

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

contenido

artículo original

Sonia del Real desglosa las ventajas y desventajas que implica la utilización de un [laboratorio central](#) en un ensayo clínico multicéntrico.

artículo original

El [Plan Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía](#) ha despertado gran interés por parte de los medios de comunicación. Antonio Hevia expone las bases científicas del mismo, los riesgos que implica y las consideraciones éticas que lo justifican.

revisiones bibliográficas

En esta sección, a cargo de Inma Fuentes y Roser Llop, se resumen las últimas publicaciones referentes a la [metodología](#), la [bioética](#), la [bioestadística](#) y la [gestión](#) del ensayo clínico; también se exponen las [novedades editoriales](#) más recientes.

legislación y normativas

María Jesús Fernández Cortizo informa acerca de la próxima publicación de la [Circular 15/2001](#) de la Agencia Española del Medicamento.

noticias

Información sobre el [V Congreso Nacional de Bioética](#), el [II Congreso Interdisciplinar sobre bioética y ética de las profesiones](#), así como sobre tres nuevas publicaciones de la [Fundació Victor Grifols i Lucas](#), sobre el informe “[The ethics of research related to healthcare in developing countries](#)” y sobre el [programa EDCTP](#).

foros de ICB digital

El primer foro de *ICB digital* está dedicado al [dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos](#). Lo modera María Jesús Fernández Cortizo.

próximo número

nº 05 – 17 de junio de 2002

artículo original**El laboratorio central en estudios clínicos**

Los datos que genera el laboratorio son un componente fundamental en el contexto de un ensayo clínico. Se piensa que su fiabilidad y seguridad pueden contribuir a mejorar en un 40% de la calidad del estudio. Es fundamental en la toma de decisiones y en la aceptación del informe del estudio por las autoridades.

El correcto funcionamiento implica un buen entendimiento previo entre el laboratorio farmacéutico que promueve el estudio (llamado aquí de ahora en adelante «promotor») y el laboratorio clínico central (de aquí en adelante, «laboratorio»). Este entendimiento requiere el estudio detallado del protocolo y la previsión y acuerdo para cualquiera de las especificaciones que en él se detallen.

En este artículo se analizan las ventajas e inconvenientes de utilizar un laboratorio central, frente al uso de laboratorios locales —fundamentalmente intrahospitalarios—, y las incidencias que pueden surgir en el curso del estudio clínico.

En primer lugar, para garantizar el éxito de la colaboración entre promotor y laboratorio, es aconsejable realizar los siguientes procesos:

1. El promotor debe conocer perfectamente el laboratorio al que va a encomendar las determinaciones analíticas de su estudio. Para ello es más que conveniente que visite las instalaciones de dicho laboratorio con el fin de familiarizarse con los procedimientos y dinámica con que se desarrollará el estudio y comprobar que se cumplen los requerimientos para poder colaborar con garantía en un estudio.
2. El promotor, en base al protocolo del estudio (o al borrador del mismo en su caso, dependiendo de lo inicial de este contacto), debe pedir un presupuesto en el que se contemplen detalladamente todas y cada una de las diferentes partidas: material, transporte, procesos analíticos, gestión administrativa, etc.
3. Una vez se apruebe el presupuesto, es necesario redactar y firmar por ambas partes un contrato de servicios en el que se especifique todos los términos de la mutua colaboración, así como en el que se definan claramente las responsabilidades de ambos.
4. El laboratorio debe elaborar un «plan de determinaciones de laboratorio», que entregará al promotor si éste así lo requiere, y que debe contener como mínimo la siguiente información:
 - Identificación del estudio.
 - Título descriptivo.

- Fecha de aprobación del protocolo.
 - Nombre y dirección del promotor.
 - Monitor del estudio con teléfonos y fax de contacto.
 - Nombre y dirección del laboratorio.
 - Nombre, dirección y teléfonos del director del estudio por parte del laboratorio.
 - Duración estimada del estudio.
 - Centros participantes en el estudio.
 - Objetivos del estudio.
 - Justificación de la elección del sistema de ensayo.
 - Descripción de material y métodos.
 - Control de calidad.
 - Frecuencia de las determinaciones de los parámetros analíticos.
 - Requerimientos para la obtención de las muestras.
 - Material para la recogida y transporte de las muestras.
 - Recogida de muestras por el laboratorio.
 - Tabla de valores normales de cada uno de los parámetros a analizar.
 - Variaciones de los métodos de ensayo; cambios en el protocolo.
 - Registro y archivo de datos primarios.
 - Comunicación de los resultados analíticos.
 - Desarrollo experimental; desarrollo cronológico.
5. Es muy conveniente que el promotor convoque una reunión de investigadores previa al comienzo del estudio y que el laboratorio asista a ella con el fin de exponer cual será la dinámica de funcionamiento y solucionar aquellas dudas o cuestiones que puedan surgir en cada centro participante.

Ventajas en el empleo de un laboratorio central

1. **Homogeneidad en los parámetros analíticos.** A este respecto, la participación de un laboratorio central comporta las siguientes ventajas.
 - Minimización de las variaciones analíticas inter-centros.
 - Rangos de referencia únicos, conocidos por anticipado y descritos en el protocolo.
 - Homogeneidad intrínseca, debido al empleo de la misma técnica, los mismos reactivos, reconstituidos en las mismas condiciones (según indica un mismo procedimiento normalizado de trabajo), idéntico material (tubos, anticoagulantes, etc.), las mismas unidades de medida y una única forma de desarrollar la técnica analítica (descrita asimismo en el correspondiente PNT). El error, si existe, es por tanto conocido y constante.
 - De esta manera, el tratamiento estadístico de los datos es mucho más sencillo y fiable. No es necesario introducir factor de corrección alguno que pueda sesgar el estudio. El error o desviación es siempre la misma.
2. **Garantía de calidad. Buenas prácticas de laboratorio (BPL).** La ética de los estudios viene condicionada en gran medida por la calidad del

planteamiento y la ejecución del mismo. Es por esto que la realización de todos y cada uno de los procedimientos en el estricto cumplimiento de la normativa de buenas prácticas de laboratorio, garantizará la calidad final de los resultados, y por tanto, la rigurosidad total del estudio. Todo ello implica:

1. La existencia de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para cada una de las técnicas o procesos realizados, con lo que se elimina la posible variación individual en la forma de realización.
2. Una unidad de garantía de calidad (UGC), que garantiza el exacto cumplimiento de dichos PNT, mediante auditorías internas, recomendaciones e informes.
3. Un personal, tanto técnico como administrativo, adecuadamente formado y entrenado para realizar este tipo de estudios. Con toda la documentación, que puede ser en cualquier momento auditada por el promotor, y que comprende:

- Los correspondientes currículos del personal.
- Su entrenamiento personal.
- La descripción de sus puestos de trabajo.
- El organigrama funcional de cada una de las unidades del laboratorio que participan en el estudio.
- El archivo adecuado de los datos primarios procedentes del estudio, durante el tiempo necesario (usualmente 15 años), disponible para auditorías tanto del promotor como de las autoridades, de forma centralizada.
- El utillaje dispone de los correspondientes planes de mantenimiento y calibración, descritos para cada aparato, con la frecuencia necesaria y con los libros de cumplimiento que acreditan tales extremos.
- Los reactivos están absolutamente controlados: temperaturas de utilización y almacenaje, fechas de caducidades, formas de reconstitución, etc., todo ello descrito en los PNT correspondientes, de obligado cumplimiento.

3. **Logística.** El empleo de un laboratorio central permite al promotor desentenderse de la logística en cuanto a la manipulación de las muestras, que incluso dentro de un mismo hospital puede ser un punto crítico, especialmente si no entran dentro de la rutina del propio centro y requieren un tratamiento individualizado como muestras pertenecientes a un estudio clínico. De esta manera, el laboratorio se hace responsable de toda la sistemática en cuanto a recogida de la muestra y transporte de la misma, proporcionando, no sólo el material necesario, sino las instrucciones precisas para la correcta manipulación y posterior transporte de la muestra biológica.

En este punto, es importante que el laboratorio disponga de forma habitual de una red para transporte de muestras, ya que si se montan en exclusiva para un estudio, existen más posibilidades de que surjan problemas de dudosa solución. El exigir que el courier con el que se puedan subcontratar determinados trabajos esté acreditado según la

norma ISO, demostrará un buen hacer por su parte y se minimizarán las posibilidades de incidencias debidas al transporte.

4. **Formato de entrega de resultados.** Aparece como una ventaja al emplear un laboratorio central, ya que se puede diseñar desde el principio un formato de entrega de resultados que coincida con el modelo del cuaderno de recogida de datos (CRD), de manera, que al proporcionarse además en modelo autocopiativo, se obvian los errores de transcripción de datos e incluso se ahorre tiempo al no tener que chequear dicha correcta transcripción.
5. **Comunicación de informes.** Aumenta también la calidad en lo referente a esta cuestión ya que los informes son recibidos de forma ordenada por el investigador y el monitor del estudio y en el plazo de tiempo acordado (de forma urgente, por ejemplo, en las analíticas de inclusión de pacientes).
 - Se reduce el tiempo de recepción de resultados. Dicho tiempo además es constante para cada centro y —en función del tipo de pruebas requerido— no será superior a las 48 horas desde la toma de la muestra.
 - Recuperación de informes: archivo informático centralizado de informes históricos, que permite incluso hacer un seguimiento en minutos de un paciente determinado.
 - Garantía de confidencialidad, con control de accesos permitidos a los datos de cada estudio.
 - Transmisión electrónica de datos ya depurados, incluso de bases de datos completas e incluso a nivel internacional.
6. **Ahorro de tiempo.** Es fundamental en el desarrollo de toda investigación farmacéutica el acortar al máximo los tiempos de desarrollo. El empleo de un laboratorio central aparece como un elemento clave en esta reducción de tiempos en cuanto que supone una ayuda importantísima a la monitorización.
 - Los datos demográficos son chequeados y corregidos a la recepción de la muestra. Se comprueba la identificación de la muestra, y en caso de no aparecer completos los datos requeridos, se contacta con el investigador a fin de obtener toda la información requerida. Realizar esta tarea al cabo del tiempo por el monitor supondría una labor de investigación —muchas veces infructuosa— y con la consiguiente pérdida de tiempo.
 - Habitualmente, el laboratorio central detecta, reseña y comunica cualquier incidencia surgida, de forma que el monitor del estudio está constantemente informado del desarrollo del mismo, en cuanto al laboratorio respecta.
 - El laboratorio también detecta y comunica de forma inmediata tanto al investigador como al monitor aquellos resultados fuera de rango que puedan requerir la toma de decisiones rápidas.

- El monitor encuentra un único interlocutor, con el consiguiente ahorro en tiempo y medios, frente a manejar un número elevado de laboratorios locales.
- Las auditorías que puedan ser requeridas tanto por el promotor como por las autoridades también son en este aspecto únicas y centralizadas, tanto en la parte técnica como de archivo.
- El poseer un único formato de informes analítico y tener un tiempo esperado y constante para la recepción de resultados también se traduce en este caso en un mayor control por parte de la monitorización.

7. **Seroteca.** Otra ventaja de centralizar las pruebas analíticas es poder disponer de un almacén central de muestras, agrupadas por estudios, ordenadas, correctamente identificadas, a temperatura controlada y constante, que permite la posibilidad de:

- Realizar análisis contradictorios en caso de duda o disconformidad.
- Añadir pruebas con posterioridad sin necesidad de tener que localizar al paciente y someterle a una nueva extracción sanguínea.
- Realizar estudios complementarios a la vista de los resultados obtenidos.
- Realizar estudios de nivel de fármaco en las muestras disponibles.

El tiempo de almacenaje de las muestras normalmente es acordado al comienzo del estudio entre el promotor y el laboratorio central.

Inconvenientes en el empleo de un laboratorio central

1. La principal desventaja derivada del uso de un laboratorio central es cuanto se refiere a las tareas de organización por parte del investigador (extracción, preparación y transporte de las muestras), tareas que no tendría que realizar si dichas muestras se procesaran localmente. Para que estas tareas tengan la mínima repercusión posible sobre el investigador el laboratorio central debe:

- Proporcionar las debidas —y exhaustivas— instrucciones, que faciliten al máximo el cumplimiento. Así mismo, simplificar sus tareas, de manera que la mayor parte de los datos (código del estudio, nombre del centro, perfil analítico a realizar, etc.) aparezcan ya pregrabados en la ficha de envío, de manera que sólo se tengan que escribir los datos del paciente y el número de visita.
- Proporcionar material fiable, seguro y de sencillo manejo para la extracción, preparación y transporte de las muestras (kits probados y de garantía)
- Organizar la recogida de forma que el investigador sólo tenga que avisar de manera constante a una única persona, que además sea fácilmente localizable, o en su caso, entregar un calendario de recogidas ya programado.

2. También supone un riesgo añadido la posibilidad existente del extravío o deterioro de alguna de las muestras debido al transporte.

Para evitar que una muestra pueda ser extraviada o retenida durante más tiempo del permisible, es de una enorme importancia garantizar la custodia de la muestra en todo momento, nominando a personas responsables para ello en cada uno de los centros participantes en el estudio (muchas veces es más adecuado que se encargue una enfermera o un ayudante del investigador de estas tareas).

También es importante proporcionar los medios (centrífugas, neveras, etc.), si ello fuera necesario, para el correcto envío de la muestra y evitar así su deterioro.

3. La tercera desventaja es el coste, que sin duda es mayor en cuanto que el laboratorio central va a poner un precio a un servicio que muchas veces se puede obtener sin coste alguno en el propio hospital participante en el estudio.

Si pensamos que las ventajas expuestas contribuyen a una mayor eficiencia, calidad, reducción de los esfuerzos de monitorización (tiempo, viajes...), reducción de esfuerzos y tiempo en el tratamiento de los datos, etc., se podrá valorar de un modo global el coste del capítulo analítico, que puede suponer finalmente incluso un ahorro.

En conclusión, el uso de un laboratorio central debe aportar a un estudio multicéntrico una mayor garantía de calidad, que contribuya a la seriedad y rigurosidad del proyecto. Las otras ventajas aquí descritas, pueden ser muy valoradas en el desarrollo del estudio, pero lo que se debe perseguir siempre al tomar la decisión de emplear un laboratorio central es el mejorar la calidad de los datos que se obtendrán a lo largo del estudio y que junto con el resto de datos clínicos conforman el resultado de la investigación llevada a cabo.

Sonia del Real. *Laboratorio Dr. Echevarne. Barcelona*

artículo original**PEPSA 2001 (Protocolo Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía)**

La situación del drogodependiente a opioides es complicada, precaria; muchos no tienen contacto con los planes de atención al drogodependiente y en otros fallaron los tratamientos de deshabituación o mantenimiento anteriores. Podemos decir que se encuentran en unas condiciones médico-sociales proclives para el desarrollo de enfermedades infecciosas, entre ellas el temido SIDA; como factores agravantes podemos añadir antecedentes de amplias actividades delictivas y desarraigo laboral, social y familiar. La curación, la abstinencia, es una labor difícil y muchas veces inalcanzable y por ello ante esta realidad podríamos plantear unos objetivos intermedios como la supervivencia. La oportunidad de disponer de programas con tratamientos de mantenimiento, mediante la prescripción de opioides, es fundamental para mejorar las condiciones de vida de este grupo de sujetos. Las intervenciones en el campo de la Salud Pública, permitirían al toxicómano ser tratado como un paciente y recibir atenciones médicas, tratamientos y cuidados que favorecerían notablemente sus perspectivas de rehabilitación y por tanto una conducta propicia para reintegrarse en la comunidad. Actualmente, en nuestro entorno, la intervención aprobada mayoritariamente es la sustitución con un agonista puro como la metadona en administración oral.¹

Oportunidad del PEPSA

En 1985 el Gobierno Andaluz, por medio del Comisionado para las Drogodependencias, crea el Plan Andaluz de Drogas cuyas directrices son tratar el problema de la drogadicción y atender la demanda social y política. Uno de los objetivos prioritarios de este plan fue la atención a los drogodependientes a opioides (heroína); en este grupo se aplicaron diversas medidas junto con las directrices emanadas del Plan Nacional de Drogas, y en este sentido se ponen en marcha los Planes de Mantenimiento con Metadona. Pero en este colectivo se observa entre un 20 y 30% de fracasos, es decir fallan la terapéutica y los recursos disponibles y se autoselecciona un conjunto de heroinómanos de alta cronicidad y máximo riesgo sanitario, que ocasiona inquietud social y un gran preocupación por parte de las autoridades competentes. Coinciden pues un problema de drogadicción de heroína, una demanda social que es apoyada por el movimiento asociativo y una asunción del problema por el Comisionado para las Drogodependencias que lo traslada al gobierno de la autonomía. El consenso social y político hace que sea aprobado en 1997, por unanimidad, en el Parlamento Andaluz, el Proyecto de la Heroína.²

El PEPSA nace para responder a la siguiente pregunta: a un paciente drogodependiente a opioides y que ha fracasado en los Planes de Mantenimiento con Metadona, ¿qué otras alternativas terapéuticas pueden ofrecérsele? Evidentemente esta persona debería contar con otras opciones que impidieran la búsqueda de nuevo de la heroína callejera, y todas las connotaciones negativas que esta droga traería consigo en un individuo que había comenzado un tratamiento controlado por la red terapéutica.

El entorno europeo

Cuando se buscan soluciones hay que mirar al entorno próximo y comprobar que acciones se han emprendido en otros países. En Gran Bretaña sólo se ha llevado a cabo una investigación para aclarar estos aspectos, un ensayo clínico realizado por Hartnoll y colaboradores en 1980. Los resultados de este estudio denotaban la factibilidad y seguridad de la prescripción de la heroína inyectada (en adelante, diacetilmorfina, DAM) pero no confirmaron de forma concluyente las ventajas de la DAM inyectada sobre la metadona oral.³

En Suiza, las investigaciones relacionadas con la prescripción controlada de DAM se inician en 1994; Uchtgenhagen y colaboradores, llevan a cabo un estudio federal multicéntrico, observacional, prospectivo simple y estudian dos grupos, DAM inyectada y metadona oral.⁴ Los resultados indicaban que la dispensación médica de heroína es posible y que no aparecían reacciones adversas graves. Más tarde, Mino y colaboradores, ponen en marcha el PEPS (programa experimental de prescripción de estupefacientes), proyecto médico-psicosocial integrado, que comprendía la prescripción de DAM intravenosa, junto a otras sustancias como metadona oral o morfina oral; éste fue un estudio experimental con distribución aleatoria.⁵

Los resultados de los programas de tratamiento para drogodependientes basados en la DAM muestran unos mejores resultados en el grupo tratado con esta última sustancia con respecto al grupo control (metadona); los heroínómanos del grupo experimental mejoran en diversos parámetros clínicos, sociales y delictivos asociados al consumo de drogas.^{4,5,6} El comité de expertos encargados por la OMS para valorar los ensayos suizos con DAM admitió estos resultados, subrayando la calidad asistencial y la mejoría clínica y social de los drogodependientes tratados. Del mismo modo, este informe pone en evidencia que estos estudios no han podido establecer que sea la DAM o el programa psicosocial adjunto los responsables de la mejoría clínica de estos sujetos y propone finalmente optimizar la metodología de la investigación en sucesivos ensayos clínicos.⁷ Las experiencias anteriormente descritas han motivado que países como Alemania, Bélgica, Australia, Canadá y Países Bajos estén interesados por estos programas.

Situación en España

En 1998, en Andalucía se prepara un estudio semejante al PEPS suizo, el PEPSA; en éste se imitaba el modelo helvético y se perfeccionaban algunos aspectos de la metodología. El estudio planteaba una opción terapéutica,

la heroína como alternativa en pacientes fracasados o refractarios a otros tratamientos, sobre la que no existen resultados concluyentes, y que está necesitada de nuevos estudios que complementen los datos actualmente disponibles. Este proyecto motiva que las autoridades competentes españolas aprueben con fecha 05/01/1999, la calificación de PEI (producto en fase de investigación) para la DAM intravenosa y se indicaba: «*como tratamiento de mantenimiento de heroinómanos que han fracasado en los tratamientos actualmente disponibles.*»

La Agencia Española del Medicamento planteó diversas dudas sobre aspectos metodológicos y éticos referidos al PEPSA; a estas preguntas se le buscó una respuesta adecuada pero finalmente el ensayo no fue aceptado, y esto motivó que el Equipo del PEPSA trabajara en un otro diseño tratando de obviar las inconvenientes planteados en el primer proyecto. Como fruto de este trabajo, en 2001 se presentó un nuevo estudio que ha sido aprobado apenas hace unos días y del que más adelante destacaremos los principales aspectos.

Además de este intento PEPSA, en otras Comunidades se está trabajando sobre diversos estudios, todos ellos enmarcados en las distintas opciones terapéuticas que se pueden plantear en este tipo de pacientes; sin embargo, aún no tenemos constancia de que se haya presentado un nuevo proyecto a las autoridades centrales que tienen capacidad para decidir sobre esta materia.

PEPSA 2001

En primer lugar expondremos el título del ensayo propuesto y partir del mismo iremos desgranando los principales detalles del mismo: «*Estudio comparativo, aleatorizado y abierto entre la prescripción diversificada de agonistas opioides apoyada en la diacetilmorfina administrada por vía intravenosa y la prescripción de metadona por vía oral —ambas en procedimientos individualizados y protocolizados, con apoyo medico-psico-social— durante nueve meses en el tratamiento de pacientes dependientes de opioides que hayan fracasado en tratamientos anteriores: programa experimental de prescripción de estupefacientes en Andalucía (PEPSA).*»

La asignación de los tratamientos ha de ser al azar, randomizada, como base de un estudio experimental. El ensayo ha de ser abierto, ya que aunque las sustancias se administran por vías distintas (oral e intravenosa), a través del doble enmascaramiento se podría intentar el doble ciego, pero la percepción del flash originado por la administración intravenosa de la DAM, desenmascararía el tratamiento experimental; no obstante los evaluadores del ensayo desconocen el grupo al que pertenece cada paciente.

¿Por qué una prescripción diversificada de agonistas puros opioides en el grupo de estudio? El paciente que ha fracasado con metadona tenderá a buscar la heroína callejera, por tanto la DAM debe formar parte de la terapéutica experimental; una vez que el sujeto esté estabilizado y ajustada e individualizada la dosificación de DAM, esta debe ser combinada con otro

agonista puro como la metadona tratando de encontrar un esquema adecuado de sustitución. La idea es conseguir el mayor número de pacientes con la menor cantidad de DAM viable, consolidando una terapia vía oral sustitutiva que aparte al sujeto de la investigación de la heroína callejera. Podemos decir que la DAM es la sustancia que va a permitir a estos pacientes obtener el efecto subjetivo deseado, mientras que la metadona les va a proporcionar un efecto opioide sostenido y por lo tanto, una estabilidad física y emocional que hará que los síntomas de abstinencia que aparezcan sean de menor intensidad; la metadona oral facilita el distanciamiento de los pacientes del centro de tratamiento y, por tanto, la posibilidad de utilizar ese tiempo en otras actividades personales, familiares, profesionales o de tiempo libre así como el abandono progresivo del ritual de la inyección.

El grupo control recibirá metadona, una terapia con la que el paciente no ha encontrado la solución adecuada anteriormente, pero aquí el rango de dosis amplio (40-150 mg/día), con una dosis individualizada y adaptada a su capacidad metabolizadora hepática, posiblemente le permita mejorar resultados precedentes; además, en ambos grupos se ofrece una opción adicional no farmacológica, un programa de apoyo médico-psicosocial con el que el paciente deberá encontrar los soportes necesarios para controlar su patología y conseguir su reinserción social.

En ambos grupos de estudio se administrarán los tratamientos farmacológicos que sean necesarios para el tratamiento de enfermedades concomitantes e intercurrentes, ya sean los prescritos por los médicos del proyecto PEPSA como los que hayan sido prescritos por los médicos de atención primaria o especialistas desde el exterior y que no interfieran con la medicación objeto del estudio.

El objetivo del estudio es pues demostrar que la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides, apoyada en la DAM por vía intravenosa, es más eficaz que la prescripción de metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejoría de la salud física y mental y en la integración social de sujetos dependientes a opioides por vía intravenosa, que hayan fracasado anteriormente en al menos dos tratamientos convencionales disponibles. Por tanto la pregunta de investigación no responderá al dilema: heroína intravenosa frente a metadona, la hipótesis de trabajo quiere indicar que frente al fracaso de los Planes de Mantenimiento con Metadona, el paciente tiene la alternativa de la prescripción diversificada de opioides más un apoyo médico-psicosocial.

En los procedimientos de selección de los sujetos de la investigación se seguirán criterios estrictos para obtener una muestra representativa y evitar sesgos de selección. Antes de reclutar a los participantes en el ensayo clínico se procederá a la puesta en marcha de un procedimiento de comunicación dirigido a los recursos sanitarios, recursos sociales y organizaciones no gubernamentales de las zonas donde se desarrollará el ensayo clínico; en este plan se explicarán los criterios de participación, los procedimientos administrativos y el desarrollo del programa terapéutico.

El reclutamiento de los participantes se llevará a cabo a través de los centros ambulatorios de tratamiento de drogodependencias, centros de salud de atención primaria, hospitales, organizaciones no gubernamentales, captación directa, etc.

Los investigadores deberán obtener el consentimiento informado para la valoración de la elegibilidad de los pacientes y a estos se les informará de las generalidades del estudio y se les explicarán las pruebas y procedimientos a realizar para evaluar su posible participación. Además, los investigadores deberán obtener pruebas documentales sobre los tratamientos anteriores llevados a cabo por cada sujeto a través de los centros u organizaciones que hayan derivado al paciente o en los que haya sido tratado anteriormente.

Aquellos pacientes que hayan sido evaluados como posibles candidatos pasarán a la siguiente fase, en caso contrario se procederán a su derivación a la red asistencial normalizada, si el paciente así lo desea.

El paciente seleccionado obtendrá información completa del estudio y de sus condiciones; de los responsables de la dirección del ensayo; de sus derechos y obligaciones y de los servicios que recibirá durante el tratamiento, tanto de forma oral como en forma escrita. Cuando el paciente se considere suficientemente informado se le solicitará la firma del consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

Durante la realización del ensayo, por dictámenes previos, no se podrá acceder al uso compasivo en pacientes que hayan quedado excluidos del mismo o que, por diversas circunstancias, hayan abandonado el estudio y lo soliciten.

El principal dilema del ensayo se presentará al final del mismo, porque habrá que responder a las preguntas: ¿qué hacer con aquellos pacientes en los que la prescripción diversificada de opioides, apoyada en la DAM, se ha mostrado eficaz en los diversos aspectos médico-psicosociales planteados en el estudio?; ¿permitirán los resultados, apoyados en los datos de estudios precedentes, inferir la posibilidad de utilización clínica de este esquema de tratamiento en los pacientes para los que fue diseñado el ensayo?

Los pacientes del grupo experimental en los que los resultados hayan sido positivos, podrían solicitar al término del estudio acogerse al uso compasivo; así mismo, los del grupo control en los que al final del estudio se comprobara que han fracasado con metadona, igualmente podrían reivindicar la aplicación del uso compasivo con la prescripción diversificada (Real Decreto 561/93, artículo 23).

La investigación debe esclarecer el posible lugar terapéutico de esta opción de tratamiento, en las circunstancias y en los pacientes descritos, con el objeto de mejorar no sólo las condiciones de vida de estos enfermos, sino para contribuir además a detener el avance de las graves enfermedades inherentes a la drogadicción.

Referencias

1. Hevia A, Zunzunegui V. Perspectivas de intervención terapéutica en un programa de mantenimiento con opioides. *Gogo Osasunarem Zientzietarako Erukundea (GOZE)* 1999; 3:31-8.
 2. Hevia A. L'integration locale: les negociations avec les politiques, l'environnement dans la prescription d'heroine et la reduction des risques: experiences europeennes. Quarantieme recontre du Centre Regional d'Information et du Prevention du Sida. Île-de-France. Paris. *Lettre d'information* 2000; 56:7-8.
 3. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersb A, et al. Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:877-84.
 4. Pergener T, Giner F, del Rio M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *Brit Med J* 1998; 317:13-6.
 5. Mino A. Análisis científico de la literatura sobre la prescripción controlada de heroína morfina. Office Fédéral de la Santé Publique de Suisse. Genève. Geneve, Citran, 1994.
 6. Mino A. *Les prescriptions d'opiacés injectables: histoire-situation actuelle. Exemple genevois*. Tesis de Privat-Dozent. Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra, 1999.
 7. Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics in drug addicts. Substance Abuse Department. Geneva, WHO, 1999.
-

Antonio Hevia Alonso y Equipo PEPSA.* *Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

*Equipo PEPSA: Joan Carles March, Francisco Carrasco, Emilio Perea-Milla, Rosario Ballesta, Carmen Aceijas y Antonio Hevia

revisiones bibliográficas**metodología**

- Torgerson DJ. Contamination in trials: is cluster randomisation the answer? *BMJ* 2001; 322:355-7.

<Los ensayos clínicos con una randomización en «cluster» (agregados o grupos) se usan generalmente para prevenir los fenómenos de «contaminación» entre el grupo de intervención y el grupo control. En general, son ensayos con un tamaño de muestra muy superior a fin de evitar el problema de la contaminación, por lo que son susceptibles de un sesgo de reclutamiento. Pero en este caso sólo resultan más eficientes cuando dicha contaminación excede el 30%.>

- Hanley B, Truesdale A, King A, Elbourne D, Chalmers I. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001; 322:519-23.

<Los resultados de este estudio realizado en Gran Bretaña, para establecer el grado de implicación de los consumidores en la coordinación y realización de los ensayos clínicos sugieren que el grado de implicación parece estar aumentando, y es bien considerado por la mayoría de investigadores. Este grado de implicación podría mejorar la relevancia de las cuestiones que se plantean y los resultados obtenidos.>

- Morse MA, Califf RM, Sugarman J. Monitoring and ensuring safety during clinical research. *JAMA* 2001; 285:1201-5.

<Con el objetivo de establecer cuestiones referentes a la protección de los individuos que forman parte de la investigación clínica, un grupo de profesionales se reunió en mayo del 2000 para describir y evaluar los mecanismos de monitorización en los ensayos clínicos, centrandose el trabajo en la notificación de efectos indeseados.>

bioética

- Pullman D, Wang X. Adaptive designs, informed consent, and ethics of research. *Contr Clin Trial* 2001; 22:203-10.

<La tensión ética en el diseño de la investigación a menudo se caracteriza como la tensión entre la ética colectiva y la individual. Mientras que los ensayos clínicos de diseño adaptativo (diseño en el cual la asignación al tratamiento en cada individuo depende de la información acumulada) son generalmente considerados más sensibles a

la ética individual, la pérdida concomitante de poder estadístico asociada a este diseño se utiliza frecuentemente para justificar los ensayos clínicos randomizados.>

- Tattersall MHN. Examining informed consent to cancer clinical trials. *Lancet* 2001; 358:1742-3.

<Generalmente el conocimiento que los pacientes tienen de los aspectos experimentales del ensayo en el que participan y del tratamiento que reciben es limitado. Pueden incluso no recordar que están participando en un ensayo. El lenguaje complejo y los detalles excesivos de algunas de las hojas de información y de consentimiento puede confundir más que mejorar el conocimiento de lo que se propone. Se comentan resultados de diversos estudios realizados y publicados anteriormente sobre la obtención del consentimiento informado en participantes de ensayos clínicos, y el estudio publicado y realizado por Joffe et al (*Lancet* 2001; 358:1772-7).>

- Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358:1772-7.

<Antes de incluir a pacientes en ensayos clínicos, los investigadores deben solicitar el consentimiento informado. Mediante un cuestionario estructurado que se envió a 287 pacientes, los autores se propusieron medir la calidad de la comprensión que tenían los participantes en ensayos clínicos de oncología, con el fin de identificar factores relacionados con el mejor conocimiento, y para evaluar las creencias de los «investigadores» relativas a la investigación clínica. Los resultados mostraron que entre los pacientes participantes en ensayos clínicos en oncología, son frecuentes las concepciones erróneas sobre los ensayos clínicos en oncología, y algunas de estas concepciones erróneas podrían ser compartidas por los médicos/investigadores. Es necesario desarrollar acciones para educar a los investigadores y participantes en ensayos clínicos sobre los objetivos de estos últimos.>

bioestadística

- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:223-8.

<Una serie de peticiones recientes han llevado al CPMP a discutir los conceptos de superioridad, no inferioridad y bioequivalencia de los ensayos clínicos. Estas cuestiones quedan recogidas en el documento E9 de la Conferencia Internacional de Armonización (Principios estadísticos de los ensayos clínicos), así como en el documento E10 «Selección del grupo control». Sin embargo, estas recomendaciones no van dirigidas directamente a aspectos concretos que se han presentado en la práctica y que suponen dificultades; en términos generales, se trata de aquellos

problemas derivados de cambiar de un objetivo del diseño del ensayo por otro en el momento del análisis.>

- Rodríguez Martín JL, Casado Collado A. Doble ciego. El control de los sesgos en la realización de ensayos clínicos. Contradicciones, insuficiencias e implicaciones. *Med Clin (Barc)* 2002; 18: 192-5.

< Resulta necesario llegar a un acuerdo de consenso sobre la terminología a emplear sobre el ciego en los ensayos clínicos, de manera que el lector de los artículos o informes de estudios pueda evaluar con claridad qué tipos de sesgos se han eliminado, disminuido o controlado, y cuales podrían actuar favoreciendo a uno u otro tipo de tratamiento. Sería bienvenida una consideración sobre esta cuestión, junto con una opinión de consenso emitida por grupos como el CONSORT o el QUOROM.>

- Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359, 57-61.

< Muchos médicos afirman que no son capaces de leer artículos de manera crítica. Con el fin de enfrentar esta dificultad, se proporciona un manual de investigación clínica para clínicos e investigadores. La investigación clínica se puede clasificar en dos categorías: experimental y observacional, según el investigador asigne las exposiciones o no. Los ensayos experimentales también pueden ser subdivididos en dos: los controlados y los no controlados. Los estudios observacionales pueden ser analíticos o descriptivos. El artículo contiene en su primera página una tabla titulada «rating clinical evidence» (puntuación de los datos clínicos), que es el sistema de evaluación propuesto por un US Preventive Services Task Force, con dos apartados: (1) «calidad de las pruebas», en el que se incluyen tres categorías; (2) el segundo apartado se denomina «fuerza de las recomendaciones».>

gestión

- del Llano Señaris J, Núñez-Cortés JM. Ética y gestión sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 337-8.

< Comenta el autor: «...quizás se podría pensar que la “ética médica” (la de la profesión) y la “ética del médico” (la del profesional) son la misma cosa. Pero si tenemos en consideración los diferentes niveles de la gestión sanitaria, hemos de concluir que se pueden encontrar rasgos diferenciales entre lo que es la ética de la profesión y la de los profesionales, con principios diferentes...». En este sentido, el artículo analiza la relación entre la ética y cada uno de los niveles de gestión sanitaria.>

novedades editoriales

Información proporcionada por Díaz de Santos (sab@mail2.diazdesantos.es)

- Kéri G, Toth I. *Molecular pathomechanisms and new trends in drug research*. Londres, Taylor & Francis, 2002 (480 páginas, 144,68 euros).

- Neal MJ. *Medical pharmacology at a glance*. 4^a edición. Oxford, Blackwell, 2002 (104 páginas, 29,71 euros).
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M. *Integrated pharmacology*. 2^a edición. Orlando, Mosby, 2002 (688 páginas, 70,86 euros).

Inma Fuentes, Roser Llop. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

legislación y normativas**Circular 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento**

Esta circular tiene por objetivo unificar en un solo documento las instrucciones existentes sobre investigación clínica con medicamentos de uso humano y aclarar aquellos aspectos que son motivo frecuente de consultas a la Agencia Española del Medicamento (AEM). Sustituye a las antiguas circulares 12/93 y 8/94 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a las instrucciones para los solicitantes de autorización de ensayos clínicos y PEI de la AEM.

Esta circular no tiene en cuenta la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Dicha Directiva requiere su trasposición a la legislación española antes de su entrada en vigor, y según consta en la propia Directiva, existe un plazo para realizar la trasposición hasta el 1 de mayo de 2003.

La circular en cuestión se encontrará disponible en breve en la página web de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es> entrada «Documentos», entrada «Circulares»).

María Jesús Fernández Cortizo. *Agencia Española del Medicamento*

noticias**V Congreso Nacional de Bioética**

La Asociación de Bioética Fundamental y Clínica celebrará en Madrid el congreso arriba mencionado los días 6, 7 y 8 de junio de 2002. Información: Josefina Fernández. Viajes Guadatour. Teléfonos: 919 21 7786, 949 26 2539. Correo-e: guadatour@inicia.es.

Asociación de Bioética Fundamental y Clínica

Los días 5 y 6 de junio de 2002, la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica ha organizado en Madrid el *II Congreso Interdisciplinar sobre Bioética y Ética de las Profesiones*. Información: Josefina Fernández, Viajes Guadatour (ver arriba).

Fundació Victor Grifols i Lucas

Fruto de los seminarios celebrados en 2001, la Fundació Victor Grifols i Lucas ha editado tres libros: *Problemas prácticos del consentimiento informado*, *Medicina predictiva y discriminación* y *Percepción social de la biotecnología*. Se pueden solicitar estas publicaciones gratuitas a través de la página web <http://www.grifols.com/fundacio/interior/Publicaciones/public.htm>

The ethics of clinical research in developing countries

The Nuffield Council on Bioethics published its Report "The ethics of research related to healthcare in developing countries" on the 25th April.

Developing countries urgently need research to help relieve the enormous burden of disease that they carry. It is vital that those in wealthy countries, both in the public and private sector, help sponsor this research. But rigorous ethical safeguards must be in place to prevent the exploitation of those who take part in the research. This Report defines the ethical standards for healthcare research in developing countries. It will provide a framework for anyone who is designing or conducting such research. The Report's recommendations focus on standards of care, consent, ethical review of research and what happens when the research is over.

The Report is available to download free of charge from our website: <http://www.nuffieldbioethics.org/developingcountries>. Alternatively, a printed copy is available for GBP 3 (including postage and packaging).

The conclusions and recommendations of the report are also available in French and Spanish from the Council's website, or in printed version. A CD-

ROM containing the entire report, and the French and Spanish translations, is also available free of charge.

Please contact Nicola Perrin if you would like a copy of any of these versions: Tel: +44 (0)20 7681 9627. Fax: +44 (0)20 7637 1712. e-mail: bioethics@nuffieldfoundation.org

To send a message to E-Drug, write to: e-drug@usa.healthnet.org. To subscribe or unsubscribe, write to: majordomo@usa.healthnet.org, in the body of the message type: subscribe e-drug OR unsubscribe e-drug. To contact a person, send a message to: e-drug-help@usa.healthnet.org. Information and archives: <http://www.healthnet.org/programs/edrug.html>.

Noticia comunicada por **Josep Maria Castel**. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*

El programa EDCTP

Durante los días 19 y 20 de abril de 2002 se celebró en Barcelona una conferencia organizada conjuntamente por la Presidencia Española de la UE y la Comisión Europea (Dirección General de Investigación), en la que se puso en marcha la primera fase del Programa de Ensayos Clínicos Europa-países en desarrollo (European-Developing Countries Clinical Trials Programme, EDCTP).

Se trata de un nuevo programa para acelerar el desarrollo de ensayos clínicos de medicamentos y vacunas destinados a combatir las enfermedades relacionadas con la pobreza: el SIDA, la malaria y la tuberculosis. Estas enfermedades acaban con la vida de más de cinco millones de personas cada año, además de causar ingentes trastornos en las economías de los países en desarrollo. La situación es especialmente crítica en el África subsahariana, donde el EDCTP ha decidido centrar inicialmente su atención. El objetivo de la conferencia ha sido dar a conocer y lanzar la primera fase del EDCTP, así como conseguir apoyo político comprometido en la iniciativa. La primera fase, que se espera dure 12 meses y que está financiada por la Comisión Europea con una subvención de 1,2 millones de euros, está dirigida por la Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció (UASP) del Hospital Clínic de Barcelona.

Entre las figuras políticas que asistieron a la conferencia se pueden citar a: David Nabarro, director ejecutivo de la OMS; Dr. Pascoal Mocumbi, primer ministro de Mozambique; Awa Coll-Seck, ministra de Sanidad de Senegal; Celia Villalobos, ministra española de Sanidad; Ramón Marimón, secretario de Estado de Ciencia y Tecnología y Philippe Busquin, comisario europeo de Investigación.

La Comisión Europea ha adquirido un alto grado de compromiso hacia la iniciativa EDCTP al comprometerse a contribuir con 200 millones de euros, dentro del próximo (sexto) Programa Marco de Investigación Europea (2002-2006). El EDCTP explotará la ingente cantidad de resultados disponibles (fruto de las investigaciones que ya han sido realizadas en los

respectivos programas nacionales de investigación), al permitir que vacunas y medicamentos muy prometedores sean evaluados clínicamente, bajo los más altos estándares éticos y de calidad. La integración de programas comunitarios y nacionales se logrará mediante la coordinación, la creación de una red de contactos y la sincronización de las actividades de investigación. El EDCTP deberá proveer incentivos para que la industria farmacéutica se adhiera a la iniciativa. Una vez establecido el marco legal, se comenzará a trabajar en la creación de una infraestructura viable, la formación de investigadores y la coordinación de actividades.

Más información, en la página web del programa EDCTP.
(<http://europa.eu.int/comm/research/edctp.html>)

Noticia comunicada por **Xavier Carné**. *Servei de Farmacologia Clínica, UASP. Hospital Clínic. Barcelona*

foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: archivos](#). Una vez cerrado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

Foro nº 1: Dictamen único en ensayos clínicos multicéntricos**Planteamiento**

En mayo de 2003, la [Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001](#), se deberá trasponer a la legislación nacional. Esta trasposición tendrá, sin ningún género de dudas, una importante repercusión sobre el funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) de nuestro país.

Los artículos 6 y 7 de la citada Directiva se refieren al funcionamiento de los CEIC.

*Artículo 6. **Comité ético**, apartado 5. El Comité ético dispondrá de un plazo de 60 días a partir de la fecha de recepción de la solicitud formalmente válida para comunicar su dictamen motivado al solicitante y a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.*

*Artículo 7. **Dictamen único**. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en el territorio de un solo Estado miembro, los Estados miembros establecerán un procedimiento para que se emita un único dictamen, independientemente del número de Comités éticos, para dicho Estado miembro.*

En el caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados simultáneamente en varios Estados miembros, se emitirá un dictamen único para cada uno de los Estados miembros en los que se lleve a cabo el ensayo.

Teniendo en cuenta que en Europa el funcionamiento y organización de comités actualmente no es homogéneo, la Directiva deja a criterio de los Estados miembros el modo y manera de llevar a la práctica estas disposiciones. La trasposición de la Directiva a la legislación nacional obliga a una reflexión sobre los CEIC desde una perspectiva global, en la que se consideren las funciones que éstos deben tener tanto en el marco de los ensa-

yos clínicos con medicamentos como en el de la evaluación de otro tipo de estudios (ensayos clínicos con productos sanitarios o estudios observacionales). Así mismo, se debe valorar la necesidad de impulsar cambios en su composición o en los requisitos para su acreditación.

Nos encontramos, pues, en un momento crucial de cambio, disponiendo además del tiempo necesario para que todos aquellos que de una manera u otra están involucrados en el campo de la investigación biomédica puedan realizar un ejercicio conjunto de reflexión. Este foro pretende que todos ellos expresen sus opiniones respecto al tema planteado. Para ello se ha elaborado una lista orientativa de ocho cuestiones sobre las que se solicita la opinión de los participantes en el foro.

1. **Medios.** ¿Los medios con que cuentan actualmente los CEIC son suficientes para que desarrollen adecuadamente las funciones previstas en la Directiva? Si se considera que no son suficientes, ¿cuáles son los aspectos a mejorar?
2. **Protocolo.** ¿Cuáles son los aspectos del protocolo que merecen mayor atención en la evaluación realizada por los CEIC?
3. **Evaluación.** ¿Cómo se podría mejorar la evaluación realizada por los CEIC?
4. **Miembros legos.** ¿Los miembros legos debieran tener un papel más importante en el seno del CEIC?
5. **Equipo investigador.** ¿Qué criterios se deberían aplicar para evaluar de forma objetiva la idoneidad de los equipos investigadores?
6. **Dictamen único.**
 - a) ¿Están todos los CEIC actualmente acreditados en condiciones de emitirlo dentro de los plazos que establece la Directiva 2001/20/CE?
 - b) ¿Quién debería emitir un dictamen único? ¿Un único comité de entre los CEIC de los centros de referencia previstos en el protocolo de ensayo? ¿Todos los CEIC de referencia para los centros previstos en el protocolo? ¿Un CEIC autonómico? ¿Un CEIC nacional? ¿Otras opciones? En caso de esta última propuesta, indicar qué opción, por favor. También se ruega señalar las posibles ventajas y desventajas de cada opción.
 - c) ¿La evaluación de cara al dictamen único debería tener en cuenta la idoneidad de los investigadores y de las instalaciones de todos los centros dónde se realizará el ensayo?
 - d) ¿La hoja de información para los sujetos del ensayo debería ser única para todos los centros españoles?

4. **Comités especializados.** ¿Determinados ensayos como, por ejemplo, los ensayos en los que se investiguen propuestas de terapia génica o de terapia celular, deberían ser evaluados por un comité especializado?
5. **Resumen.** Se ruega resumir la propuesta personal respecto al funcionamiento de los CEIC en el marco de la Directiva 2001/20/CE.

Desde luego, en el foro se pueden plantear adicionalmente otras opciones. Los participantes pueden expresar su opinión sobre sólo alguna de las cuestiones planteadas: no es imprescindible referirse a todas ellas. Se ruega a cada participante en el foro que identifique su área o áreas de interés dentro del campo de la investigación biomédica: (a) miembro de la administración sanitaria autonómica o central, (b) miembro de instituciones universitarias u hospitalarias, (c) promotor de ensayos clínicos, (d) investigador clínico, (e) monitor de ensayos clínicos, (f) miembro de CEIC u (g) otra.

Moderadora: María Jesús Fernández Cortizo

Miembro del Comité de redacción de ICB digital

próximo número

nº 05

17 de junio de 2002

Técnicas estadísticas en análisis de supervivencia

Guadalupe Gómez. *Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona*