

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

contenido

artículo original

ICB digital publica en este número el artículo titulado [Los problemas del Dictamen Único \(Una experiencia desde el Centro Coordinador de CEICs\)](#) redactado por Cristina Campo durante su pertenencia al Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Salud y Consumo).

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

La AEMPS anuncia la realización del curso de formación en normas de buena práctica clínica para investigadores independientes.

[Celebración de la Jornada sobre la nueva legislación pediátrica.](#)

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 50 - diciembre de 2007

artículo original

Los problemas del Dictamen Único (Una experiencia desde el Centro Coordinador de CEICs)

Resumen

El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) fue creado por el Real Decreto 223/2004, con el objetivo de coordinar a los CEIC acreditados en España y facilitar su funcionamiento. Debe unificar sus criterios, promover la formación de sus miembros, y gestionar la base de datos nacional de la red de comités.

Este artículo pretende ser un somero análisis, desde la perspectiva del Centro, de los problemas detectados con el Dictamen Único, un procedimiento que establece que en la evaluación de un protocolo debe haber un “comité de referencia” encargado evaluar los aspectos generales, y un conjunto de “comités implicados” (el resto de participantes), cuyas aportaciones sólo serán vinculantes en lo referente a aspectos locales. El concepto, aparentemente simple, ha presentado varios problemas, relacionados tanto con los comités como con el procedimiento.

Los problemas relacionados con los comités se centran en su heterogeneidad: distintos tipos de comités, distintos requisitos de acreditación (dependiendo de la Comunidad Autónoma), y desigual formación de sus componentes.

Los problemas relativos al procedimiento, fundamentalmente se refieren al desacuerdo con el reparto de funciones correspondientes a los roles de “comité de referencia” e “implicado”. Los comités de referencia requieren más autonomía, mientras que los implicados exigen más atención a sus opiniones. El problema que se deriva es la frecuente utilización de mecanismos que pervierten el sistema para lograr imponer un criterio en particular sobre otro.

Otros problemas, planteados frecuente e insistentemente por los promotores, son la rigidez del calendario, y la inexistencia de un mecanismo de alegación cuando se produce un dictamen desfavorable. La rectificación del protocolo no resulta una opción válida en el caso de estudios internacionales ¿Sería posible plantearse un arbitraje? No menos importantes son las modificaciones relevantes, cuyo número ha crecido de forma alarmante en los últimos años, ya que cualquier cambio se considera “modificación relevante”. Cada vez parece más evidente que dos casos especiales, las ampliaciones de centros y los estudios de extensión, deberían ser re-clasificados y dotados de un procedimiento diferenciado.

En otro orden de cosas, también se cita la recepción de las notificaciones de reacciones adversas graves inesperadas (RAGI), informes semestrales, informes anuales de seguridad... etc, de forma indiscriminada, en todos los comités participantes en un estudio, aunque no tengan capacidad de procesar esta información. Y hacemos mención de las escasas posibilidades de seguimiento de los ensayos con que se encuentran los comités, por falta de recursos humanos y económicos.

Las propuestas del Centro Coordinador tratan de ser útiles y concretas, como la puesta a punto de la nueva aplicación informática, el buzón de consultas, los cursos de formación, el proyecto de normalización de la documentación del ensayo clínico... etc.

Ahora nos encontramos a la expectativa de ver cómo se desarrolla la nueva Ley de Investigación Biomédica, respecto a la inminente desaparición de los CEIC en favor de los Comités de Ética de la Investigación, y la creación, como órgano consultor, del Comité de Bioética de España.

Introducción y planteamiento inicial

El Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, creado por el Real Decreto 223/2004¹, está adscrito a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y su función primordial es la coordinación de los Comités Éticos de Investigación Clínica o CEIC. Debe facilitar el funcionamiento de estos comités, promover la formación de sus miembros y homogeneizar sus criterios de evaluación. También es su misión proporcionarles asesoramiento en cuestiones de procedimiento (legal, administrativo... etc.), promover foros de debate y actualizar el sistema informático de comunicación (de forma coordinada con las partes involucradas). Además, es el responsable de la gestión de la base de datos de ensayos clínicos de la red nacional de comités.

También la Comisión Europea⁵ señala que las correspondientes Autoridades deben apoyar y dotar de medios a los comités, garantizar unos niveles homogéneos de calidad e impulsar la implementación de procedimientos operativos estándar. Este artículo pretende realizar un somero análisis de los problemas detectados desde esta perspectiva, no solventados por la legislación vigente^{1,2,3}.

El Centro Coordinador de Comités en España

Sin embargo, en España el Centro Coordinador de comités no ha logrado la relevancia esperada. La coordinación y homogeneización de los criterios de evaluación de un número tan elevado de comités es, desde luego, una tarea complicada. En Europa, nuestro referente inmediato, se encuentran con problemas similares; pero España cuenta con la dificultad añadida de la existencia de 17 legislaciones autonómicas diferentes, con distintas exigencias a las que los comités deben atender. La imposibilidad de centralizar decisiones y unificar patrones de actuación nos expone a dejarnos al margen de la investigación clínica internacional y de calidad. Porque, aunque el Real Decreto¹ establece con claridad los objetivos del Centro Coordinador, no lo dota de capacidad ejecutiva para llevarlos a cabo. Es decir, puede “opinar” sobre la mejor manera de solventar cualquier conflicto que se le plantee, pero no puede “imponer” su criterio a los comités. Es cierto que éstos, organismos independientes por definición, no se hallan sometidos al procedimiento administrativo, pero es necesario buscar alguna solución a la problemática existente desde la implantación del Dictamen Único¹. Este procedimiento determina que en los ensayos clínicos multicéntricos debe existir un “comité de referencia” encargado de la evaluación general del ensayo (aspectos éticos, legales y metodológicos) y de la emisión de un dictamen final. El resto de los comités (denominados “implicados”) pueden emitir sus aportaciones, pero éstas sólo serán vinculantes para los aspectos locales. El concepto es simple, pero en realidad precisa un alto grado de interacción entre los comités y no está exento de problemas. Éstos, habitualmente se refieren a los propios comités o al procedimiento.

Problemas del Dictamen Único

1 Aspectos relativos a los Comités Éticos

a) Heterogeneidad de los Comités. Los comités presentan una gran variabilidad en distintos aspectos. Su composición es necesariamente heterogénea, ya que así lo exige la legislación, pero además existen distintos “tipos” o “categorías” de comités. Pueden estar vinculados a distintos centros (hospitales públicos, privados, centros de salud, universidades...). Hay Comunidades Autónomas con un único comité regional (Aragón), especialmente las uniprovinciales (Cantabria), mientras que en otras coexisten ambos tipos (Madrid, Andalucía) o no hay comité regional (como en Cataluña). También se diferencian en el tamaño, en

el área de influencia geográfica, en la dotación de recursos humanos y materiales, en la distribución del volumen de trabajo y en la organización interna (subcomisiones permanentes, distribución de protocolos entre los miembros del comité...). Incluso algunos pueden considerarse “especializados”, al contar con expertos en determinadas patologías, procedimientos... etc.

b) Diferentes requisitos de acreditación. Las Administraciones Sanitarias autonómicas son competentes para la acreditación de los comités de su territorio, y les corresponde garantizarles los medios necesarios para la realización de su labor. Por su parte, cada comité tiene que adecuarse a los requisitos exigidos para su acreditación. Las Comunidades pueden incidir en distintos aspectos^{9,10}, incluso en la supervisión de los Procedimientos Normalizados de Trabajo -PNT- de los comités, aunque su elaboración es misión de los propios CEIC.

Dejando aparte las peculiaridades de cada autonomía, lo importante es que el conjunto funcione, pero hay que asumir que, tratar de coordinar 133 comités, con 17 legislaciones autonómicas diferentes, plantea graves problemas.

c) Formación de los miembros de los comités. Los comités éticos no están profesionalizados, y la evaluación de protocolos exige amplios conocimientos de ética, metodología de la investigación clínica y fundamentos legales. Su composición¹ reúne a profesionales de distintos campos (médicos, al menos un farmacólogo clínico, farmacéuticos, un diplomado en enfermería, un abogado, un lego en materia sanitaria...), por tanto, con distintos grados de formación. Además, las renovaciones periódicas de los comités (exigidas por la normativa autonómica y sus PNT), acentúan esta heterogeneidad de conocimientos que es necesario “compensar”. La labor del Centro Coordinador debe ser establecer unos criterios mínimos de formación básica, así como facilitar los medios para que los componentes de los comités éticos puedan obtenerla.

2 Aspectos relativos al procedimiento de dictamen único

a) Roles de los comités en el dictamen único. En el reparto de papeles no hay unanimidad respecto a las tareas de “comité de referencia” e “implicado”. Para empezar, la distribución geográfica es muy asimétrica, unos pocos CEIC concentran las actuaciones como comité de referencia, mientras que el resto actúan la mayoría de las veces como implicados; y los planteamientos entre unos y otros son diametralmente opuestos.

Por una parte, el comité de referencia debe tener en cuenta las aportaciones de los implicados, pero también debe mantener la suficiente autonomía para decidir según su propio criterio; en ocasiones las aportaciones son más de forma que de fondo, son contradictorias entre sí, o incluso contrarias a la opinión del comité de referencia. Por otra, es pertinente que los comités implicados reciban una explicación del motivo por el que se ha incluido o excluido su aportación¹. Pero resulta inviable que el CEIC de referencia emita una respuesta motivada a cada uno de los implicados. Y no hay que olvidar que cuando un comité implicado no está de acuerdo con el dictamen del comité de referencia puede utilizar otros recursos. No es infrecuente la emisión de un informe desfavorable para aspectos locales (incluso alegando motivos generales) o que no se llegue a firmar el contrato con el centro. ¿Una perversión del sistema? Al final, el comité implicado que decida no acatar el dictamen del comité de referencia puede hacerlo.

b) El calendario. Antes de la implantación del dictamen único, el tiempo de emisión del dictamen era variable, dependiendo de la agilidad del comité. Actualmente se piden “aclaraciones” y/o “modificaciones” en más del 90% de los protocolos¹¹. Esto alarga, hasta su máximo, los plazos de emisión del dictamen. ¿El motivo? El comité de referencia debe respetar el plazo que la ley concede a los implicados para aportar sus opiniones y haber recibido las de todos antes de emitir su dictamen. Y esta dinámica se repite con la solicitud de modificaciones relevantes. Así las cosas, prácticamente no se aprueban protocolos a la primera pero esto ha retrasado los tiempos de emisión de dictamen y no ha aumentado el número de denegaciones, sigue estando entre el 5-6%.

Además, el calendario es muy rígido. Un ejemplo, la recepción de documentación se hace entre los días 1 y 5 de cada mes, pero no se distinguen los días hábiles de los que no lo son. Si este periodo incluye un festivo o un fin de semana, es frecuente que no se cumplan los plazos y haya que retrasar toda la tramitación.

Otro problema es la gran variedad de formatos de los documentos que deben presentarse, dependiendo de la comunidad autónoma y el comité.

c) Solicitud de aclaraciones. Esta petición de información complementaria la realiza el comité de referencia (previas aportaciones de los implicados) al promotor, sobre aspectos poco claros, o sobre aquellos que precisen justificación o rectificación del protocolo inicial. Sólo puede hacerse una vez y no está contemplada para las modificaciones relevantes. Si una vez iniciado un ensayo se incorporara un nuevo centro, su comité correspondiente, no tendría la oportunidad de solicitar aclaraciones.

d) Las modificaciones relevantes. El problema es la definición de lo que se considera “relevante”. No existe una normativa detallada^{1,4}, pero debería entenderse como tal cualquier cambio que suponga un “incremento del riesgo para los pacientes” (por ejemplo, cambio en el perfil de seguridad de un fármaco), alteración de las condiciones en que se lleva a cabo el ensayo (cambio en el programa de visitas), o aun siendo cambios administrativos, cuando éstos son vitales para el estudio (como un cambio de promotor). Sería de utilidad disponer de un listado orientativo, pero es tarea imposible recoger todas las posibles variaciones. En todo caso, ante la incertidumbre y subjetividad que existe y ante la duda, todo se considera relevante, incrementando de nuevo la carga burocrática de los comités.

e) Ampliaciones de centros. Un caso especial de modificación relevante. Debe tramitarse como tal, aunque los únicos realmente implicados son el comité de referencia (que debe aprobar la modificación) y el comité del centro ampliado (que debe emitir un informe local favorable). Una variación de ésta son los casos inicialmente aprobados como unicéntricos, a los que posteriormente se presenta una ampliación de 5,10,15 centros... Otra trampa. De este modo, se obliga al comité que aprobó el protocolo original a convertirse en comité de referencia (ningún otro comité puede evaluar la modificación) y se impide que los comités de los centros ampliados tengan opción a solicitar aclaraciones.

f) Estudios de extensión. Muchas veces se presentan a los comités como modificaciones relevantes, como una ampliación del ensayo clínico inicial. El problema es que a menudo resultan ser totalmente diferentes y deberían presentarse aparte (estudios de acceso expandido, de uso compasivo, de ampliación de estudios anteriores...). Al igual que con las ampliaciones de centro, cada vez resulta más evidente que es necesario reclasificar estas modificaciones, estableciendo un procedimiento diferenciado para ellas.

g) Reconsideración de un dictamen desfavorable. En España no existe ningún procedimiento de alegaciones al dictamen de los comités, a diferencia de otros países europeos, donde podría darse la re-evaluación del protocolo por otro comité, en determinadas situaciones. No sería aceptable presentar el mismo protocolo a otro comité diferente, pero sí podría existir algún mecanismo de recurso, ya que en el campo de la ética casi todo es opinable. Sin embargo, si se plantea un procedimiento de este tipo, hay que ser muy cuidadoso a la hora de establecer los criterios y limitaciones para utilizarlo, porque es lógico pensar que los promotores van a recurrir todos los dictámenes contrarios a sus intereses. Otra posibilidad es que un comité emita un dictamen desfavorable por determinados motivos. Si el promotor corrige aquello que causó la denegación podría volver a presentar el protocolo rectificado al mismo comité, especificando que es una 2ª solicitud. Si realmente el problema se ha solventado y obtiene un dictamen favorable, el ensayo podría llevarse a cabo. Sin embargo, la mayoría de los promotores no consideran de mucho interés esta opción, al no poder rectificar los protocolos cuando se trata de estudios internacionales.

Otros aspectos a considerar

a) Notificación de RAGI. Las Reacciones Adversas Graves Inesperadas (SUSAR, en inglés) deben notificarse al comité del centro al que pertenece el paciente con la reacción adversa, pero no está claro si también deben notificarse al resto. Los promotores lo resuelven enviando todas las reacciones adversas, informes semestrales y anuales de seguridad... etc. a todos los implicados. El problema es que éstos no tienen capacidad para procesar toda esta información.

b) Seguimiento de los ensayos clínicos. Es la gran asignatura pendiente de los comités éticos. La sobrecarga de trabajo, la falta de tiempo y los limitados recursos humanos y económicos impide que los CEIC puedan realizar un adecuado seguimiento de todos sus ensayos.

La propuesta del Centro Coordinador

Teniendo en cuenta su posición, el Centro Coordinador ha tratado de mejorar algunos aspectos mediante propuestas muy concretas.

a) Puesta a punto de la nueva aplicación informática. Una nueva herramienta, tecnológicamente mucho más potente, que permitirá avances, como el envío de la información vía telemática, e incorporará novedades, como la carga de la información del ensayo por parte de los promotores, o la incorporación de los estudios unicéntricos (excluidos en el SIC-CEIC actual).

b) Buzón de consultas. Habilitado para dar respuesta a consultas sobre aspectos éticos, legales, de procedimiento... etc. Las respuestas se elaboran con la colaboración de los distintos profesionales implicados en el Centro y coordinadamente con la AEMPS. Desde Octubre de 2006 hasta Agosto de 2007 (ambos incluidos) se recibieron un total de 138 consultas (media de 12,5 consultas/mes). (Tabla 1)

Tabla 1. Número de consultas recibidas en el Centro Coordinador

(Octubre 2006 - Agosto 2007, ambos inclusive)

Mes	Nº de consultas
Octubre 06	5
Noviembre 06	10
Diciembre 06	5
Enero 07	18
Febrero 07	12
Marzo 07	17
Abril 07	18
Mayo 07	14
Junio 07	20
Julio 07	13
Agosto 07	6
Total (global)	138

Han consultado los promotores y los comités, tanto para resolver algún conflicto puntual, como para requerir información general. (Tabla 2)

Tabla 2. Solicitantes de consultas al Centro Coordinador (Octubre 2006 - Agosto 2007, ambos inclusive)	
Solicitante de consulta	Nº de consultas
CEIC	55
CRO-Promotor	77
Autoridad Sanitaria CC.AA.	6
Total	138

Las preguntas más frecuentes hacían referencia (en este orden) a la documentación, al dictamen único y a las modificaciones relevantes. (Tabla 3)

Tabla 2. Solicitantes de consultas al Centro Coordinador (Octubre 2006 - Agosto 2007, ambos inclusive)		
Nº	Tema de Consulta	Nº de consultas
1	Información general sobre Ensayos Clínicos (EC) - Ensayos Clínicos (EC) - CEIC - CRO-Promotor - Investigador-Centro	22
2	Documentación del EC - Consentimiento Informado (CI) - Hoja de Información al Paciente (HIP) - Póliza de Seguro - Contrato con Centro - Documento de Conformidad de Centro	34
3	Procedimiento de Dictamen Único - Dudas sobre el procedimiento (conflictos) - Fin de Ensayo Clínico - Dictamen desfavorable CEIC - Autorización de Agencia	29
4	Modificaciones relevantes - Tipos de modificación relevante - Ampliación de Centros - Estudios de Extensión	25
5	Otros tipos de estudios - Estudios observacionales - Otros estudios no-EC - Estudios unicéntricos	8
6	Seguimiento de EC: notificación RAGI	4
7	Legislación sobre EC	5
8	Aplicación informática (SIC-CEIC v.2)	1
9	Otros (miscelánea)	6

c) Cursos de formación. El Centro Coordinador se planteó la organización de cursos de formación, que pudieran servir a los miembros de los comités tanto de iniciación, como de reciclaje o actualización. Ya se han celebrado dos ediciones de cursos básicos (2006 y 2007), centrados en aspectos éticos, legales y metodológicos, que pueden complementarse con otros cursos monográficos o específicos de interés para los CEIC. Así, en 2007 se celebró un curso de bioestadística.

d) Proyecto de normalización de documentación. Concebido para intentar solventar el problema de la multiplicitad de formato de la documentación del ensayo clínico. Se realizó una consulta pública sobre los documentos-modelo elaborados en 2005 por la Sociedad Española de Farmacología Clínica, para elaborar los documentos definitivos, aún pendientes.

Queda, por fin, ver cómo se desarrolla el panorama de los Comités Éticos de Investigación Clínica, cuando se aplique la nueva Ley de Investigación Biomédica⁵, y éstos sean reconvertidos en los Comités de Ética de la Investigación, con sus nuevas competencias. Y la creación, como órgano consultor, colegiado e independiente, del Comité de Bioética de España.

E-mail de contacto con el Centro Coordinador de CEIC: cc-ceics@msc.es

Agradecimiento de la autora:

A mis compañeros del Centro Coordinador, cuya colaboración y buen hacer han resultado imprescindibles. A todos ellos ¡muchas gracias!

Referencias

1. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
2. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (BOE 38, de 13 de febrero).
3. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
4. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos, a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm.4, de 30 de noviembre de 2006) publicado por la AEMPS, Madrid.
5. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
6. Galende I. Evaluación de Ensayos Clínicos. Guías operativas para los CEIC. Fundación Astra-Zeneca, Madrid 2006.
7. Directive 2001/20/EC OF the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Official Journal L 121, 1/5/2001 p. 34 - 44).
8. Decreto 39/94, de 28 de abril, de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos, publicado en el B.O.C.M., nº 144, del 16 de mayo de 1994.
9. Decreto 406/2006, de 24 de octubre, por el que se regulan los requisitos y el procedimiento de acreditación de los comités de ética de investigación clínica, publicado en el Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya, nº 4748, del 26 de octubre de 2006.
10. Revista Española de Salud Pública. Información del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, 2006.

Cristina Campo Hoyos

Médico especialista en Farmacología Clínica. Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Salud y Consumo.

En el momento de la publicación de este número la autora desarrolla su actividad profesional en el Instituto de Farmacoepidemiología (IFE). Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

cristinairene.campo@uva.es

revisiones bibliográficas

bioética

- Ding EL, Powe NR, Manson JE, Sherber NS, Braunstein JB. Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials. A randomized study of cardiovascular prevention trials. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:905-12.

Existen múltiples diferencias en la carga de morbilidad en patología cardiovascular entre hombres y mujeres, así como en la participación de ambos en ensayos clínicos en estas patologías. Por ello se llevó a cabo un ensayo clínico para analizar los escenarios y la disponibilidad de ambos sexos, a participar en ensayos de prevención cardiovascular. También se evaluó la percepción del riesgo por parte de los participantes. Participaron 783 individuos de 13 centros. Las mujeres mostraron menos confianza frente a los investigadores, percibieron un mayor riesgo de infarto de miocardio, y un mayor riesgo de perjuicio por el hecho de participar en el estudio. Por el contrario, los hombres mostraron una mayor disponibilidad a participar; el ajuste por factores explicativos mostró que el principal motivo de esta diferencia en la disponibilidad es la diferencia en la percepción de riesgo.

- Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, Miller LG, Cleary PD, Blumenthal D. A national survey of physician-industry relationships. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:1742-50.

En el año 2002 se implementó en Estados Unidos un nuevo código de conducta en la relación de los médicos con la industria: en éste se establece que la interacción de los representantes de la industria y los médicos debe beneficiar principalmente al paciente y mejorar la práctica de la medicina. Este artículo original se basa en una encuesta nacional realizada por el Institute of Medicine as a Profession (IMAP) entre el año 2003 y 2004 a 3.167 médicos. El objetivo es responder tres preguntas:

- 1) ¿Qué reciben los médicos de la industria?
- 2) ¿Con qué frecuencia se reúnen los médicos con representantes de la industria?
- 3) ¿Qué características se asocian a la frecuencia y tipo de relación médico-industria?

Un 58% de los médicos respondieron la encuesta.

Los resultados indican que el 94% de los médicos tienen alguna relación con la industria (un 83% recibe regalos y un 78% recibe muestras de fármacos). Un 35% recibe dinero para acudir a congresos o formación médica continuada. Un 25% recibe dinero por responder consultas, participar en ensayos clínicos o dar conferencias. Los médicos de atención primaria tienen un mayor contacto con los representantes de la industria respecto a los médicos especialistas.

- Horton R. Trial registers: protecting patients, advancing trust. *The Lancet* 2006;367:1633-5.

Se comenta el artículo de Sim et al (en www.sietes.org, cita 77025), de la OMS, sobre el registro de ensayos clínicos, y en particular los dos principios que en él se proponen: primero, que se deben registrar todos los ensayos desde los de fase I. Segundo, que se debe dar información sobre cada uno de los 20 elementos informativos mínimos en el momento de registrar el ensayo.

Faltan por resolver muchos detalles del proceso de registro de los ensayos. Por ejemplo, cómo se evaluará la calidad de los registros nacionales o específicos de enfermedades, qué criterios se aplicarán para el reconocimiento de un registro, cómo se conectarán los resultados con el registro original, cómo se puede ampliar el conjunto mínimo de datos para que incluya otros elementos que los expertos crean oportunos para cada enfermedad o área de investigación, etc.

Los directores de revistas médicas pueden contribuir al desarrollo de esta nueva fase en el camino hacia la transparencia. Por ejemplo, tienen que revisar la vieja norma de Ingelfinger (antiguo director del NEJM), según la cual no se puede hacer público ningún resultado de una investigación hasta que no se publica el artículo aceptado por una publicación médica. La gran cantidad de vías de información sobre los resultados de los ensayos clínicos y otras investigaciones que hay en la actualidad obliga a revisar esta norma. El ejemplo de GenBank, la base de datos de secuencias genéticas de los NIH, puede ser útil para desarrollar normas relativas a la publicación de los ensayos. GenBank contiene una colección comentada de secuencias de ADN de acceso público. Actualmente muchas publicaciones exigen a los autores que envíen sus resultados de secuencias a GenBank antes de su publicación. De este modo se puede publicar un número de acceso en la última página del artículo publicado, que permite acceder a la información electrónica.

Podría aplicarse el mismo principio y un mecanismo similar a la publicación de los resultados de ensayos clínicos.

- Zarin DA, Ide NC, Tse T, West JC, Lindberg DAB. Issues in the registration of clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 2007;297:2112-20.

Las consideraciones públicas sobre los riesgos asociados a retraso en la publicación o la publicación incompleta de los resultados de ensayos clínicos han generado la necesidad y un interés creciente hacia los registros de ensayos clínicos y los resultados de la explotación de las bases de datos de estos. En este artículo se revisa la situación actual de los registros, en concreto de ClinicalTrials.gov, el mayor registro existente hasta el momento con más de 36.000 ensayos de 140 países. Los principales retos son minimizar la existencia de duplicidades, garantizar que las intervenciones no posean denominaciones ambiguas, y generar motores de búsqueda unificados y eficientes para identificar estudios bajo un mismo criterio.

metodología

- Boutron I, Guittet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, et al. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Medicine* 2007;4:61.

Revisión sistemática de ensayos clínicos (EC) de intervenciones no farmacológicas enmascarados publicados en 10 revistas de alto impacto durante el año 2004. Se identificaron 145 EC, de los cuales se describía el método de enmascaramiento en 123. Se hace una descripción y clasificación de los métodos de enmascaramiento de los pacientes y/o médicos y/o evaluadores de los resultados. La utilización de placebo en intervenciones no farmacológicas conlleva más dificultades que en intervenciones farmacológicas. Los principales métodos implican procedimientos simulados que en algunos casos tienen un riesgo.

- Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Domingo-Salvany A, Busse JW, Heels-Andell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM, Alonso-Coello P, Alonso J, Worster J, Upadhye S, Jaeschke R, Schünemann HJ, Pacheo-Huergo V, Wu P, Mills EJ, Guyatt GH. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:786-8.

OBJETIVO: Explorar hasta qué punto los componentes de las variables combinadas en los ensayos clínicos varían en importancia para los pacientes, la frecuencia de acontecimientos clínicos en el componente más y menos importante, y el grado de variabilidad en las reducciones del riesgo relativo entre los diferentes componentes.

MÉTODO: Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos, a partir de originales publicados en 6 revistas de elevado factor de impacto, desde enero del 2002 al 30 de junio del 2003. Las variables incluidas en la variable combinada fueron categorizadas según la repercusión clínica para el paciente, como mortal, vital, grave, moderada o leve.

RESULTADOS: De los 114 ensayos clínicos identificados que incluyeron una variable combinada relevante para los pacientes, un 68% (77) presentaron todos los datos de las variables constitutivas de la combinada, casi todas, un 98% (112) las variables combinadas incluyeron una variable de mortalidad. De las 84 combinadas para las que se tenía la información de sus variables constitutivas, un 54% (45) mostraron gradientes, como mínimo moderados, tanto en la relevancia clínica como en la magnitud del efecto entre las distintas variables que constituyen la combinada. Cuando se analizó, según las diferentes categorías, los componentes más importantes se asociaron a las menores tasas de presentación del acontecimiento en el grupo control (medianas de 3,3-3,7% en las mortales, críticas o vitales y graves, de un 12,3% para acontecimientos moderados, y un 8% para acontecimientos menores). Las variables con mayor repercusión sobre los pacientes se asociaron con los menores efectos del tratamiento que la repercusión clínica de las variables (reducción del riesgo relativo de un 8% para la variable muerte y de un 33% para variables menores).

CONCLUSIONES: El uso de variables combinadas en ensayos clínicos en patología cardiovascular se ve complicado a menudo por grandes variaciones en la importancia de las distintas variables que las componen desde un punto de vista de relevancia clínica para el paciente que participa en dichos ensayos, así como por grandes variaciones en los efectos observados por los distintos tratamientos entre las diferentes variables que constituyen la combinada. El hallazgo de una mayor tasa de acontecimientos y de un mayor efecto del tratamiento asociados a variables menos relevantes desde un punto de vista clínico puede dar lugar a impresiones engañosas sobre el impacto del tratamiento en estudio.

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

Pilar Hereu. *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

noticias

La AEMPS anuncia la realización del curso de formación en normas de buena práctica clínica para investigadores independientes

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ofrece un curso de formación en normas de Buena Práctica Clínica dirigido a aquellos investigadores que realicen ensayos clínicos independientes, en especial los que han sido seleccionados para financiación en la convocatoria de ayudas del año 2007.

El curso se celebrará en la Sede de la AEMPS, en Madrid, y las fechas de realización son:

- 26 y 27 de Noviembre 2007 (lunes y martes)
- 17 y 18 Diciembre 2007 (lunes y martes)

El archivo [CursoBPC-programa.pdf](#) ofrece el acceso al programa del curso y a la ficha de inscripción (ver enlace al final del documento).

Celebración de la Jornada sobre la nueva legislación pediátrica

El próximo 29 de diciembre se celebrará en un conocido hotel de Madrid una jornada sobre la nueva legislación pediátrica, en la que se abordarán distintos temas relacionados con la investigación clínica en pediatría: Comité Pediátrico de la EMEA, farmacovigilancia, redes de investigación, metodología, entre otros, que serán expuestos por los representantes de las autoridades reguladoras, compañías farmacéuticas e investigadores.

El plazo límite para la inscripción es el 23 de noviembre.

ICB digital les ofrece el programa de la Jornada ([jornada_pediatria.pdf](#))

foros de ICB digital

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

Moderadora: Mónica Saldaña

monicasaldanavalderas@yahoo.es

próximo número

n° 50
diciembre de 2007
