

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

contenido

artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Clara Pérez-Mañá y Magí Farré titulado [Uso de las nuevas tecnologías para el reclutamiento en los ensayos clínicos](#).

revisiones bibliográficas

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

noticias

- [Publicación del Real Decreto de Biobancos](#).
- [La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pasa a ser Agencia Estatal](#).

próximo número

nº 75 - enero-febrero de 2012

artículo original

Uso de las nuevas tecnologías para el reclutamiento en los ensayos clínicos.

Resumen

Reclutar a un número suficiente de pacientes constituye uno de los primeros grandes retos al realizar un ensayo clínico (EC). A lo largo de los últimos años los promotores están adoptando nuevas estrategias de reclutamiento que incorporan tecnologías novedosas como Internet, los dispositivos móviles y los medios de comunicación sociales. En este artículo se describen las ventajas e inconvenientes del uso de estas nuevas tecnologías para reclutar a participantes frente a medios más tradicionales de reclutamiento como pueden ser el boca a boca, las cartas, o los anuncios en radio o televisión. A su vez, se revisan la legislación y las consideraciones éticas que deben tenerse en cuenta para poder aplicar correctamente estas nuevas herramientas a la investigación.

Introducción

La obtención del consentimiento informado es un proceso que se fundamenta en la identificación, el contacto y cribado iniciales y el reclutamiento de los sujetos potenciales para un EC¹. El reclutamiento es uno de los aspectos clave en el desarrollo de los EC y constituye el primer cuello de botella. Tiene dos objetivos claros: reclutar una muestra que represente a la población diana y un número suficiente de sujetos para alcanzar un tamaño muestral predefinido (con el que se tiene suficiente poder como para detectar las diferencias entre condiciones de tratamiento)². Muchos estudios deben prolongar el período de reclutamiento y otros terminan sin poder reclutar a tiempo a un número suficiente de sujetos. Independientemente del tipo de estudio, seleccionar a pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el contexto adecuado es necesario para asegurar la validez de los resultados.

Es muy importante pues que al diseñar un estudio se tenga en cuenta qué tipo de sujetos se quieren reclutar (criterios de inclusión/exclusión), en qué medio se quieren reclutar (hospital, atención primaria, centros sociosanitarios, etc.) y qué estrategias se van a utilizar para lograrlo (anuncios, llamadas telefónicas, correos electrónicos, etc.).

Los promotores, las organizaciones de investigación por contrato (en inglés CRO) y las empresas especializadas en el reclutamiento y la retención de pacientes en los EC están utilizando cada vez más las nuevas tecnologías para reclutar a pacientes. Aunque esta tendencia es mucho más marcada en los Estados Unidos, de donde proceden la mayoría de las iniciativas, poco a poco veremos más casos en España, ya sea por la participación en estudios internacionales como por la incorporación de estrategias que resultan eficaces y rentables.

Las nuevas tecnologías son principalmente Internet y los dispositivos móviles, incluyendo sus distintas herramientas y aplicaciones. Ejemplos del uso de estas tecnologías en salud son la comunicación directa entre hospitales/médicos y pacientes (actuales o potenciales), la búsqueda de empleados por parte de las

instituciones sanitarias (los médicos tienen perfiles en redes sociales como *LinkedIn*), la promoción de eventos y el seguimiento de pacientes (estudios observacionales en comunidades de pacientes online). No obstante, este artículo se centrará en su uso para reclutar a sujetos para los EC, con la idea de que sus otros usos en investigación puedan ser tratados en otro artículo.

Cada vez hay más personas que utilizan Internet para buscar información médica, son los denominados e-pacientes. Los e-pacientes son personas motivadas por diferentes razones, una de ellas puede ser que la enfermedad esté huérfana de tratamiento. Los resultados de una encuesta indican que es un 60% más probable que los e-pacientes hayan participado en EC que la población general³. Los medios sociales, y las redes sociales en particular, son la estrategia para difundir información que está más en auge en la actualidad. Han cambiado el modo de comunicarnos, pasando de los mensajes dirigidos a mucha gente a los mensajes teledirigidos a nichos específicos. Por todo lo expuesto anteriormente es lógico que los promotores hayan pensado en usar estos medios para distribuir información sobre los EC y reclutar a individuos con determinadas características (enfermedades, factores de riesgo o rasgos demográficos).

Definiciones

Medios sociales

Los medios sociales, medios de comunicación sociales o medios de comunicación generados por el consumidor (*Social Media*) son plataformas de comunicación online donde el contenido es creado por los propios usuarios mediante el uso de las tecnologías de la Web 2.0. Estas tecnologías facilitan la edición, la publicación y el intercambio de información⁴. Los medios sociales pueden adoptar muchas formas diferentes, incluyendo foros de Internet, blogs, wikis, podcasts, fotos y vídeos. Algunas aplicaciones de los medios sociales son *Wikipedia*, *MySpace*, *Facebook*, *YouTube* y *Twitter*.

Web 2.0

La web como plataforma o la arquitectura de la participación. En general el término Web 2.0 se refiere a una serie de aplicaciones y páginas de Internet que utilizan la inteligencia colectiva para proporcionar servicios interactivos en red⁵.

Redes sociales

Estructuras sociales compuestas de grupos de personas, las cuales están conectadas por uno o varios tipos de relaciones, tales como amistad, parentesco, intereses comunes o que comparten conocimientos⁴.

Métodos de reclutamiento

Existen métodos de reclutamiento tradicionales y métodos más novedosos que incorporan las nuevas tecnologías. A continuación se describen los métodos más utilizados de cada tipo.

1. Métodos de reclutamiento tradicionales^{2,6,7,8}:

- Boca a boca.

Es el método más convencional de reclutamiento. Resulta especialmente útil para reclutar a pacientes en la consulta. La selección inicial de los que deben ser informados se puede hacer a partir de listados de pacientes (ahora bases de datos electrónicas). En el lugar de trabajo del médico éste puede informar a colegas para que busquen a participantes. El boca a boca también es útil en los grupos de apoyo.

A pesar de ser un método muy utilizado los pacientes del médico reclutador pueden sentirse coaccionados a participar, y lo mismo puede suceder si el investigador recluta a sus compañeros de trabajo. Sería deseable en estos casos, aunque no siempre es posible, que el reclutamiento lo llevara a cabo una tercera persona.

- Cartas.

Las cartas se pueden enviar a listados o registros de pacientes con una determinada patología. En función de la patología en estudio se puede optar por incluir información más vaga en la carta por si la abren otros destinatarios.

- Llamadas telefónicas.

Se pueden utilizar también registros o listados de pacientes. Lo ideal sería que previamente se hubiera informado a los pacientes de que sus datos (la dirección para las cartas o el teléfono para las llamadas) podían ser utilizados para contactarlos en un futuro, en caso de que se realizara un EC sobre su patología. Los registros de voluntarios de las Unidades de Fase I se utilizan con estos fines.

- Folletos publicitarios y pósters.

Su uso tiene sentido en lugares muy concurridos o estratégicos como pueden ser las salas de espera.

- Anuncios en el periódico, la televisión y la radio.

Los anuncios en estos medios permiten llegar a muchos usuarios a la vez pero resultan costosos para los promotores.

2. Métodos que incorporan las nuevas tecnologías:

- Internet^{7,8}.

- Anuncios online. Estos anuncios pueden incorporarse a diferentes herramientas de la Web 2.0 como pueden ser los buscadores (*Google*, *Yahoo*) o las redes sociales (*Facebook*) y a su vez tener diferentes formatos (texto escrito, vídeos, etc.).

- Páginas web para reclutar. Pueden crearse páginas web para estudios concretos con fines de reclutamiento. O bien se pueden utilizar las propias páginas web de los promotores (empresas farmacéuticas o instituciones) para facilitar información sobre los estudios que están reclutando pacientes. En ambos casos es necesario dejar un teléfono de contacto o un correo electrónico para que los interesados contacten con el responsable del reclutamiento. A través de estas páginas web también es posible realizar un cribado inicial de los sujetos mediante cuestionarios sencillos online.

- Registros públicos de ensayos clínicos. Contienen información básica sobre los estudios y son de acceso libre. La persona interesada puede contactar con los investigadores mediante los datos de contacto.

- Vídeos. Algunas empresas farmacéuticas utilizan vídeos mediante los cuales un médico o un supuesto paciente informan a otro sobre un EC con fines de reclutamiento.

- Blogs y foros. Los propios promotores pueden disponer de blogs o participar en foros en los que informen de que tienen un estudio que está reclutando pacientes. En el blog/foro se puede poner un link directo a la página web oficial de la empresa farmacéutica o del estudio en concreto donde los interesados puedan acceder a una información más detallada del EC.

- Correos electrónicos masivos. Utilizan listados de distribución confeccionados previamente (se puede contactar con médicos para que recluten o directamente con los pacientes). Algunos participantes prefieren que se les brinde la opción de informarse por teléfono en lugar de responder a este tipo de correos.

- Redes sociales. *Facebook*, *Twitter* y *MySpace* son diferentes ejemplos de redes sociales que pueden ser utilizadas para el reclutamiento de pacientes. Cualquiera que sea la red social utilizada la información que se proporciona tiene como objetivo redireccionar a los posibles participantes a las páginas web oficiales sobre el estudio, donde podrán consultarse con más detalle los criterios de inclusión y exclusión y la dirección de los centros en los que se va a llevar a cabo.

Facebook permite que se pongan anuncios (de pago) exclusivamente en los perfiles de las personas adecuadas, pudiéndose cribar la edad o la localización de aquellos que van a recibir dicha información (estrategia conocida como *geo-targeting*). En los EC resulta obvio que localizar a pacientes próximos al centro es un punto clave que condiciona el éxito del reclutamiento. Otra opción es anunciarse a determinados grupos de pacientes filtrando los perfiles por intereses y esperando que la enfermedad sea uno de ellos. Por otro lado, hay promotores que disponen de su propio perfil en *Facebook* y lo usan para informar sobre EC a aquellos amigos o seguidores de su página (gratuito). Hasta hace poco *Facebook* permitía que en los perfiles de

las empresas farmacéuticas no pudieran escribir otros usuarios, concesión que ha sido retirada recientemente en pro de la libre comunicación.

Existen redes sociales, no tan populares como las anteriores, cuyos miembros son pacientes con una determinada enfermedad que comparten sus dudas y experiencias a través de la red (*PatiensLikeMe*, *Diabetic Connect*, *Inspire*, *Daily Strength*). Estas redes pueden ser utilizadas para reclutar a la vez a grupos específicos de pacientes⁹.

En las redes sociales también se pueden incorporar herramientas que realicen un cribado inicial de los sujetos interesados en participar.

- Móviles.

Se puede enviar información sobre los EC a través de mensajes (SMS). A su vez existen también aplicaciones para smartphones como el *iPhone* que permiten que los participantes interesados obtengan información de EC que se están realizando cerca de donde viven.

El uso de varias estrategias de reclutamiento de las citadas previamente para un mismo estudio puede favorecer que se cumplan los plazos establecidos para ello. Hay diversos parámetros que pueden influir en que un medio de comunicación sea más eficaz que otros. Entre ellos destacan la población de estudio, el país y el lugar en que se realiza el estudio y la coexistencia en el tiempo de estudios competidores⁸.

Legislación y recomendaciones que aplican al reclutamiento en los EC

Es responsabilidad de los Comités Éticos de Investigación (actuales CEIC) evaluar el material que va a ser utilizado para reclutar a pacientes. A su vez los CEIC deben supervisar los procedimientos que se realizarán en los sujetos que respondan a los anuncios y cómo serán procesados sus datos.

Estas responsabilidades quedan estipuladas en la Directiva Europea 2001/20/CE relativa a la aplicación de la Buena Práctica Clínica en EC con medicamentos y, consecuentemente, en el Real Decreto que regula los EC con medicamentos del año 2004^{10,11}.

A nivel europeo existe una guía del 2006 que indica cómo deben ser los anuncios dirigidos a reclutar a participantes para EC (ver el apéndice 5 de dicha guía)¹². Se permite la publicidad directa (la que se dirige a participantes prospectivos), siempre y cuando cumpla unos determinados requisitos. En la siguiente tabla se describe la información que pueden contener los anuncios.

Información en los anuncios
Tipo de sujetos van a incluirse
Objetivo del estudio
Nombre del investigador responsable del estudio
Inclusión en un registro al responder
Responder al anuncio sólo significa que se está interesado en obtener más información
Nombre, dirección y organización de la persona de contacto
Procedimiento para contactar
Compensación por la participación
Se trata de un proyecto de investigación

Por su parte la FDA (*Food and Drug Administration*) también tiene una guía del año 1998¹³ sobre el contenido de los anuncios para reclutar a pacientes en medios de comunicación tales como la radio, la televisión, los boletines y los prospectos o pósters. El contenido propuesto viene a ser el mismo que en la guía europea. En líneas generales se recomienda no usar las palabras “nuevo tratamiento”, o “tratamiento gratuito”, no enfatizar la compensación por realizar el estudio, no reivindicar eficacia, seguridad equivalencia o superioridad del tratamiento, y decir en el anuncio claramente que se trata de investigación. Por otro lado es preferible que el promotor sea prudente infraestimando los beneficios y sobreestimando los riesgos de participar en el estudio¹⁴.

Finalmente la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 protege la confidencialidad de los datos obtenidos de los sujetos en investigación desde el momento del reclutamiento¹⁵.

Consideraciones éticas que aplican al reclutamiento

El reclutamiento de los sujetos se considera el principio del proceso de consentimiento. De acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)¹⁶ los anuncios y folletos utilizados en el reclutamiento deben ser presentados a los CEIC, tal como se recoge en la legislación europea y española¹⁰⁻¹². Los anuncios, además de ser evaluados por los CEIC, también deben ser aprobados por el medio que los va a difundir, ya sea la radio, la televisión, el periódico o un medio social como *Facebook*.

Cuando el CEIC evalúa el reclutamiento pone especial atención en la información, comprensión y voluntariedad en cada ámbito o estrategia de reclutamiento. Los aspectos de mayor preocupación para los CEIC son los siguientes (las 4C en inglés)¹⁴:

- consentimiento (proceso continuo)
- coacción (del medio y del mensaje)
- confidencialidad y privacidad (del sujeto y la información)
- integridad (precisión y veracidad del mensaje; completeness)

La confidencialidad es la propiedad de la información por la que se garantiza que está accesible únicamente a personal autorizado a acceder a dicha información.

La privacidad se define como el ámbito de la vida privada que se tiene derecho a proteger de cualquier intromisión. El informe Belmont respalda la protección de la privacidad y la confidencialidad con los principios de autonomía (respeto a las personas) y de beneficencia.

Los diferentes agentes que tienen un papel clave en el reclutamiento de pacientes (el promotor, la CRO, el investigador/coordinador del estudio, y el CEIC) deben interactuar estrechamente para optimizar esfuerzos y asegurar la protección de los sujetos.

Consideraciones éticas y legales para el uso de los medios sociales

Ni la FDA ni la EMA (*European Medicines Agency*) se han pronunciado respecto al uso de medios de comunicación social para reclutar a pacientes. En realidad la FDA ya ha aplazado en dos ocasiones la entrega de un borrador de una guía al respecto.

En el Reino Unido este año la *British Prescription Medicines Code of Practice Authority* (PMCPA) ha confeccionado una guía informal de cómo usar las comunicaciones digitales. Esta primera iniciativa se centra en la promoción de medicamentos y la comunicación de efectos adversos a través de medios sociales así como el uso de blogs por parte de las empresas farmacéuticas y el contenido de las páginas web a las que se accede a través de sus páginas oficiales (links). Sin embargo, no da recomendaciones sobre medios sociales en particular ni sobre su uso en el reclutamiento¹⁷.

Del mismo modo que otros medios más tradicionales, el uso de los medios sociales y el contenido de la información a difundir en ellos, debe ser evaluado previamente al inicio del estudio y aprobado por un CEIC. Todos los textos o vídeos de los anuncios que se van a utilizar específicamente para reclutar deben ser revisados. Si una vez empezado un estudio se decide hacer algún cambio en el modo de reclutamiento o el contenido de la información utilizada, estos cambios deberán ser evaluados nuevamente por los CEIC.

La supervisión de los anuncios en medios sociales representa un reto para los CEIC, pues resulta complicado evaluar si al usar los perfiles públicos de los usuarios para tal fin se vulnera su privacidad. La pregunta sin resolver sería ¿las personas que ponen información en la red a disposición del público (por ejemplo un perfil público de *Facebook*) están dando su consentimiento implícito para usarla con fines de reclutamiento? En el caso de las redes sociales de comunidades de pacientes parece menos probable la vulneración de su privacidad entendiendo que entre los objetivos que persiguen al participar en estas redes está el encontrar posibles nuevos tratamientos.

Los registros públicos de EC y los posts en páginas web de datos de los estudios con fines informativos podrían no requerir supervisión por los CEIC. Si bien esta información debe ser básica (título, propósito del estudio, resumen del protocolo, criterios de selección, localización del estudio y datos de contacto del promotor/investigador) y no estar pensada exclusivamente para el reclutamiento¹. Las publicaciones en páginas web con finalidad de reclutamiento sí deben ser evaluadas por los CEIC.

Otra particularidad a destacar con el uso de los medios sociales globales es que a pesar de que un CEIC en España no apruebe un determinado método/material de reclutamiento para un estudio, si se trata de un estudio internacional ya aprobado en otro país, los pacientes podrán alcanzar la información a través de páginas web en inglés de todos modos, aunque no puedan participar en el estudio.

Ventajas del uso de las nuevas tecnologías en el reclutamiento

Los medios sociales confieren algunas ventajas para difundir la información respecto a los medios de masas. En principio ambos medios potencialmente pueden llegar a una audiencia global. Si bien, el acceso es poco costoso o gratuito en los medios sociales mientras que los medios de masas son generalmente de pago y propiedad de un particular o del gobierno. En los medios sociales cualquier persona puede producir la información mientras que en los de masas los autores requieren de conocimientos y recursos especializados. A su vez la información que se distribuye en los medios sociales está accesible de forma inmediata. Se utilizan datos que ya son públicos para enviar anuncios teledirigidos¹⁸.

Facebook podría ser útil en el reclutamiento de voluntarios sanos, la mayoría jóvenes estudiantes, y para reclutar a pacientes jóvenes o de mediana edad¹⁹. Algunas de estas personas de mediana edad son padres o madres de adolescentes que se introdujeron en las redes sociales para saber más de sus hijos. *Facebook* y *MySpace* a su vez permiten reclutar participantes que viven en áreas geográficas concretas, por ejemplo cerca del hospital en que se realiza el estudio²⁰.

Las redes de comunidades de pacientes por su parte permitirían reclutar a personas con enfermedades concretas. Incluso se podría alcanzar a aquellos difícilmente accesibles por otros medios, como pueden ser enfermos con enfermedades raras.

Inconvenientes/limitaciones del uso de las nuevas tecnologías en el reclutamiento

Las posibles limitaciones para el reclutamiento con medios sociales serían los EC con poblaciones diana de avanzada edad o con enfermedades muy estigmatizantes. Es poco probable que los usuarios se identifiquen en la red como portadores de enfermedades que puedan excluirllos socialmente.

Otro inconveniente es establecer un primer contacto a partir de datos que pueden ser erróneos (los sujetos a menudo difunden información falsa en las redes sociales).

La falta de control inherente al uso de estas tecnologías puede explicar por qué su uso por parte de investigadores/promotores todavía es bastante contenido.

Finalmente señalar dos últimos inconvenientes que ya han sido mencionados con anterioridad: la falta de regulación al respecto por parte de las agencias reguladoras y el hecho de que el uso de algunas de estas estrategias pueda invadir la privacidad de los sujetos.

Algunos ejemplos del uso de las nuevas tecnologías para el reclutamiento

- Pfizer tiene un canal en *Youtube* para reclutar llamado PfizerClinicalTeam. Actualmente lo utiliza para reclutar a adolescentes fumadores y personas con lupus para dos estudios. (www.youtube.com/user/PfizerClinicalTeam).
- La CRO Parexel utiliza su página web para reclutar a pacientes. Los posibles participantes se registran en la página y señalan en qué estudios están interesados (www.baltimoretrials.com/trial-types.asp).
- La iniciativa *Engage del Michigan Institute of Clinical and Health Research* y la Universidad de Michigan constituye un registro de sujetos que quieren participar en EC (www.umclinicalstudies.org).
- El grupo de Neuropsicofarmacología (Neurociencias) del IMIM, en el Hospital del Mar, tiene una página web para reclutar a sujetos jóvenes consumidores de cannabis y/o psicoestimulantes para sus estudios (<http://www.estudiardrogas.imim.es>). En nuestra experiencia el uso de estas páginas web para reclutar es útil si previamente se ha contactado con asociaciones de pacientes (en enfermedades sin tratamiento) o con organizaciones no gubernamentales (en consumidores de drogas) para alcanzar a aquellos sujetos más motivados. Del mismo modo es útil que se creen links a nuestra página desde las páginas web de estas asociaciones.
- Medtrust, Clinical Trials, Trials X, cTrials* son aplicaciones para *iPhone* que han sido confeccionadas para ayudar al reclutamiento de pacientes.
- MediciGlobal y ICTS son dos empresas que se dedican al reclutamiento de pacientes y utilizan *Facebook* para hacerlo. MediciGlobal en uno de los estudios reclutó a madres de adolescentes mediante esta red social.
- Click it Forward* es una aplicación para *Facebook* y *MySpace* creada por la compañía Accurian para que la gente que la utilice disponga de información de los EC que están reclutando a participantes.
- In Touch Recruit* y *In Touch Volunteer* son dos aplicaciones para *iPhone* que permiten mantener el contacto con futuros participantes (pacientes y voluntarios sanos)²¹.
- Novartis ha utilizado *PatientsLikeMe* para reclutar a pacientes con esclerosis múltiple y para hacer un seguimiento de pacientes trasplantados²².
- Uso de una herramienta de alertas para identificar a pacientes con osteoporosis a partir de datos clínicos electrónicos²³.

Otros ejemplos del uso de estas nuevas estrategias de reclutamiento se describen en la revisión realizada por Allison²⁴. Finalmente destacar que ya hay varios estudios publicados que demuestran la eficacia del uso simultáneo de varios medios de comunicación^{26,27}.

Conclusiones

El uso de las nuevas tecnologías se ha expandido a nivel mundial, sin embargo su uso en investigación todavía es minoritario. La falta de legislación respecto al uso de los medios sociales en el reclutamiento y la sensación de falta de control sobre los mismos pueden ser algunas de las explicaciones para su uso reducido entre los promotores. Los medios sociales pueden multiplicar la velocidad de reclutamiento y alcanzar nichos muy reducidos de pacientes. No obstante, su uso indiscriminado podría vulnerar algunos de los principios éticos que deben respetarse en toda investigación con seres humanos.

Por el momento sigue siendo responsabilidad de los CEIC decidir en cada caso concreto (tipo de estudio, patología, medio de comunicación utilizado e información que se da) si la estrategia de reclutamiento es la adecuada.

Referencias

1. UCLA Office of the Human Research Protection Program. Guidance and Procedure: Recruitment and Screening Methods and Materials. Disponible en: <http://ohrpp.research.ucla.edu/file/10030/5-1.pdf> (accedido el 17/12/11).
2. Patel MX, Doku V, Tennakoon L. Challenges in recruitment of research participants. *Advances in Psychiatric Treatment* 2003;9:229-38.
3. Engaging E-patients in clinical trials through social media. Disponible en: http://bluechipmarketingworldwide.com/BCPR_form/BlueChip_SocialMedia_5-2011.pdf (accedido el 17/12/11).
4. Medio social (social media) y redes sociales. Wikipedia. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Medio_social_%28social_media%29 (accedido el 17/12/11).
5. Giustini D. How Web 2.0 is changing medicine. *BMJ* 2006;23:1283-4.
6. Lovato LC, Hill K, Hertert S, Hunninghake DB, Probstfield JL. Recruitment for controlled clinical trials: literature summary and annotated bibliography. *Control Clin Trials* 1997;18:328-52.
7. Hepp R, Krebs R, Medwar L, Di Tomasso C, Dyson A. Advertisements for research. En: *Bankert E y Amdur R. Institutional Review Board: Management and Functions*, Second Edition. Sudbury, Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers; 2006.p.149-53.
8. Drews N. Pick and mix. Disponible en: http://www.clariness.com/download/EPC_Sept_2011_Clariness.pdf (accedido el 17/12/11).
9. Calling all patients. *Nature biotechnology* 2008;26:953.
10. 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. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. L121/34-L121/44.
11. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE 033 de 07/02/2004 Sec 1 Pág. 5429 a. 5443.
12. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. EudraLex vol 10. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf (accedido el 17/12/11).
13. FDA. Recruiting Study Subjects - Information Sheet. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm> (accedido el 17/12/11).
14. Whaln MD, Khin-Maung-Gyi FA. Recruitent of research subjects. En: *Bankert E y Amdur R. Institutional Review Board: Management and Functions*, Second Edition. Sudbury, Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers; 2006.p.147-8.
15. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298, de 14-12-1999, 43088-43099.
16. Normas de la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Traducción anotada realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de la guía de Buena Práctica Clínica de la Comisión Europea. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf (accedido el 17/12/11).
17. PMCPA. Digital communications. Disponible en: <http://www.pmcpa.org.uk/files/Digital%20Communications.pdf> (accedido el 17/12/11).
18. Brooks LA, Churchill FE. Knowing me, Knowing you: A case study of social networking sites and participant recruitment. Disponible en: http://www.cc.gatech.edu/~yardi/CSCW/Brooks_Submission.pdf (accedido el 17/12/11).
19. Nancy Walton. Facebook and human subjects research. Disponible en: http://humansubjects.energy.gov/doe-resources/newsletter/HS19_ac.pdf (accedido el 17/12/11).
20. Connor S. Trick or tweet. Is the new e-landscape our answer to subject recruitment?. Disponible en: http://www.acurian.com/assets/files/in_the_news/Connor_article.pdf (accedido el 17/12/11).

21. González CR. E-Tools: Pharma study patient recruitment is going digital. Blog post in pixels and pills. Disponible en: <http://www.pixelsandpills.com/2011/01/20/etools-pharma-study-patient-recruitment-digital> (accedido el 17/12/11).
22. Kliff S. Pharma's facebook. Research 2.0:How drug companies are using social networks to recruit patients for clinical research. The daily beast. Newsweek. Disponible en: <http://www.thedailybeast.com/newsweek/2009/03/10/pharma-s-facebook.html> (accedido el 17/12/11).
23. Heinemann S, Thüring S, Wedeken S, Schäfer T, Scheidt-Nave C, Ketterer M, Himmel W. A clinical trial alert tool to recruit large patient samples and assess selection bias in general practice research. *BMC Med Res Methodol* 2011;*11*:16.
24. Allison M. Can web 2.0 reboot clinical trials?. *Nature Biotechnology* 2009;*27*:895-902.
25. Lewis CE, George V, Fouad M, Porter V, Bowen D, Urban N. Recruitment strategies in the women's health trial: feasibility study in minority populations. WHT: FSMP Investigators Group. Women's Health Trial: Feasibility Study in Minority Populations. *Control Clin Trials* 1998;*19*:461-76.
26. Dwyer-White M, Doshi A, Hill M, Pienta KJ. Centralized research recruitment-evolving a local clinical research recruitment web application to better meet user needs. *Clin Transl Sci* 2011;*4*:363-8. doi: 10.1111/j.1752-8062.2011.00285.x.

Clara Pérez-Mañá, Magí Farré

CAIBER. UCICEC IMIM-Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

cperez@imim.es

revisiones bibliográficas

metodología

- Evidence-Based Medicine in Surgery. The Importance of Both Experimental and Observational Study Designs. Merkow RP, Ko CY. *JAMA* 2011;306(4): 436-7.

En la medicina basada en la evidencia, el ensayo clínico controlado aleatorizado se considera el único método válido. A pesar de que en los últimos años se ha realizado investigación de alta calidad en la evaluación de la práctica quirúrgica con variedad de diseños, los resultados de ensayos clínicos controlados aleatorios han supuesto grandes cambios en el manejo quirúrgico de algunas patologías, como el cáncer de mama. No obstante, hay que destacar que con una investigación observacional bien diseñada se puede formular una pregunta clínica relevante que podría no ser contestada con un ensayo clínico controlado. Las limitaciones más conocidas de los estudios observacionales son la sobreestimación del tamaño del efecto y los sesgos o factores de confusión inevitables. Pero para reducir el efecto de estas limitaciones, los investigadores pueden aplicar técnicas metodológicas y estadísticas. Además, los ensayos clínicos controlados también tienen limitaciones a tener en cuenta, especialmente en la evaluación de técnicas o procedimientos quirúrgicos, donde la estandarización es compleja. Existen ejemplos ilustrativos de que una investigación observacional bien diseñada puede ser realizada en la práctica quirúrgica.

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

- Dechartres A, Boutron I, Trinquart L, Charles P, Ravaud P. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2011;155:39-51.

En este estudio se examinó si los estimadores del efecto del tratamiento evaluado obtenidos en ensayos clínicos unicéntricos son diferentes de los obtenidos en ensayos multicéntricos. Se examinaron 48 metanálisis con un total de 223 ensayos clínicos unicéntricos y 198 multicéntricos.

Se observó que en los ensayos clínicos unicéntricos se obtuvo un efecto del tratamiento mayor que el obtenido en los multicéntricos. El ajuste según el tamaño de la muestra dio resultados consistentes, al igual que el ajuste por el riesgo de sesgo en cada ensayo clínico.

Estos resultados sugieren que cuando se interpretan los resultados de ensayos clínicos y de los metanálisis que los incluyen, se debe tener en cuenta el número de centros participantes en un ensayo.

- Siontis KCM, Evangelou E, Ioannidis JPA. Magnitude of effects in clinical trials published in high-impact general medical journals. *Int J Epidemiol* 2011;40:1280-91.

ANTECEDENTES: El objetivo de este estudio fue evaluar si las revistas médicas con factor impacto elevado muestran de manera sistemática resultados más favorables a las intervenciones experimentales, en comparación con el resto de las publicaciones médicas.

MÉTODOS: Se revisaron las revisiones sistemáticas de la Cochrane Database (nº 4, 2009) y los metanálisis publicados en cuatro revistas médicas en 2008 y 2009. Los artículos incluidos en el estudio fueron 51 metanálisis binarios (de comparación de dos modalidades terapéuticas) y 51 ensayos clínicos publicados en NEJM, JAMA y Lancet. La magnitud del efecto en los ensayos publicados en estas revistas fue comparada con la de los demás ensayos contenidos en los metanálisis de la Cochrane Database, y se calcularon valores de OR resumida (ORr). En otros análisis adicionales se examinaron por separado los ensayos publicados de manera precoz y los publicados de manera tardía en las revistas citadas de factor impacto elevado, y también el efecto en cada una de las revistas examinadas.

RESULTADOS: Se analizaron en total 79 metanálisis con 1.043 ensayos clínicos. Los ensayos publicados en las revistas de factor impacto elevado mostraron magnitudes de efecto parecidas a las de los ensayos publicados en otras revistas, pero mostraron resultados más favorables cuando se trató de ensayos clínicos de pequeño tamaño. Cuando los ensayos publicados en las revistas de factor impacto elevado tenían menos de 40 acontecimientos, el valor de OR fue de 1,64 (IC95%, 1,23-2,18). La diferencia fue especialmente marcada cuando se compararon los pequeños ensayos precoces publicados en las revistas de factor impacto elevado con los ensayos publicados más tarde [OR = 2,68 (IC95%, 1,33-5,38)]. Los ensayos publicados de manera tardía en revistas con factor impacto elevado no mostraron una exageración consistente de la magnitud del efecto. Tampoco se registraron diferencias entre las tres revistas analizadas.

CONCLUSIONES: Los ensayos de pequeño tamaño publicados en las revistas médicas más prestigiosas muestran efectos más favorables que las intervenciones experimentales, y esto es especialmente cierto para los ensayos de publicación precoz en estas revistas. No se observó una exageración de la magnitud del efecto en los ensayos de gran tamaño publicados en estas revistas.

ética

- Curfman GD, Redberg RF. Medical devices-balancing regulation and innovation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365:975-7.

En EEUU la FDA aprobó en 2005 una nueva prótesis de cadera que suponía un teórico avance respecto a una prótesis previa. El nuevo modelo, a diferencia del previo que estaba formado por una bola de metal insertada en una copa de plástico, era completamente metálico, lo que hacía prever una mayor duración y resistencia. La actual legislación norteamericana de investigación con productos sanitarios no exige la realización de estudios clínicos cuando se cree que el nuevo producto es equivalente a uno ya comercializado. El 49% de las nuevas prótesis tuvieron que ser retiradas a los 6 años de su implantación, con lo que la supuesta innovación supuso una tragedia para muchos pacientes. Antes de su retirada en 2010, se habían implantado cerca de 100.000 prótesis. Los intentos del Congreso Norteamericano para que la aprobación de estos productos sanitarios de clase III requiera la realización de estudios clínicos ha resultado infructuosa. El Instituto de Medicina Norteamericano (IOM) ha manifestado que la actual legislación no asegura la eficacia y la seguridad de estos productos, y recomienda la modificación de la legislación actual y la implantación de un programa de vigilancia postautorización de estos productos. Esta postura del IOM ha sido duramente atacada por la industria de productos sanitarios y por políticos de estados en los que se hallan dichas empresas. La FDA no está por la labor de implementar los cambios comentados

en la legislación, aunque se muestra abierta a otros cambios. Los reguladores no deberían pensar en crear puestos de trabajo dedicados a la creación de productos peligrosos para la salud.

(NOTA: todas las frases son traducciones)

- Taljaard M, McRae AD, Weiher C, Bennett C, Dixon S, Taleban J, et al. Inadequate reporting of research ethics review and informed consent in cluster randomised trials: review of random sample of published trials. *The New England Journal of Medicine* 2011;342:d2496doi:10.1136/bmj.d2496.

Los ensayos clínicos (EC) comunitarios o EC clúster, en los cuales se aleatorizan grupos de participantes más que individuos, pueden conllevar algunas dificultades en el cumplimiento de algunos de los requisitos éticos de la Declaración de Helsinki y los requisitos de publicación de la *International Committee of Medical Journal Editors*: hacer constar en la publicación la aprobación del estudio por un Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) y la obtención del consentimiento informado. El objetivo del estudio es evaluar el cumplimiento de estos requisitos en la publicación de los EC clúster, la evolución del cumplimiento a lo largo del período de tiempo entre 2000 y 2008, y determinar algunas características metodológicas de los EC asociadas a un mejor cumplimiento de los mismos. Se incluyó una muestra aleatoria de 300 EC publicados entre 2000 y 2008. Los resultados indican que en un 26% (77) de las publicaciones de los EC no se especifica la aprobación por un CEIC, con un claro descenso de la proporción a lo largo del tiempo (del 48% en 2001 al 5% en 2008). La referencia a la aprobación por un CEIC es más frecuente en los artículos publicados en revistas de mayor factor de impacto, cuando la recogida de los resultados de la intervención se mide de manera individual y cuando se tiene en cuenta la característica clúster tanto en el cálculo del tamaño muestral como en el análisis de los resultados. En un 31% de los EC publicados no se hace referencia a la obtención del consentimiento. Esta proporción también se redujo a lo largo de los años del período de estudio (del 64% en 2001 al 5% en 2008), y los estudios que con mayor frecuencia especifican la obtención del consentimiento son aquellos en los que la intervención y la recogida de datos se hace a nivel individual.

- Sorenson C, Naci H, Cylus J, Mossialos E. Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals. *BMJ*. 2011 Sep 6;343:d4849.

Muchos medicamentos se aprueban con estudios que sólo han demostrado superioridad respecto a placebo. La información comparativa con tratamientos ya existentes es necesaria porque existe el riesgo de que se aprueben medicamentos con una eficacia o seguridad peor a los tratamientos ya disponibles. El caso reciente de la rosiglitazona es un ejemplo. Además, la ausencia de estos datos comparativos dificulta las decisiones de financiación de los nuevos medicamentos. En este estudio se describen las ventajas y desventajas de los diversos tipos de estudios disponibles para comparar la eficacia de varios tratamientos. Los autores defienden que la demostración de la no inferioridad de los nuevos medicamentos respecto a los ya existentes debería ser un requerimiento formal de las autoridades reguladoras para su aprobación. También proponen una aprobación “progresiva” de medicamentos en determinadas situaciones. Por ejemplo, un medicamento puede ser aprobado inicialmente con resultados basados en variables subrogadas, exigiendo la realización de estudios postautorización que recojan información basada en variables clínicas. El artículo finaliza poniendo de relieve la actual falta de acceso público a la información de los estudios realizados con los medicamentos de reciente aprobación.

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

noticias

Publicación del Real Decreto de Biobancos

El pasado 2 de diciembre se publicó en el Boletín Oficial del Estado el Real Decreto 1716/2011 que regula el funcionamiento de los biobancos (aprobado el pasado 18 de Noviembre en el último consejo de Ministros antes de las elecciones generales de 2011). En este Real Decreto se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

En el Real Decreto se plasman las diferentes estructuras en las que se desarrolla actualmente la investigación con muestras biológicas humanas en España. Así, se definen los conceptos «red de biobancos» y «biobanco en red» de una manera lo suficientemente abierta como para abarcar distintos modelos organizativos y facilitar que los promotores configuren estos establecimientos de la manera que mejor se adapte a sus necesidades.

El texto completo se puede consultar en:

<http://www.boe.es/boe/dias/2011/12/02/pdfs/BOE-A-2011-18919.pdf>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios pasa a ser Agencia Estatal

El 16 septiembre de 2011 el Consejo de Ministros aprobó el Real Decreto por el que se crea la Agencia Estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto. Con la conversión de la AEMPS en Agencia Estatal se incrementan las garantías de salud pública a la sociedad mediante una estructura organizativa más eficaz, de más calidad y con más transparencia.

Para más información consultar:

<http://www.mspsi.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=2201>

próximo número

n° 75
enero - febrero de 2012
