comunicados al paciente | |
| 2.11 | Medidas anticonceptivas/riesgos para el embarazo | |
| 2.12 | Quién accederá a la información (promotor, autoridades, ...) | Confidencialidad |
| 2.13 | El deber de confidencialidad en todos los que pueden acceder a la información | |
| 2.14 | La diferencia con la asistencia habitual (si se harán más pruebas, visitas, etc.) | Información general que no altera la metodología |
| 2.15 | El tratamiento alternativo en caso de no participar | |
| 2.16 | Posibilidad de recibir más información | |
| 2.17 | A quién se puede pedir más información | |
| 2.18 | El nombre del investigador principal | |
| 2.19 | Información sobre la póliza de seguros | |
| 2.20 | Información del tratamiento en caso de lesión | |
| 2.21 | Compensación económica al paciente | |
| 2.22 | Cumple la Ley 14/2007 | Información Ley 14/2007 |
| 2.23 | Participación voluntaria | Voluntariedad |
| 2.24 | Ausencia de perjuicios en caso de no participar | |
| 2.25 | Posibilidad de retirada del estudio sin dar explicaciones y sin ningún perjuicio | |
| 2.26 | Expresiones tendenciosas para la participación | |

a las recomendaciones del Centro Coordinador de CEIC, en la que hace constar diferentes ítems referentes tanto a la forma del documento como al contenido del mismo. Esta guía es utilizada sistemáticamente por el miembro del Comité representante de la Unidad de Atención al Cliente, aunque el documento lo revisan todos los miembros del Comité, pudiendo hacer aportaciones y consensuando las mejoras del documento final.

En el proceso de evaluación de las HIP-CI por nuestro CEIC, muy a menudo se solicitan cambios en las mismas. Se planteó la realización de este estudio con el fin de poder conocer con detalle el tipo de observaciones solicitadas.

El objetivo de este trabajo es analizar las observaciones solicitadas en las HIP-CI de ensayos clínicos evaluados por el CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell) en el período 2008-2010. Como objetivo secundario se quiere conocer la diferencia de las observaciones según el tipo de promotor (industria farmacéutica o investigación independiente).

Material y método

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, mediante el análisis literal de las observaciones de las HIP-CI solicitadas a los promotores a partir de los ensayos evaluados durante 2008 y 2010. Estas observaciones se han extraído de las actas de las reuniones del CEIC de la Corporació Sanitària Parc Taulí. Se analizaron tanto las hojas de información dirigidas al paciente y/o representantes legales en los estudios generales, como las hojas de información de los estudios de muestras biológicas en el caso de que existieran.

Para el análisis de los documentos se elaboró una base de datos donde las variables eran los requerimientos de la HIP a partir de los ítems recogidos en la guía de evaluación.

Como característica del estudio se recogió el tipo de promotor del mismo, distinguiendo si pertenece a la industria farmacéutica o a investigación independiente.

En la [tabla 1](#) se pueden ver los ítems evaluados en la HIP. Se diferencian las observaciones por la forma del documento (ítems 1.1 a 1.8) y los que afectan al contenido del mismo (ítems 2.1 a 2.26), siendo un total de 34 requerimientos. Los temas del contenido se han agrupado en metodología, beneficios y riesgos, confidencialidad, información general del estudio (considerada como aquella que no altera la metodología), información sobre ley de muestras y voluntariedad de participación.

Análisis de los datos

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables incluidas, expresando los resultados de las variables cuantitativas en forma de media, desviación típica y extremos, y en forma de frecuencias y porcentajes las variables cualitativas. Se relacionaron el total de observaciones solicitadas según el tipo de promotor.

Resultados

Se han analizado un total de 245 HIP del total de ensayos clínicos evaluados en los años 2008, 2009 y 2010.

De las 245 HIP, se detectó la necesidad de hacer observaciones en 223 (91%). El total de observaciones solicitadas fue de 1.168, siendo la media de 4,76 (3,83) por hoja evaluada, con un intervalo entre 1 y 29.

Las observaciones en cuanto a la forma de las HIP han sido 328 (28%), siendo 840 (72%) las relacionadas con el contenido. La descripción de los resultados por cada ítem evaluado se observa en la [tabla 2](#).

Destacan los errores relacionados con la información general, que suponen un 24% de esta.

Tabla 2

Observaciones solicitadas sobre el total de hojas de información al paciente

| Estudios con observaciones: 223 (91%) (total 245) | | Porcentaje |
|---|-------|------------|
| Forma | 328 | 28 |
| Información general | 284 | 24 |
| Beneficios y riesgos | 207 | 18 |
| Metodología | 156 | 13 |
| Confidencialidad | 95 | 8 |
| Información Ley 14/2007 | 72 | 6 |
| Voluntariedad | 26 | 2 |
| Total | 1.168 | |

Tabla 3

Distribución de observaciones solicitadas por tipo de promotor

| Observaciones | Industria farmacéutica | | Total | |
|---------------|------------------------|------|-------|------|
| | No | Sí | No | Sí |
| No | 3 | 14% | 58 | 26% |
| Sí | 19 | 86% | 165 | 74% |
| Total | 22 | 100% | 223 | 100% |

Los ensayos clínicos evaluados tuvieron como promotor a la industria farmacéutica en 184 HIP (75%) y se solicitaron observaciones en 165 (90%). Respecto a los ensayos clínicos con promotor independiente, se evaluaron 61 HIP (25%), solicitándose observaciones en 58 (95%) ([tabla 3](#)).

Discusión

El CI es un proceso de comunicación y de relación, siendo los documentos escritos un elemento facilitador en este proceso de apoyo al investigador y de garantía para la seguridad del participante. Por ello es necesario que toda la comunidad científica reconozca la importancia de la HIP y sea consciente de las observaciones más frecuentes, para evitarlas, corregirlas y mejorar la información a los participantes de la investigación.

El elevado número de observaciones solicitadas puede suponer un incremento del coste en el proceso de elaboración de la HIP, por el tiempo dedicado a esta gestión por parte de todos los profesionales implicados, como se recoge en el artículo de May et al.¹⁶.

Los apartados donde se detecta mayor número de solicitudes de observaciones se dan por la nula o escasa información sobre la diferencia con la asistencia habitual, pudiendo suponer molestias para el paciente que serían omitidas, o mayor carga asistencial para el investigador y el centro.

La confidencialidad es otro motivo frecuente de aclaración; la no adecuación a la ley española de protección de datos de carácter personal y acceso a la información es la principal causa. A menudo este problema se detecta en estudios de ámbito internacional, donde el promotor debe adaptarse a las diferentes situaciones legales de cada país, pero en cualquier caso se debería asegurar la máxima confidencialidad posible.

El tercer motivo más frecuente de solicitud de observaciones tiene relación con el apartado Beneficios y riesgos. Es necesario explicar al paciente si recibirá beneficios directos e inmediatos por el hecho de participar, así como la existencia de riesgos, que pueden ser conocidos o no. La omisión de esta información puede ser compleja de explicar cuando por el propio proceso de investigación se desconoce si existirán beneficios para el sujeto y a su vez existen múltiples posibles riesgos.

Otra de las observaciones frecuentemente solicitada tiene relación con el elevado tecnicismo o con un léxico complejo. Transmitir información altamente técnica a menudo está en contra de la inteligibilidad del público en general¹⁶.

Probablemente uno de los problemas relacionados con el léxico tenga relación con traducciones literales o sin adaptación a los valores culturales locales. En la era de la globalización actual es evidente la necesidad de un nuevo enfoque para producir traducciones fieles, basadas en un enfoque multidisciplinario, que tengan en cuenta los contextos específicos y peculiaridades locales, pero sigan siendo respetuosas con el texto original¹⁷.

La comprensión se dificulta mucho más por la elevada extensión que a menudo presentan.

Cabe destacar especialmente que se sigan solicitando observaciones relacionadas con los aspectos legales que quedan reflejados en las normativas, como el contenido para estudios con muestras biológicas que aparece en el Artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica¹⁸. Creemos que los aspectos legales deben ser conocidos y debidamente cumplidos por todos los promotores de investigación, sin excusa alguna.

Se añade muchas veces una actitud defensiva del promotor, en previsión de reclamaciones, que origina un documento de extensión excesiva. De acuerdo con muchos autores, el problema del CI es que puede acabar siendo un documento de protección ante posibles denuncias¹⁹.

La presentación simultánea por parte del promotor a todos los CEIC comporta una primera dificultad para este a la hora de adaptarse a los requisitos particulares de todos los CEIC, en especial a los referentes al contenido de la HIP. En una búsqueda propia de requerimientos por parte de las agencias reguladoras, departamentos de sanidad regionales o por los diferentes CEIC, para la elaboración por parte del promotor de las HIP, se ha observado gran diversidad de criterios de cumplimiento.

Respecto a las observaciones solicitadas por ser el texto tendencioso, consideramos un aspecto relevante, no en cuanto a número, sino por sus implicaciones éticas, ya que se atenta contra el concepto de autonomía del paciente y generan una serie de distorsiones que lo desvirtúan, entre ellas la persuasión, la coacción y la manipulación. Es obvio que el evaluador del CEIC ha de ser sensible para detectar y evitar estas distorsiones.

Conclusiones

Las HIP-CI evaluadas por nuestro Comité presentan un número elevado de solicitudes de modificaciones, que dificultan su aprobación.

Es necesario un consenso entre todos los actores de las investigaciones: promotores, investigadores y CEIC, así como las agencias reguladoras o departamentos de sanidad regionales, de la forma y contenido de HIP. La situación actual puede crear confusión a los promotores a la hora de la elaboración de las HIP.

Las traducciones literales de otras lenguas dificultan el grado de comprensión de los documentos.

Las diferencias legislativas entre países, especialmente en aspectos relacionados con la protección de datos de carácter personal recogidos en los estudios, puede dificultar la existencia de HIP homogéneas en los estudios multinacionales.

Los resultados obtenidos en este trabajo pueden ser de utilidad para mejorar las HIP de los estudios de investigación. Ello ayudaría a preservar la autonomía de los pacientes, así como a mejorar su participación en los ensayos, y posiblemente contribuiría a reducir los costes de estos.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del 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, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. United States Department of Health and Human Services (USA). El informe Belmont, 1979. Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos en investigación [consultado 7 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/Informe-Belmont.pdf>
2. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1986.
3. Gracia D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Eudema; 1989.
4. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol*. 2008;9:485-93.
5. Berger O, Grønberg BH, Sand K, Kaasa S. The length of consent documents in oncological trials is doubled in twenty years. *Ann Oncol*. 2009;20:379-85.
6. Raich PC, Plomer KD, Coyne CA. Literacy, comprehension, and informed consent in clinical research. *Cancer Invest*. 2001;19:437-45.
7. Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274 (15/11/2002): 40126-32.
8. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research. A systematic review. *JAMA*. 2004;292:1593-601.
9. Tait AR, Voepel-Lewis T, Zikmund-Fisher BJ, Fagerlin A. The effect of format on parents' understanding of the risks and benefits of clinical research: a comparison between text, tables, and graphics. *J Health Commun*. 2010;15:487-501.
10. Rothman DJ. Human research: historical aspects. En: Reich W, editor. *Encyclopedia of Bioethics*. New York: Simon & Schuster Macmillan; 1995. p. 2248-58.
11. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33 (07/02/2004): 5429-43.
12. Ordoval JP, López E, Urbieto E, Torregrosa Sánchez R, Jiménez Torres NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:90-4.
13. Bhutta ZA. Beyond informed consent. *Bull World Health Organ*. 2004;82:771-7.
14. Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hoja de Información al Paciente [consultado 14 Abr 2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/pdf/hojaInfoPaciente.pdf>
15. Boletín Oficial del Estado. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publica las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm. 310 (25/12/2009): 109761-75.
16. May T, Craig JM, Spellecy R. Viewpoint: IRBs, hospital ethics committees, and the need for translational informed consent. *Acad Med*. 2007;82:670-4.
17. Torlone G, Lolas Stepke F. Commentary note on the Italian translation of the Council for International Organizations of Medical Sciences 2002 Guidelines. *Ann Ist Super Sanita*. 2003;39:283-91.
18. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm. 159 (04/07/2007): 28826-48.
19. Varo-Baena A. ¿Cómo decidir sobre su salud? En: Cuatro preguntas en bioética (y un estudio). Madrid: Sanofi-Aventis; 2010. p. 42.

revisiones bibliográficas

bioética

- Ellenberg SS. Protecting clinical trial participants and protecting data integrity: are we meeting the challenges?. *PLoS Medicine* 2012;9:1.

Aunque hay un consenso sustancial sobre la necesidad de vigilancia intermedia de ciertos tipos de ensayos, existe controversia acerca de aspectos específicos de seguimiento de datos.

Los enfoques para asegurar la independencia de los que realizan el seguimiento intermedio y garantizan la confidencialidad de los datos provisionales varían sustancialmente según el tipo de ensayo y promotor del ensayo.

La figura del “estadístico independiente” que implica la presencia de un estadístico que analice los datos intermedios y los presente al comité de seguimiento provoca controversia aunque proporciona una importante protección de la integridad de los datos.

Las guías de método sobre interrupción precoz de los ensayos deberían ser ampliamente comprendidas y aceptadas por todas las partes, y sólo deberían modificarse en caso de hallazgos no esperados que pudieran generar confusión sobre la relación beneficio/riesgo durante el análisis intermedio.

Una cuestión importante que no se ha abordado de manera adecuada ni por los promotores comerciales ni institucionales.

- Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ* 2012;344:23-4.

El sesgo por edad en investigación clínica, es decir, la exclusión sistemática del grupo de edad avanzada de los ensayos clínicos, es una práctica frecuente y genera incertidumbre sobre los riesgos y beneficios de los nuevos tratamientos en estos pacientes.

Se trata de un problema que no es nuevo, pero que supone que los tratamientos que se acaban utilizando en estos grupos de edad, no se hayan evaluado de manera adecuada en ellos.

Un grupo activo en este campo es PREDICT (*Increasing the Participation of the Elderly in Clinical Trials*), un consorcio creado por la Unión Europea para estudiar la participación de pacientes ancianos en ensayos clínicos y proponer vías para impulsar su reclutamiento. Su primera acción fue comprobar que esta situación es real. Revisaron ensayos clínicos completados durante los 10 últimos años en seis patologías prevalentes: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, depresión, enfermedad de Alzheimer y cáncer colorrectal. Los resultados confirmaron que, para cada indicación, existe una discordancia entre la práctica clínica y los estudios con pacientes de estas características.

En la actualidad esta práctica se mantiene; la exclusión de los pacientes de edad avanzada es todavía muy frecuente. Se proponen como derechos de los pacientes de edad avanzada en los ensayos clínicos:

1. Derecho al acceso a tratamientos basados en pruebas.
2. Inclusión debe promoverse así como evitar la exclusión sistemática.
3. Los ensayos clínicos deben diseñarse para ser lo más prácticos posibles para los ancianos.
4. Las variables medidas deben ser relevantes para este grupo de edad.

- Mello MM, Goodman SN, Faden RR. Ethical considerations in studying drug safety. The Institute of Medicine report. *New England Journal of Medicine* 2012;367:959-964.

La retirada del mercado de medicamentos por motivos de toxicidad, como son el caso de la rosiglitazona o el rofecoxib, evidenció la necesidad de revisar el sistema de vigilancia de seguridad de los medicamentos y llevaron a la FDA a fortalecer sus responsabilidades en relación a la seguridad de los medicamentos ya comercializados. A raíz de la experiencia de un ensayo clínico que solicitó la FDA para comparar la seguridad cardiovascular de rosiglitazona y pioglitazona en pacientes diabéticos (ensayo TIDE), el cual fue posteriormente terminado de manera prematura, la misma agencia reguladora solicitó al Comité del Instituto de Medicina (IOM) que elaborara un informe sobre los aspectos éticos y científicos a tener en cuenta en la evaluación de la investigación clínica de seguridad post-comercialización. Los autores, miembros de este comité, analizan en este artículo los aspectos éticos. En primer lugar se analizan los puntos débiles en el caso del ensayo TIDE: se plantea por ejemplo cual es la evidencia del riesgo de un medicamento que debe condicionar la exigencia de un ensayo clínico de seguridad, cual es el nivel de evidencia que haría inaceptable este mismo estudio, y analiza las deficiencias de la hoja de información al paciente. En segundo lugar, analiza las responsabilidades éticas de la FDA: la agencia reguladora debería solicitar estudios de seguridad post-comercialización cuando haya dudas de la relación beneficio/riesgo que impidan tomar una decisión sobre la autorización del medicamento, la realización del estudio solicitado debe reducir esta duda, deben tomarse decisiones una vez se dispone de los resultados, y se debe proteger de manera adecuada a los participantes en los estudios. Los autores insisten en la importancia del consentimiento informado, y en especial en la necesidad de asegurar que el paciente comprenda bien la información, y en especial los riesgos. Los autores apuntan la importancia de la transparencia de la información de los ensayos clínicos para que los científicos independientes puedan evaluar señales de seguridad de manera temprana.

metodología

- Kahan BC, Morris TP. Reporting and analysis of trials using stratified randomisation in leading medical journals: review and reanalysis. *BMJ* 2012;14;345:e5840.

El ensayo clínico es el diseño ideal para evaluar el efecto de una intervención. Si la presencia de factores pronóstico es diferente en los brazos de tratamiento, la validez de los resultados puede verse afectada. En muchos estudios se usa una aleatorización estratificada para asegurar una distribución similar de aquellas variables que pueden influir en el resultado. La evidencia disponible en la literatura estadística muestra que el análisis de los resultados de un estudio debería ajustarse en función de las variables usadas en el proceso de estratificación de la aleatorización. El hecho de no realizar este ajuste puede conducir a una disminución del poder estadístico y del error tipo I, pudiendo concluir erróneamente que el tratamiento evaluado no es eficaz. Los autores del presente estudio han evaluado diversos aspectos relacionados con la aleatorización estratificada en 258 ensayos clínicos publicados en el 2010 en cuatro revistas médicas. Los resultados muestran que el uso de una aleatorización estratificada es frecuente (63%), y que el método más usado es la estratificación con bloques permutados. En el 37% de los estudios no quedó claro el método de aleatorización usado. Sólo el 26% de los estudios ajustaron su análisis principal por todas las variables balanceadas. Los análisis de los estudios que no incluyeron un ajuste por las variables balanceadas mostraron una menor probabilidad para mostrar un resultado estadísticamente significativo. Los autores concluyen que los análisis estadísticos deben ajustarse en función de las variables balanceadas utilizadas en la aleatorización para obtener unos valores “p” y unos intervalos de confianza correctos, evitando así una pérdida innecesaria del poder estadístico.

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

noticias

XII Jornadas de Farmacovigilancia (9-10 de mayo de 2013 en Tenerife)

El mes de mayo de 2013 se celebrarán en Santa Cruz de Tenerife las XII Jornadas de Farmacovigilancia. Estas jornadas están destinadas a reflexionar y debatir sobre aspectos de la seguridad de medicamentos que impactan en el día a día de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos.

Para más información se puede consultar el programa provisional en la siguiente dirección:

<http://www.jornadasdefarmacovigilancia2013.org/programa>

próximo número

n° 82
febrero-marzo de 2013
