

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

contenido

artículo original

Quinto y último artículo de la serie dedicada al tema de la [Elección del grupo control: consideraciones éticas](#), por Joan Mercadal, de la Asociación de Investigación Clínica "Site Management Organisation" y Erik Cobo, del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universitat Politècnica de Catalunya.

revisiones bibliográficas

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

noticias

Séptima Reunión del [COMETH](#).

foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

próximo número

nº 20 – febrero de 2004

artículo original

Elección del grupo control (5). Consideraciones éticas.

En esta quinta y última nota sobre la ICH-E10 "elección del grupo control", exponemos nuestra opinión sobre las condiciones que llevaron a la *World Medical Association* a presentar la 5ª revisión de la Declaración de Helsinki¹ y las aclaraciones posteriores.

La lógica que impulsa la 5ª revisión de la Declaración de Helsinki ²⁻⁶

El EC es la herramienta metodológica por excelencia que permite la inferencia causal necesaria para contestar a la pregunta: ¿qué pasará en el futuro si, en lugar de hacer "esto", opto por hacer "esto otro"? O más concretamente, ¿cómo cambiará la evolución de los pacientes de este tipo, en estas condiciones, si les cambio el tratamiento A por el B? Recordemos qué significa A en las dos principales opciones de control comentadas en la directriz.

Si A representa un grupo control "no tratado", o que recibe placebo, debe quedar claro que eso no implica que a los pacientes del grupo A se les ha suprimido la alimentación, los analgésicos, los cuidados de enfermería o cualquier otra intervención que la comunidad científica considera esencial, o por lo menos eficiente, en ese entorno dado. Así, la pregunta de interés práctico para un clínico, para un promotor y para un administrador de salud es: "en un entorno en el que el protocolo de tratamiento A ha sido científica y socialmente establecido, ¿qué beneficio comporta añadir B?" Y se compara A con A+B. Así, ser asignado al grupo de "no tratamiento B", implica recibir todo el protocolo de tratamiento actual A. De esta forma, todos los diseños con placebo o con no tratamiento son, en realidad, diseños "add on".

Si A representa un control activo, la pregunta de interés para los clínicos, promotores y administradores de salud es, "¿qué pasará si dentro del protocolo actualmente aceptado sustituyo el tratamiento A por el B?" Nótese que, para que la pregunta tenga sentido práctico, A debe formar parte de este protocolo de tratamiento científica y socialmente aceptado. No tendría sentido pretender desplazar a un tratamiento A que no tiene "espacio" en este protocolo ya aceptado.

La interpretación de los principios éticos será ligeramente diferente en ambas situaciones. En la primera, los derechos de los pacientes tratados con placebo están garantizados ya que están recibiendo el mejor tratamiento científico y socialmente aceptado hasta el momento. Si además reciben un placebo, éste no debe originar molestias inaceptables. Respecto al grupo que además recibe el nuevo producto, el desarrollo del mismo debe garantizar que sus esperados efectos positivos compensarán a los negativos.

En la segunda situación, en la que en el grupo sometido al protocolo previo se ha sustituido A por B, el dilema ético se centra en los pacientes tratados con el nuevo producto. Ahora, el desarrollo previo debe garantizar que el paciente tratado con B no tiene un perfil esperado de eficacia y tolerabilidad más desfavorable (que el del paciente sometido al tratamiento A).

En consonancia con estas ideas, la WMA, que tiene como misión promover y asegurar tanto estándares clínicos elevados como el compromiso ético de las prácticas médicas, adoptó en el año 2000 la 5ª revisión de la Declaración de Helsinki (DH). El artículo 29 acotó de forma muy marcada la utilización de placebo en estudios clínicos: "Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados".

Las razones para aclarar la 5ª revisión de la Declaración de Helsinki

La declaración deja fuera un diseño en el que se comparara el nuevo tratamiento B con el protocolo A previamente establecido pero al que se le hubiera suprimido cierto tratamiento C. Este diseño no contesta ninguna pregunta de interés práctico, ya que si se quiere sustituir C por B, el diseño adecuado sería su comparación directa (segunda situación anterior). ¿Qué sentido tiene, pues, este diseño en el que se suprime una parte del tratamiento habitual?

Si se quiere demostrar diferencias, siempre será más fácil cuanto más grande sea la diferencia entre los dos grupos. Y si se quiere demostrar equivalencia, se requiere una sensibilidad del ensayo que no siempre estará previamente establecida. Como consecuencia de todo esto, la Declaración "se lo pone más fácil" al primer producto en llegar, que puede compararse a placebo, que a los siguientes, que deberían o bien compararse con él, o bien demostrar que le añaden un beneficio adicional.

El artículo 19 de la declaración aclara que "la investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de sus resultados". Por ello, no sólo deben diseñarse EC con elevadas posibilidades de éxito, sino que debe vigilarse que el resultado de la investigación de los EC beneficie al conjunto de la sociedad. Así, este punto abre la puerta a una interpretación menos rígida del artículo 29, tal y como sugiere la misma WMA en octubre de 2001: "En general, esta metodología (placebo) sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada. Condiciones a cumplir: cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo".

Estas consideraciones y la protocolización de medicación de rescate permiten la aceptación de más diseños. Ahora bien, ¿qué hacer si todo el desarrollo de un

producto depende de un ensayo de eficacia que se considera como no ético? No se debe confiar ni en que los comités de ética lo autoricen, ni en que los clínicos lo realicen, ni en que las agencias reguladoras se conformen con menos. El duro consejo de John Lewis, antiguo responsable estadístico de la EMEA, es abandonar el desarrollo del producto.

Terminemos con el punto de vista de Stephen Senn, que presenta un buen resumen de la problemática.⁷ La primera decisión es si se opta por vivir en una sociedad sin EC, en la que se aprende más lentamente, o en una sociedad sin EC en la que los nuevos productos están en lista restringida hasta que se demuestra su eficacia. De acuerdo con la teoría de la Justicia de John Rawls⁸, esta decisión debe tomarse en el punto de partida, sin condicionantes y sin haber desarrollado todavía ninguna enfermedad. Una vez aceptado vivir en nuestra sociedad que sí que exige EC, el profesor Senn recomienda el siguiente procedimiento: (1) se hacen EC cuando un (grupo) investigador cree en un nuevo tratamiento; (2) este nuevo tratamiento sólo es accesible dentro del EC; (3) el investigador cree que ningún paciente puede salir perjudicado por entrar en el EC y (4) la experimentación continúa hasta que el investigador o deja de creer en el nuevo tratamiento o convence a la sociedad de su eficacia.

Referencias

1. Declaration of Helsinki. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects. http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html
2. Kenneth J Rothman, Karin B Michels, Michale Baum, Declaration of Helsinki should be strengthened. <http://bmj.com/cgi/content/full/321/7258/442>
3. Stephen Senn, Are placebo run ins justified? <http://bmj.com/cgi/content/full/314/7088/1191>
4. Lilford R.J., Jackson J., Equipose and the ethics of randomisation. *J R Soc Med* 1995;88:552-559
5. Edwards S.J., Lilford R.J., Braunholtz D.A., Jackson J.C., Hewison J., Thornton J., Ethical issues in the design and conduct of randomised controlled trials. *Health Technol Assessment* 1998;2(15):1-130
6. M. Evans, Justified deception? The single blind placebo in drug research. *J. Med. Ethics*, June 1, 2000;26(3):188-193
7. Stephen Senn. The Misunderstood Placebo. *Applied Clinical Trials*, May 10, 2001;5:40-46
8. John Rawls, filósofo de la justicia. <http://www.lavanguardia.es/web/20021127/100990444.html>

Bibliografía adicional

9. Ethical considerations in clinical trials. EMEA Workshop. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/415802en.pdf>
-

Joan Mercadal¹ y Erik Cobo².

¹*Asociación de Investigación Clínica – Site Management Organisation.*

²*Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona*

jmercadald@hotmail.com

erik.cobo@upc.es

revisiones bibliográficas

metodología

- Hulot JS, Cucherat MI, Charlesworth A, Van Veldhuisen DJ. Planning and monitoring of placebo-controlled survival trials: comparison of the triangular test with usual interim analyses methods. *Br J Clin Pharmacol* 2002;55:299-306.

Los análisis intermedios de los ensayos clínicos de fase III son importantes desde el punto de vista ético y económico. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficiencia de dos métodos estadísticos utilizados en los análisis intermedios: en base a los datos de los pacientes incluidos en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo y de supervivencia, se determinó la fecha de finalización del ensayo según la aplicación del método de LanDe Mets, el más utilizado, y el método triangular secuencial: se hizo una estimación del número de acontecimientos y pacientes incluidos en el ensayo, duración del ensayo clínico y efectos del tratamiento. Los resultados del estudio indican que con el método triangular secuencial se requiere un menor número de eventos para poder llegar a una conclusión del estudio, así como un número menor de pacientes y duración del estudio; esta ventaja es especialmente cierta cuando se habla de estudios en los que el tratamiento experimental puede ser desfavorable. Los autores concluyen que el hecho de interrumpir de manera prematura un ensayo clínico debería depender del contexto clínico. La ventaja del método triangular secuencial es más relevante cuando se trata de un ensayo clínico controlado con placebo en el que el fármaco experimental puede tener un efecto perjudicial; cuando se trata de un ensayo en el que el efecto del fármaco experimental es similar o mejor al placebo, este método es también ventajoso, pero se tiene que valorar también la consecuente disminución de la información que puede aportar el estudio.

- Privitera MD. Phase IV trials: a wolf in sheep's clothing? *Ann Pharmacother* 2003;37:741-3.

A raíz de la publicación en el mismo número de la revista de un artículo original que presenta los resultados de un gran ensayo clínico de fase IV con un fármaco antiepiléptico, el autor realiza una reflexión sobre los ensayos en fase IV con fármacos ya comercializados: "¿son estos ensayos más *marketing* que ciencia?". Para poder valorarlo mejor se realiza cuatro preguntas: (1) ¿Es importante la pregunta que se plantea en el ensayo? (2) ¿La población estudiada está claramente definida y es apropiada? (3) ¿Los métodos y las variables son estándares utilizados en ese campo?, y (4) ¿Las conclusiones de los autores se justifican en los datos aportados? Finalmente, el autor expone otros argumentos que apoyan su utilidad: su publicación (sea cuales sean

los resultados), sus objetivos (aportar más información para conocer la mejor manera de utilizar y monitorizar los medicamentos).

- Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials. Greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003;289:2554-9.

Los resultados compuestos, obtenidos a partir de la combinación de variables son frecuentes en los ensayos clínicos como la variable principal del estudio, y se asocian a menudo con un aumento de la precisión estadística y con ello la eficiencia del ensayo. Sin embargo, estas medidas pueden "complicar" la interpretación de los resultados. En este artículo se revisa y discute el uso de estas variables compuestas a partir de la revisión sistemática de una serie de ensayos clínicos publicados en las principales revistas médicas en las que se hayan utilizado. Con ello, los autores también pretenden establecer una serie de recomendaciones prácticas sobre su utilización y presentación. El análisis sugiere que, en general, el uso de estas variables compuestas acostumbra a ser inadecuado: se seleccionaron para la revisión 167 estudios de los que 63 (38%) fueron neutrales para la variable principal evaluada, incluyendo el componente de mortalidad. Sesenta (36%) presentaron resultados significativos para la variable principal pero no para el componente de mortalidad. Sólo 6 (4%) mostraron resultados significativos para el componente de mortalidad pero no para la variable principal, mientras que 19 lo fueron para ambos componentes. Veintidos ensayos (13%) fueron presentados de forma inadecuada.

bioética

- Corrigan OP, Williams-Jones B. Consent is not enough - putting incompetent patients first in clinical trials. *Lancet* 2003;361:2096-7.

Comentario sobre la transposición de la nueva Directiva Europea sobre ensayos clínicos al Reino Unido. En particular, se centra en el otorgamiento de consentimiento para participar en ensayos clínicos por parte de sujetos incompetentes (en coma, enfermos psiquiátricos, niños, etc.). Se expresa preocupación por el hecho de que se depositen las esperanzas de respeto por los derechos del paciente sólo en el consentimiento. Numerosos códigos y normas éticas internacionales reflejan el hecho de que estos pacientes son extraordinariamente vulnerables. Para un paciente incompetente el consentimiento informado no salvaguarda su autonomía y sólo da una ilusión de protección. Se expresa la preocupación de que el otorgamiento del consentimiento por un familiar puede conferir una falsa legitimidad, de modo que habría que insistir más en un análisis de beneficios y riesgos que sea robusto. Los ensayos clínicos implican un riesgo. Por ejemplo, un 70% de los ensayos en fase II se detienen a causa de toxicidad o falta de eficacia, y sólo un 20% de los fármacos investigados en ensayos clínicos llegan al mercado. Se recomienda que: (1) los CEIC sean informados de todos los ensayos en los que pudieran participar sujetos incompetentes; (2) los CEIC deben ser informados cada vez que se solicita consentimiento a un paciente en esta situación; (3) se deben poner en marcha mejores

mecanismos para una evaluación rigurosa de la relación beneficio/riesgo en los ensayos en los que puedan participar sujetos incompetentes; (4) el equipo de inspección de la Agencia debe disponer de más medios; (5) los hallazgos de las inspecciones deben ser públicos, y (6) los investigadores deben estar legalmente obligados a dar los resultados del ensayo a los participantes.

gestión

- Dickersin K, Rennie D. Registering Clinical Trials. *JAMA* 2003;290:516-523.

"El hecho de que no sea posible encontrar información sobre los ensayos clínicos iniciados es un problema internacional. Esto es particularmente preocupante porque los científicos tienden a publicar más a menudo los estudios con resultados positivos que negativos (sesgo de publicación). Un registro de los ensayos clínicos que están iniciados, en el cual cada ensayo recibe un identificador único, podría informar a revisores, médicos y otros interesados (como los consumidores) sobre los ensayos que hayan sido iniciados y dirigiría directamente el problema del sesgo de publicación. Los pacientes y sus médicos podrían conocer también qué ensayos están abiertos para el reclutamiento. Los individuos que participan en los ensayos clínicos habitualmente proporcionan su consentimiento con la creencia de que están contribuyendo al conocimiento médico. Pero si éste nunca se publica, se ve dañada la confianza entre pacientes e investigadores y pacientes y comités éticos de investigación".

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

Séptima reunión del COMETH

Los días 1 y 2 de diciembre del pasado año tuvo lugar en Bruselas la séptima reunión de la Conferencia Europea de Comités Éticos Nacionales (*European Conference of National Ethics Committees*) conocida también como COMETH.

El COMETH está formado por representantes de los "Comités Éticos Nacionales" u organismos similares de países integrados en el Consejo de Europa.

Este grupo, creado bajo los auspicios del Consejo de Europa, tiene como finalidad favorecer la creación de comités éticos nacionales, promover la cooperación entre éstos, facilitar el intercambio de información y la organización de reuniones europeas o regionales y promover el debate público de los aspectos éticos derivados de los progresos científicos de la biología, la medicina o la salud pública.

En esta séptima reunión se ha elaborado un documento que recopila las opiniones, la normativa nacional y distintos informes elaborados por los comités nacionales de algunos estados participantes: Bélgica, Finlandia, Francia, Georgia, Grecia, Islandia, Italia, Letonia, Lituania, Países Bajos, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Suiza, Ucrania y el Reino Unido.

Este documento se puede consultar en la página del Consejo de Europa (www.coe.int)

foros de ICB digital

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

Moderador: Mónica Saldaña

msaldana.hpth@salud.madrid.org

próximo número

nº 20
febrero de 2004

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)

Natividad Calvente y Arancha Sancho. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*