



la Fundación

Misión y objetivos
Quiénes somos
Víctor Grífols i Lucas
El grupo Grífols
Memoria
Gobierno
Información económica

Publicaciones

Colecciones editadas
Colaboraciones editoriales
Solicitud publicaciones

Investigación

Becas concedidas
Investigadores premiados

Premios y Becas

Premios de investigación
Becas de investigación
Premio periodístico
Premio para Bachillerato

Actividades

Agenda
Actividades realizadas

Comunicación

Noticias
Boletín
Notas de prensa
Hemeroteca



05. Luces y sombras en la investigación clínica

Dal-Re, R; Carné, X; Gracia, D; Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastela; Fundació Víctor Grífols i Lucas, 2013. 592 págs. ISBN: 978-84-95840-83-7

La investigación clínica, entendida como la búsqueda de soluciones para los problemas que acechan a la salud es, por su objetivo, una de las actividades de mayor trascendencia para el ser humano. Esta obra colectiva, como su propio título indica, explora no solo lo mucho que de positivo (las luces) tiene la investigación clínica, cómo se realiza, qué problemas encuentra y qué soluciones se plantean, sino también algunos aspectos negativos (las sombras) que la comunidad científica ha sido, hasta la fecha, incapaz de impedir que se produzcan.

La Fundación ha patrocinado la edición de este libro, que puede adquirirse en la web de [Triacastela](#) o descargarse por capítulos en formato pdf.

Índice

Índice

Índice autores

Presentación

Victoria Camps

Introducción

Rafael Dal-Ré, Xavier Carné y Diego Gracia

Capítulo 1: La integridad científica como fundamento esencial de la investigación clínica

Santiago Lamas, Carmen Ayuso

Capítulo 2: Práctica clínica e investigación clínica

Diego Gracia

Capítulo 3: Investigación clínica: cómo hemos llegado hasta aquí

Rafael Dal-Ré, Xavier Carné, Diego Gracia

Capítulo 4: Los protagonistas del ensayo clínico

Capítulo 4.1: El investigador principal del ensayo clínico

Juan García Puig, Rosa Torres Jiménez, Carolina Velasco García

Capítulo 4.2: La labor del Comité de Ética de Investigación en los ensayos clínicos

Neus Riba, Joaquín S. Peñataro

Capítulo 4.3: El paciente y los ensayos clínicos

Jordi Cruz Villalba

Capítulo 4.4: Qué esperan los pacientes cuando participan en los ensayos clínicos

Albert J. Jovell, María D. Navarro

Capítulo 5: El consentimiento informado en los ensayos clínicos

Pilar Hereu, Josep M^a Arnau

Capítulo 6: ¿Es necesario que los ensayos clínicos sean tan complejos?

Gonzalo Calvo Rojas, Mohammed Ezzeldin Sharaf, Joaquín S. Peñataro

Capítulo 7: Cuestiones éticas y reguladoras de la finalización prematura de los ensayos clínicos

Emilio Vargas Castrillón, Ana Isabel Terleira Fernández, Antonio Gómez Outes

Capítulo 8: Aspectos metodológicos y éticos de los ensayos clínicos en conglomerados

Esther Prieto Martín de los Santos, Antonio Portolés Pérez

Capítulo 9: Nuevos diseños en investigación clínica

Caridad Pontes, José Ríos, Ferran Torres

Capítulo 10: Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética

Carmen Ayuso, José M^a Millán, Rafael Dal-Ré

Capítulo 11: La farmacogenética desde una perspectiva crítica

Teresa Cabaleiro, Dolores Ochoa, Francisco Abad Santos

Capítulo 12: Los resultados comunicados por los pacientes en los ensayos clínicos

Michael Herdman, Núria Fernández

Capítulo 13: Evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos: evidencia, cuantificación e incertidumbre

Andrew Maguire, Francisco J. de Abajo

Capítulo 14: Investigación comparativa de la efectividad

acceso usuarios:

HE OLVIDADO LA CONTRASEÑA
NUEVO USUARIO

+ más
+ bioética

la Fundació
en 3 minutos

el buscador
de bioética
www.bionethics.net

Hoy
desta-
camos

Antonio J. Carcas Sansuán

Capítulo 15: Iniciativa europea para la realización de ensayos clínicos académicos

Nuria Sanz, Jacques Demotes, Christine Kubiak

Capítulo 16: El papel de los biobancos en la investigación clínica

Sandra Zazo, Federico Rojo

Capítulo 17: El futuro de los ensayos clínicos con medicamentos

César Hernández García, Maríantonía Serrano Castro, Luis Arturo Pérez Bravo

Capítulo 18: La investigación clínica en países de renta baja

Xavier Carné, Esperança Sevene, Clara Menéndez

Capítulo 19: Proceso de revisión por expertos

Francesc Cardellach, Josep M. Ribera, Marta Pulido

Capítulo 20: La comunicación de los resultados: cuando la integridad se rompe

Capítulo 20.1: Autoría inapropiada en los artículos de investigación clínica

Rafael Dal-Ré

Capítulo 20.2: ¿Puede Vd. confiar en los resultados que se publican de los ensayos clínicos?

Rafael Dal-Ré

Capítulo 21: Publicación de separatas de artículos científicos para la industria farmacéutica

Rafael Dal-Ré

Capítulo 22: Los conflictos de intereses en el desarrollo de las guías de práctica clínica

Rafael Dal-Ré



Índice de autores

ABAD SANTOS, Francisco

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid.

ABAJO, Francisco J. de

- Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
- Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.

ARNAU, Josep María

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

AYUSO, Carmen

- Servicio de Genética, Instituto de Investigación Sanitaria. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid.
- CIBERER. Madrid.

CABALEIRO, Teresa

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid.

CALVO ROJAS, Gonzalo

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic. Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.
- Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología, Universidad de Barcelona.

CARCAS SANSUÁN, Antonio J.

- Servicio de Farmacología Clínica. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid.

CARDELLACH, Francesc

- Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona.
- Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

CARNÉ, Xavier

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic. Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.
- Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología y Microbiología, Universidad de Barcelona

CRUZ VILLALBA, Jordi

- Federación Española de Mucopolisacaridos y Síndromes Relacionados (MPS España). Barcelona.
- Formación e Investigación de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Madrid.

DAL-RÉ, Rafael

- Programa de Investigación Clínica. Fundación Pasqual Maragall. Barcelona.

DEMOTES, Jacques

- European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). París.
- Institute National de la Santé et la Recherche Medicale (INSERM). París.

EZZELDIN SHARAF, Mohammed

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínic. Institut d' Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

FERNÁNDEZ, Núria

- Departamento de Traducción y Ciencias del Lenguaje. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

GARCÍA PUIG, Juan

- Unidad Metabólico-Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid.

GÓMEZ-OUTES, Antonio

- División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

GRACIA, Diego

- Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad Complutense. Madrid.

HERDMAN, Michael

- Comité Ejecutivo EuroQol, Rotterdam.
- Insight Consulting & Research. Mataró.

HEREU, Pilar

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

HERNÁNDEZ GARCÍA, César

- Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

JOVELL, Albert J.

- Instituto Global de Política Sanitaria y Salud Pública. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Internacional de Cataluña. Sant Cugat del Vallés.
- Foro Español de Pacientes. Barcelona

KUBIAK, Christine

- European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). París.

LAMAS, Santiago

- Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma. Madrid.

MAGUIRE, Andrew

- OXON Epidemiology Ltd. Londres.
- Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares.

MENÉNDEZ, Clara

- Centre per a la Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB). Hospital Clínic. Barcelona.
- Facultad de Medicina. Universidad Eduardo Mondlane. Maputo.

MILLÁN, José M.^a

- Unidad de Genética, Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- CIBERER. Madrid

NAVARRO, María D

- Instituto Global de Política Sanitaria y Salud Pública. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Internacional de Cataluña. Sant Cugat del Vallés.
- Foro Español de Pacientes. Barcelona

OCHOA, Dolores

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP). Madrid

PEÑATARO, Joaquín S.

- Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

PÉREZ BRAVO, Luis Arturo

- Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

PONTES, Caridad

- Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Parc Taulí. Sabadell.
- Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Barcelona.

PORTOLÉS PÉREZ, Antonio

- Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic San Carlos, IdISSC. Madrid.
- Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

PRIETO MARTÍN DE LOS SANTOS, Esther

- UCICEC, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Clínic San Carlos. Madrid.

PULIDO, Marta

- Edición Médica. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Barcelona.

RIBA, Neus

- Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

RIBERA, Josep M.

- Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.
- Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Barcelona.

RÍOS, José

- Plataforma de Bioestadística y Gestión de Datos. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.
- Unidad de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Barcelona.

ROJO, Federico

- Biobanco. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

SANZ, Nuria

- European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN). París.
- Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

SERRANO CASTRO, Mariantonia

- Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

SEVENE, Esperança

- Facultad de Medicina. Universidad Eduardo Mondlane. Maputo.
- Centro de Investigación en Salud de Manhica (CISM). Manhica.

TERLEIRA FERNÁNDEZ, Ana Isabel

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

TORRES, Ferran

- Plataforma de Bioestadística y Gestión de Datos. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.
- Unidad de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Barcelona.

TORRES JIMÉNEZ, Rosa

- Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid.

VARGAS CASTRILLÓN, Emilio

- Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

VELASCO GARCÍA, Carolina

- Unidad Metabólico-Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid.

ZAZO, Sandra

- Biobanco. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Presentación

VICTORIA CAMPS

Cualquier persona mínimamente iniciada en la bioética sabe que el origen de la misma tuvo mucho que ver con la necesidad ineludible de controlar lo que se estaba haciendo en el ámbito de la investigación biomédica y, en concreto, en el de los ensayos clínicos. No fueron solo los experimentos atroces llevados a cabo en los campos de concentración nazi, el conocimiento de los cuales provocó la aprobación del Código de Nüremberg. Otras investigaciones con seres humanos se habían ido produciendo en condiciones claramente inmorales, lo que empujó a la Asociación Médica Mundial a redactar la Declaración de Helsinki y, poco después, a la publicación del Informe Belmont, a instancias de la «Comisión nacional para la protección de sujetos humanos

en la investigación biomédica y de la conducta» de Estados Unidos. Este documento fundacional de la bioética es, desde entonces, el marco de principios desde los que se analiza y juzga el comportamiento ético de quienes son los agentes de la investigación clínica.

El ámbito de los ensayos clínicos es uno de los más regulados y vigilados dentro del más amplio espectro de la investigación biomédica. El imperativo de preservar la integridad y dignidad de los sujetos sometidos a experimentación, así como el deber establecido formalmente por el Informe Belmont de reconocer en cualquier caso la autonomía de tales sujetos, han sido puntualmente recogidos por la legislación nacional y supranacional. Los comités de ensayos clínicos se han erigido como

los primeros Comités de Ética establecidos para supervisar y controlar el ajuste a la ley y a los principios éticos de los protocolos de investigación clínica. Tal amparo regulador sugiere, no obstante, una de las preguntas habituales cuando el derecho y la ética intervienen en un mismo cometido, a saber: si los ensayos clínicos están ya sometidos a una normativa rigurosa, ¿qué papel le corresponde al tribunal de la ética en el enjuiciamiento de los mismos?

Como filósofa, mi saber práctico sobre la investigación clínica es un tanto superficial y, desde luego, externo a la investigación misma. Se nutre en realidad de mi participación continuada como miembro —el miembro lego— de más de un Comité de Ética de la Investigación durante bastantes años. Por lo general, a ese miembro lego se le ha venido asignando la función de analizar y valorar la preservación del principio de autonomía del sujeto que participa en el ensayo, a través de las páginas de lo que ha venido en llamarse «consentimiento informado». Dado que el consentimiento prescriptivo del sujeto integrado en un ensayo precisa de una información correcta, completa, adecuada, comprensible y, en definitiva, sensata, teniendo en cuenta las condiciones de vulnerabilidad e ignorancia en que se encuentran dichos sujetos, es imperativo que esa información sea concienzudamente controlada. Las personas legas en materia de investigación clínica, que forman parte de los Comités, toman a su cargo el cometido de ponerse en el lugar del sujeto de experimentación para determinar si la información recibida es suficiente, respe-

tuosa y cumple todos los requisitos del caso. Por supuesto, reducir la función de la ética a la evaluación de la hoja de consentimiento informado es simplificar en exceso la misión del juicio ético en los muchos problemas que plantean los ensayos clínicos. Un error en el que afortunadamente no caen los directores del texto *Luces y sombras de la investigación clínica*. Entre las «sombras» de la investigación, es decir, las ocasiones que ofrecen al investigador el peligro de inhibirse de obligaciones éticas, se cuentan muchos temas que, en estos momentos, plantean preguntas inquietantes no siempre bien resueltas por la legislación existente y, en ocasiones, ni siquiera consideradas por ella. Una de las explicaciones, que no justificaciones, de tal omisión se encuentra quizá en el hecho de que el deber ineludible de respetar la autonomía del sujeto y tenerle informado del ensayo en cuestión así como de los riesgos y beneficios que puede implicar, ha llevado a poner el foco en la información (un tema, por lo demás, solo parcialmente bien resuelto) y a obviar otras cuestiones de no menor importancia. Por ejemplo: qué pueden y deben esperar los participantes en los ensayos clínicos; cómo gestionar bien la recogida de muestras genéticas y de los biobancos que las coleccionan; cómo comunicar con probidad los resultados de los ensayos; o la gran cuestión siempre aplazada de cómo establecer una equidad no ya nacional, sino internacional, en la investigación clínica cuando esta tiene lugar en países con renta baja.

Para decirlo de una forma sucinta y rápida, diría que la ética se echa de me-

nos en dos momentos de la actividad profesional, en este caso, la actividad investigadora. El primer momento se produce al constatar que los derechos de las personas no se están respetando (lo que ocurrió con el caso Tuskegee, que motivó el Informe Belmont), por lo que es preciso un marco legislativo que fuerce a tomarlos en consideración. La Declaración de Helsinki y el Informe Belmont responden a ese vacío: son documentos éticamente informados, como lo es la regulación que ha ido derivando de ellos. Pero legislar, y aun legislar correctamente, no basta para que el comportamiento sea moralmente irreprochable. El segundo momento es aquel en el que actúa la ética del investigador (y del promotor de la investigación) cuyo deber es ajustarse a la norma y cumplirla lo mejor posible o, cuando el caso lo requiera, procurar que la norma mejore. Ninguna norma tiene una aplicación automática. Mucho menos cuando la normativa tiene que ver con el tratamiento de personas que están enfermas y sufren. Saber informarles de lo que se va a hacer con ellas, explicarles bien a qué se exponen, tratarlas adecuadamente, asumir la responsabilidad de todo el proceso, discernir posibles conflictos de intereses, en suma, actuar profesionalmente, es un deber que le corresponde a cada cual y que —hay que repetirlo— no se sigue automáticamente de la existencia de una normativa.

El punto de vista ético rehúye, por definición, la autocomplacencia. Siempre habrá en la agencia humana algo susceptible de ser mejorado, pues los ideales de beneficencia, autonomía y justicia —los principios de la bioéti-

ca— nunca llegarán a realizarse del todo. De ahí la necesidad de no dejar de plantear ninguno de los problemas que impiden ir avanzando hacia un mundo menos distante de esas grandes palabras que configuran los derechos humanos o los principios éticos fundamentales. Una obligación que no compete solo a los gobiernos, que han de fijar el marco normativo en el que se desenvuelvan las actividades profesionales, sino a cada ciudadano en el ejercicio de su profesión. A todos compete de algún modo la difícil tarea de mantener el equilibrio entre el conjunto de valores o de derechos que hemos ido reconociendo como fundamentales y procurar que estos no sucumban ante el peso de los intereses particulares. Regresando al tema de la investigación clínica, no cabe duda que la libertad del investigador —la libertad científica— es hoy un valor fundamental, constitucionalmente recogido. Pero la investigación no es un fin en sí mismo, sino un valor a preservar solo en la medida en que está al servicio de la dignidad humana. Dado que, además de la libertad del profesional, existen unos derechos de los individuos sujetos a experimentación clínica, y existe además un derecho universal a la protección de la salud, es necesario que todos estos derechos puedan convivir en armonía de tal forma que el afán investigador y los intereses legítimos —públicos y privados— de la industria sanitaria se combinen adecuadamente con los intereses generales del sistema sanitario tan vilipendiado en estos tiempos críticos.

Son precisamente las circunstancias de crisis actuales las que han puesto

más de manifiesto la necesidad de que el juicio ético sea un ingrediente básico de la excelencia profesional. Un ingrediente sin duda poco cuantificable o reductible a unos indicadores precisos, lo que hace más difícil exigir su cumplimiento. Pero es que la ética consiste sobre todo en autoexigencia, la exigencia de cada cual sobre sí mismo con vistas a un modelo de persona que hay que ir configurando. Nos hemos cansado de repetir que no todo lo que no está prohibido está moralmente permitido. Cuántas veces se observa, en los Comités de Ética de la Investigación, que un determinado ensayo clínico no tiene más interés ni relevancia que el de poner un producto más en el mercado. Qué difícil ha sido hasta ahora conseguir que todos los resultados negativos de las investi-

gaciones salgan a la luz pública. Cuánto cuesta que se investiguen las enfermedades que solo padecen los habitantes de países pobres, o las enfermedades llamadas «raras».

El libro que me cabe el honor de presentar en estas líneas aborda algunas de las sombras de la investigación clínica, sin menospreciar las luces que sin duda la guían y que tienen el laudable fin de ayudarnos a vivir mejor y a padecer menos. La calidad de las colaboraciones en el libro y el interés del contenido, han hecho que la Fundación Víctor Grifols i Lucas apoye esta publicación que es una aportación más al desarrollo de la ética médica en el que hemos estado trabajando todos estos años.

Introducción

RAFAEL DAL-RE, XAVIER CARNÉ Y DIEGO GRACIA

Asegurar una adecuada nutrición, vivienda, educación e información a todos los ciudadanos, así como una fiable comunicación entre ellos que les permita el desarrollo de su propio proyecto vital, son los objetivos a alcanzar en toda sociedad moderna. Sin embargo, no es arriesgado afirmar que la salud —mantenerla y recuperarla, cuando se ha perdido—, constituye la primera preocupación de cualquier ser humano. Y esto ha debido ser así desde siempre.

La investigación clínica, entendida como la búsqueda de soluciones para los problemas que acechan a la salud es, por su objetivo, una de las actividades de mayor trascendencia para el ser humano —tanto a nivel individual como colectivo. Su razón de ser es evaluar cuáles son las intervenciones más adecuadas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades que

acontecen en las personas en diferentes circunstancias.

La investigación clínica es una disciplina de reciente creación. Se puede argumentar que, tal y como la concebimos hoy, surgió después de concluida la Segunda Guerra Mundial. El desarrollo de su metodología ha crecido de la mano, en muchos aspectos, del desarrollo de nuevos medicamentos. Su evolución se ha dirigido hacia formas cada vez más sofisticadas y complejas en el diseño y la realización de los estudios, los ensayos clínicos. Estos han influido decisivamente en cómo se llevan a cabo actualmente los estudios de evaluación clínica en disciplinas tan dispares como la nutrición, la psicoterapia o la radioterapia.

Todo ello ha generado la aparición de «expertos» en metodología, en un extremo, y de «expertos» en la denominada «ciencia reguladora», en el otro.

Mencionamos este último extremo de la vida de un ensayo clínico con medicamentos, para hacer hincapié en que no son solo los aspectos científicos y éticos los que hay que considerar, sino también las normativas y regulaciones aplicables que, tanto a nivel nacional como supranacional, han ido marcando el camino de la investigación clínica del que nos hemos dotado.

Hace décadas que el ensayo clínico dejó de ser una actividad que se podía hacer en privado. Hoy en día, el profesional sanitario que quiera llevar a cabo un ensayo clínico deberá contar con la ayuda de muchas personas e instituciones y, a su vez, deberá rendir cuentas, no solo ante el promotor del estudio, sino también ante la sociedad (a través del Comité de Ética de la Investigación que la representa), o bien, sin intermediarios, ante cualquier ciudadano interesado en el tema, mediante el registro público de su estudio.

Una disciplina a través de la cual se obtendrán resultados del máximo interés para la sociedad está sujeta a los intereses de muchos agentes, quienes no necesariamente buscan siempre el mismo fin. Por ello, y por su relevancia social, es una actividad fuertemente regulada. La investigación clínica es una disciplina en la que hay que defender los derechos de los participantes y asegurar el correcto análisis y comunicación de los resultados obtenidos. En el caso de los medicamentos, cuando el informe final del ensayo acaba en poder de las agencias de regulación o, tras su publicación, en manos del profesional sanitario, es entonces cuando adquiere su verdadero valor: la even-

tual comercialización y prescripción del medicamento. Lo mismo ocurre en otros campos, tras la publicación de los resultados de intervenciones en nutrición o en salud mental, por ejemplo. En todo este proceso es fundamental plantearse el cómo y el por qué se realizan los ensayos clínicos y qué hacen los agentes que intervienen en ellos. Y es de todo esto de lo que este libro se ocupa.

Son decenas las revistas científicas que dedican parte o la totalidad de sus páginas a publicar los resultados de ensayos clínicos y los múltiples aspectos relacionados con ellos (v.gr., ética, metodología, regulación). Y ello no solo ocurre en las revistas de medicina general o de cualquier especialidad, sino también en revistas de las ciencias sociales. Mantenerse al día de los múltiples cambios —que a veces se producen a velocidad de vértigo— en todos los aspectos de la investigación clínica es una tarea ingente, al alcance de muy pocos. Nosotros, con el libro que el lector tiene en sus manos, nos hemos propuesto cubrir un hueco que, en la actualidad, presenta la literatura de esta disciplina en lengua castellana. Dirigido a lectores que ya han tenido contacto con la investigación clínica, aunque sea de manera poco intensa, pretendemos que con este libro puedan informarse y reflexionar sobre algunos de los aspectos más importantes y actuales de esta disciplina. Somos conscientes de que, en un mundo tan cambiante como el de los ensayos clínicos, algunos capítulos puedan quedar algo obsoletos en el transcurso de pocos años. Esto no ocurrirá, sin em-

bargo, con otros que abordan aspectos menos perecederos. Si bien el texto está muy orientado hacia los ensayos clínicos con medicamentos, el lector podrá aplicar mucho de lo que lea en la investigación clínica de otro tipo de intervenciones. Los múltiples aspectos éticos de cada tema tratado son el hilo conductor que une la totalidad de la obra.

El propio título del libro orienta al lector acerca de que en sus páginas encontrará no solo lo referente a lo mucho que de positivo (las luces) tiene la investigación clínica, cómo se realiza, qué problemas encuentra y qué soluciones se plantean, sino también algunos aspectos negativos que la comunidad científica ha sido, hasta la fecha, incapaz de impedir que se produzcan. El lector podrá encontrar desde reflexiones muy personales realizadas desde la perspectiva de los tres agentes clave de todo ensayo clínico (paciente, investigador y Comité de Ética de la Investigación), hasta planteamientos innovadores referentes a temas tales como el diseño de los ensayos, cómo se puede reducir su complejidad, cómo se debe analizar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos o los resultados comunicados por los propios participantes. También encontrará revisiones extensas, pero muy enfocadas, de temas que están, en mayor o en menor medida, revolucionando la investigación clínica, como pueden ser: el papel que deben representar los biobancos; qué hacer con los hallazgos inesperados que aparecen en una investigación genética; qué debemos tener en cuenta cuando nos planteamos un en-

sayo en conglomerados, o cómo deben plantearse los estudios de efectividad comparada, llamados a cambiar el statu quo de la traslación de los resultados de los estudios a la práctica clínica. Hemos querido también dedicar sendos capítulos a dos aspectos de indudable interés para cualquier profesional sanitario: qué aspectos éticos hay que cuidar cuando se pretende realizar una investigación en países de renta baja, y la propuesta europea para facilitar que los poderes públicos puedan llevar a cabo ensayos clínicos al margen de las industrias sanitarias.

En el apartado de sombras, hemos querido agrupar en tres capítulos unos temas relevantes de los que no hemos encontrado equivalente en libro editado en español alguno. Son temas que cada vez abordan con más frecuencia las revistas médicas y científicas de primer orden, y que muestran aspectos que generan preocupación e incluso vergüenza a cualquier investigador clínico.

En todos los capítulos se observa la impronta personal de los autores, quienes, además, en muchos casos se manifiestan explícitamente comprometidos con las soluciones propuestas a los problemas planteados.

Quisiéramos desde aquí agradecer a todos los autores su colaboración desinteresada, y a Vinyet Castro-Gil de Editorial Triacastela que, con su amplia experiencia en la edición de libros de medicina y humanidades médicas, ha hecho que la edición de este libro haya sido un ejercicio sencillo y estimulante. Debemos hacer una especial mención de agradecimiento para la Fundación Grifols i Lucas, que desde 1998, lleva

divulgando gratuitamente libros y documentos de bioética (entre otras actividades), y sin cuya ayuda económica este libro no habría podido ser editado. Esperamos que los lectores puedan disfrutar de un libro orientado a cubrir la curiosidad que, sobre unos temas muy

concretos de la investigación clínica, cualquier profesional sanitario de habla hispana pueda tener.

Barcelona y Madrid

30 de julio de 2013

1

La integridad científica como fundamento esencial de la investigación clínica

Fundamentos éticos y aspectos prácticos

SANTIAGO LAMAS
CARMEN AYUSO

SUMARIO

1. Introducción	26
2. Integridad en el quehacer científico y en la investigación clínica	26
3. Conceptos y aproximaciones de filosofía moral directamente aplicables a la integridad científica	26
3.1. Ética teleológica o consecuencialista: utilitarismo	26
3.2. Ética deontológica o de principios: el imperativo categórico	27
4. El entorno investigador y su impacto sobre la integridad científica	27
5. Aspectos directamente relacionados con la integridad científica que afectan a la realidad cotidiana de la investigación	28
5.1. Supervisión o guía	28
5.2. Registro y mantenimiento de los resultados y datos obtenidos	29
5.3. Autoría y revisión por expertos	29
5.4. Investigación en seres humanos. Investigación clínica y estudios genéticos	30
5.5. Conflicto de intereses	32
5.6. Propiedad intelectual. Publicación, autoría, registro en el caso de ensayos clínicos.	33
6. Cómo promover una cultura de integridad científica	34
7. Conclusión	36
Referencias	37

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La integridad científica alude al correcto procedimiento de la práctica de la ciencia, y connota honestidad, transparencia, justicia y responsabilidad. Por tanto transmite las ideas de totalidad y consistencia morales.
2. Las dos aproximaciones éticas preponderantes son la ética teleológica o consecuencialista, es decir, el utilitarismo, y la ética deontológica o de principios y el imperativo categórico.
3. La adaptación de la integridad científica a la investigación requiere un modelo de sistemas abiertos que incluye el entorno externo de la investigación, la organización interna en centros (sanitarios) y otras estructuras administrativas, los individuos que forman parte de dichas estructuras y las influencias recíprocas entre todos estos elementos.
4. Algunos de los núcleos conceptuales y retos principales de la integridad científica son la supervisión o guía (figura del mentor), el registro y mantenimiento de los resultados y datos obtenidos, y la autoría y revisión por expertos.
5. En el contexto de la investigación con seres humanos, el requisito del consentimiento informado del paciente para participar en el estudio contribuye a una adecuada racionalización de los estudios clínicos, pero no pone fin a contradicciones o dificultades que pueden generar conductas incompatibles con la integridad científica.
6. El conflicto de intereses puede ser de naturaleza económica, científica, académica, institucional, familiar o empresarial.
7. La divulgación obligada de cualquier relación con la industria farmacéutica o empresa privada en general es uno de los mecanismos para abordar los conflictos de intereses en la investigación clínica.

1. INTRODUCCIÓN

La ciencia surge de la observación, recolección e interpretación de datos del mundo exterior. La integridad científica alude al correcto procedimiento de cada uno de estos pasos y, como en el caso de la integridad personal, connota honestidad, transparencia, justicia y responsabilidad. Por tanto transmite las ideas de totalidad y consistencia morales.

Idealmente la ciencia debe limitarse en su práctica a las personas íntegras pero, por estar los científicos constituidos de la misma materia que el resto de su especie, no se sustraen a comportamientos carentes de integridad durante el ejercicio de su profesión. Por tanto, los comportamientos morales ante la actividad científica y la personal pueden, aunque no deben, estar disociados y en este contexto esta reflexión se sitúa más en el plano de la solidez moral que en el de la globalidad.

2. INTEGRIDAD EN EL QUEHACER CIENTÍFICO Y EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dentro de la actividad científica existen un conjunto de prácticas virtuosas directamente relacionadas con la misma y que, específicamente, en el ámbito de la investigación clínica se recogen en la tabla 1. Posteriormente y en otros capítulos se comentarán aspectos específicos relacionados con estas prácticas y que son susceptibles de crear conflictos y tensiones en cada una de ellas.

3. CONCEPTOS Y APROXIMACIONES DE FILOSOFÍA MORAL DIRECTAMENTE APLICABLES A LA INTEGRIDAD CIENTÍFICA

3.1. *Ética teleológica o consecuencialista: utilitarismo*

Esta corriente de pensamiento, originalmente articulada por Jeremy Bentham en el siglo XVIII, sostiene que para decidir sobre la moralidad de un acto hay que te-

Tabla 1. Prácticas que definen la integridad científica y que deben ser consideradas en el ámbito de la investigación clínica

- Honestidad intelectual en la propuesta (ensayo clínico, protocolo o proyecto), desarrollo y comunicación de la investigación.
- Precisión en la representación escrita u oral de las contribuciones o propuestas científicas.
- Imparcialidad en el proceso de revisión por expertos.
- Espíritu colaborativo de interacción científica y predisposición a compartir recursos.
- Transparencia en los conflictos de intereses reales o potenciales.
- Protección a los sujetos experimentales (en este caso humanos).
- Adhesión de los equipos de investigación a códigos éticos de conducta y a las guías de buenas prácticas.
- Dirección y supervisión rigurosas y dedicadas.

ner en cuenta el conjunto de consecuencias positivas y negativas de dicho acto. Si el balance es positivo y maximiza el beneficio para el mayor número posible de personas, el acto puede considerarse moral. Esta aproximación utiliza el placer y el dolor como árbitros indiscutibles de las opciones morales y aparentemente prioriza el concepto de felicidad máxima en una comunidad. A lo largo del tiempo han surgido diversas matizaciones y objeciones a estas ideas,¹ basadas en el concepto de que una supremacía de la utilidad de un acto genera el desprecio por los derechos individuales, conllevando consecuencias graves para los comportamientos globales de una sociedad y contradicciones difíciles de salvar.

Es importante señalar que muchos actos de nuestra vida y muchos comportamientos sociales están impregnados de esta visión, aunque no siempre tengan en cuenta el interés general que propone Bentham, sino directamente el personal.

3.2. *Ética deontológica o de principios: el imperativo categórico*²

La otra gran corriente de pensamiento moral está imbuida del pensamiento de Kant y, de acuerdo con el mismo, la moralidad de un acto no debe relacionarse nunca con sus consecuencias ni su utilidad, ya que ello promovería cambios en nuestra posición moral dependiendo de las circunstancias. Como reacción a este relativismo surge el concepto de «imperativo categórico» según el cual siempre debemos actuar por normas *universalizables* y extensibles a todos. Ello implica que cada individuo debe ser concebido no únicamente como un medio sino

también como un fin. Además conecta la idea de moralidad con la de libertad y respeto a los derechos individuales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la propuesta kantiana es más compleja porque la libertad no es solo la posibilidad de elegir entre diferentes opciones, sino también la de elegir la opción adecuada por su valor intrínseco, y no por los efectos útiles que conlleva. Esta opción solo es identificable a través de la razón práctica y el imperativo categórico, en contraste con una razón instrumental y un imperativo hipotético. Es evidente que este pensamiento permea una gran parte de nuestra cultura religiosa y laica, y es evidente también que existen detractores y críticos del mismo que no es el momento de analizar.

No hay que olvidar finalmente otra corriente de pensamiento en filosofía moral, el libertarismo o liberalismo libertario.³ De acuerdo con ella todo acto individual es permisible si no infringe directamente la libertad de otros, de modo que las leyes paternalistas, la legislación sobre virtudes sociales o la redistribución de recursos entrarían en flagrante contradicción con esta teoría. En el quehacer científico esta visión también tiene claros partidarios, y merece la pena preguntarse si es compatible con la integridad científica de acuerdo a las definiciones antes dadas.

4. EL ENTORNO INVESTIGADOR Y SU IMPACTO SOBRE LA INTEGRIDAD CIENTÍFICA

Para comprender las complejas interrelaciones entre la investigación científica y su entorno se suele recurrir al *mode-*

lo de sistemas abiertos.⁴ Este modelo incluye: el entorno externo a la investigación; la organización interna de la investigación en centros, facultades, departamentos, centros sanitarios y otras estructuras administrativas; los individuos que forman parte de dichas estructuras, y las influencias recíprocas entre todos estos elementos. El modelo conlleva una dinámica interna bien definida, de modo que existe retroalimentación entre resultados finales y re-definición de políticas y asignación de recursos, y el éxito final depende de la capacidad de adaptación de las instituciones a las circunstancias cambiantes de su entorno.

Aspectos clave dentro de la actividad científica son la financiación y los recursos humanos. Dentro de la financiación es importante identificar el modelo que impera en un determinado entorno, y esencial conocer los mecanismos de distribución de fondos dentro de cada institución. En la investigación biomédica que nos toca más de cerca, el modelo imperante, heredado de la cultura anglosajona, es el del grupo orquestado alrededor de un investigador principal que supuestamente rinde cuentas finales ante la agencia financiadora. En el campo concreto de la investigación clínica la financiación recae en el promotor, sea este una compañía farmacéutica o un promotor académico. Es evidente que en entornos competitivos, como es el caso de la investigación biomédica, el riesgo de incurrir en conductas poco apropiadas es mayor. Por ello, fomentar un alto grado de integridad científica supone un reto adicional para cualquier institución enmarcada en este ámbito y que valore adecuadamente este aspecto. En el caso concreto de la inves-

tigación clínica y biomédica en general, la presión por publicar, y además por hacerlo en determinado tipo de revistas con mayor visibilidad, es el elemento que genera mayores tensiones en los individuos y en las instituciones. Un mayor éxito en la publicación determina financiaciones futuras y mayor dotación de recursos humanos. Esta tensión es perceptible en todos los niveles de competitividad y es el origen de no pocas conductas inapropiadas y, en el mejor de los casos, de apostasías de artículos publicados en las revistas pertinentes (véase capítulo 20.2).

Todas estas pinceladas forman parte de un conjunto altamente complejo de interrelaciones en el que otros aspectos tales como la política científica global e interna de cada institución, las responsabilidades de los órganos de dirección, los mecanismos de toma de decisión, las estrategias propias de cada institución y el clima ético-social imperante determinan el enorme impacto que el entorno ejerce sobre la actividad investigadora y, por ende, sobre la integridad científica. Cabe decir que incluso las sociedades más avanzadas tienen mal resuelto el análisis de este impacto, y que no existen aproximaciones al mismo genéricamente instauradas de manera transnacional.

5. ASPECTOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LA INTEGRIDAD CIENTÍFICA QUE AFECTAN A LA REALIDAD COTIDIANA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1. *Supervisión o guía*⁵

Este concepto, el de mentor (tomado del consejero de Telémaco en la *Odisea*), implica el tutelaje de todas aquellas per-

sonas que se inician en la investigación, pero con frecuencia implica relaciones perdurables en el tiempo, a veces toda la vida. Por ello las relaciones entre mentor y tutelado no son las mismas siempre, y evidentemente tienen más trascendencia durante las etapas iniciales de la carrera científica. La trascendencia de este periodo es grande, ya que el estar expuesto a un mentor que transmita conductas éticas y preocupación por la integridad científica, marcará definitivamente al investigador novel. Es evidente que en este caso una aplicación de la ética kantiana es más próxima a nuestro sentir ético intuitivo, de modo que la formación del joven investigador no debe tratarse únicamente como un medio, es decir como mano de obra para la realización de tareas experimentales más o menos arduas, sino como un fin en sí mismo. Aspectos importantes como el tamaño de los grupos o de los servicios médicos en la investigación clínica, y las responsabilidades administrativas o de otro tipo del mentor pueden condicionar de modo significativo la relación entre este y el tutelado y, en consecuencia, la supervisión cuidadosa y el escrutinio riguroso de los resultados de la investigación.

5.2. *Registro y mantenimiento de los resultados y datos obtenidos*⁶

Este aspecto, con frecuencia poco cuidado, es absolutamente esencial en la investigación del día a día de cualquier de cualquier laboratorio experimental, afecta a la investigación preclínica y está cuidadosamente regulado en lo que a investigación clínica se refiere. El aprendizaje del empleo de una correcta estructu-

ra y orden a la hora de registrar los datos es generalmente autodidacta y aleatorio, y no suele formar parte de los programas formales de formación de un investigador. Sin embargo, la trascendencia de este aprendizaje es enorme ya que muchos casos en los que se cuestiona la validez de los resultados publicados, solo tienen resolución tras un análisis detallado de los experimentos y datos crudos debidamente fechados, anotados e interpretados. Por tanto, las implicaciones legales del registro correcto o incorrecto de los datos experimentales sobre la veracidad de los resultados o la propiedad intelectual son enormes. La necesidad de mantener y custodiar los cuadernos de laboratorio no se subraya suficientemente en la mayoría de los laboratorios. Existen varios modos de hacerlo correctamente y no nos podemos detener en ello. El futuro pasa probablemente por los cuadernos electrónicos virtuales y digitales, aunque su implantación está lejos de ser generalizada.

5.3. *Autoría y revisión por expertos*⁷

Este aspecto es uno de los más susceptibles de generar conflictos y conductas inapropiadas, en el sentido de que no siempre hay acuerdo para definir los criterios que implican ser autor de un trabajo científico, ni el orden en que los autores y coautores deben aparecer. En la investigación biomédica es prevalente el concepto de que sea primer autor el que haya realizado la mayor parte de los experimentos, y el último el autor *senior* que suele coincidir con el director del proyecto o investigador principal. Dada la creciente naturaleza colaborati-

va de la investigación experimental, los artículos tienen cada vez más autores, y delimitar sus contribuciones y su grado de importancia es cada vez más difícil. Dentro del contexto de la presión por publicar antes señalado, cobra especial valor la necesidad de ser el primero o el último autor dependiendo del estadio de la carrera profesional ya que ello condiciona crédito, oportunidades laborales, promociones y garantía de financiación. Por ello, establecer el orden justo de los autores y coautores, así como las responsabilidades de los mismos, constituye un reto frecuente y no siempre bien resuelto. Ello cobra trascendencia especial en los casos en los que se demuestran resultados o actitudes fraudulentas que implican solamente a uno o algunos investigadores pero que obligan a la retirada del artículo firmado por todos los autores, algunos de los cuales no son responsables del fraude en cuestión.

La aceptación o el rechazo de un artículo por el conjunto mayoritario de revistas se basa en el proceso de revisión por expertos, y de nuevo este aspecto es, además de uno de los más complejos y espinosos, alimento frecuente de conductas inapropiadas por parte tanto de revisores como de revisados (véase capítulo 19). Aunque la intuición nos diga que la imparcialidad es requisito indispensable para evaluar un artículo científico, con asiduidad se detectan casos de revisores que son competidores directos del revisado y no lo comunican al director de la revista, que retrasan deliberadamente la emisión de un juicio razonado o que, simplemente, rechazan un trabajo con argumentación débil o nula. Ello genera actitudes con frecuencia negativas en los

revisados que generan un ruido innecesario y perjudicial para todo el proceso. Las actitudes editoriales no siempre ayudan y dada la presión antes comentada, especialmente notoria en las revistas con gran visibilidad, el proceso de revisión por expertos queda cercenado desde sus comienzos y, a menudo, sin una explicación aparentemente satisfactoria desde el punto de vista científico.

5.4. *Investigación en seres humanos.⁸* *Investigación clínica y estudios genéticos*

A raíz del proceso de Nüremberg se establecieron leyes aceptadas por una gran mayoría de países sobre los límites de la investigación en seres humanos sin consentimiento previo. Hoy día, en los ensayos clínicos y en los proyectos de investigación, es moneda común el requisito del consentimiento del paciente para participar en el estudio tras una adecuada información. Aunque este requisito contribuye a una adecuada racionalización de los estudios clínicos no pone fin a las contradicciones o dificultades que pueden generar conductas incompatibles con la integridad científica. Estas devienen de una posible relación médico-enfermo mal entendida, de la transacción crematística habilitada por las compañías farmacéuticas y, cómo no, de la trascendencia de un hallazgo clínico o terapéutico y la presión por o la necesidad de publicarlo. En los últimos años el debate se ha extendido y es especialmente candente en áreas como la investigación en células madre, adultas o embrionarias. Es un debate que provoca posicionamientos éticos y sociales

con frecuencia irreconciliables y, sin duda, no resuelto. Todo ello devuelve de nuevo al primer plano la necesidad de una cultura y educación sobre integridad científica, tan necesaria en su implantación y desarrollo como la propia educación científica de nuestra sociedad.

Los aspectos específicos que afectan a la investigación clínica serán desarrollados en detalle a lo largo de los próximos capítulos por lo que aquí no se hace mención expresa a cada uno de los elementos que abarca la integridad científica en ese ámbito.

Otra área que provoca mucho debate son los estudios genéticos. Aunque el conocimiento y estudio del genoma humano tiene usos no sanitarios, como los estudios antropológicos,⁹ evolutivos,¹⁰ o forenses¹¹, su aplicación biomédica es, probablemente, la de mayor impacto social y económico. Durante el desarrollo del Proyecto Genoma Humano se anticiparon numerosos beneficios para la medicina, como el mejor conocimiento de las bases etiopatogénicas de las enfermedades, la detección precoz de factores de predisposición, y las aplicaciones diagnósticas. Y se está próximo a conseguir otros, como el diseño y sistemas de control de fármacos, los tratamientos personalizados o la terapia génica. Estos avances han despertado numerosas y, a veces infundadas, expectativas incrementadas por los medios de comunicación, y, paralelamente, han creado inquietudes éticas y legales por las consecuencias imprevistas o indeseadas para las personas.

Los estudios genéticos tienen unas características peculiares: los datos obtenidos son permanentes (excepto

mutaciones somáticas), pueden afectar a otras personas (familiares o no), y pueden servir para predecir una enfermedad. Por tanto, los datos obtenidos deben ser objeto de protección especial, con atención particular a la confidencialidad, la no discriminación y el respeto a la dignidad de las personas y derechos individuales. Entre otras consideraciones deben seguirse las recomendaciones éticas del Consejo de Europa,¹² así como la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica),¹³ que exige para la realización de pruebas genéticas, tanto de diagnóstico como de investigación, la recogida del consentimiento informado expreso y escrito y el acompañamiento de Consejo Genético, de modo particular para los estudios predictivos y especialmente para los análisis en menores o incapaces. Esta información debe realizarse en el contexto del Consejo Genético,¹⁴ como señala la Ley de Investigación Biomédica¹³ y el Consejo de Europa.¹² Es preciso hacer una ponderación de los beneficios y riesgos que aquellos tienen, tanto para las personas que son objeto de los mismos, como para la sociedad en su conjunto, tratando de establecer el equilibrio adecuado de modo que no se vulneren los derechos individuales de justicia, no maleficencia, autonomía de las personas y beneficencia, manteniendo al mismo tiempo el objetivo general del bien común, en el caso de la investigación, o para terceros en el caso de estudios familiares.

Otro requerimiento ético imprescindible es el de la calidad de los estudios genéticos. Un estudio genético de mala calidad puede conllevar actuaciones

profesionales erróneas y tener graves consecuencias en el orden personal y moral. En consecuencia, constituye una responsabilidad ética asegurar que los procedimientos, los laboratorios y los profesionales implicados en las pruebas genéticas cumplen los estándares de calidad requeridos para asegurar su validez analítica y clínica, así como su utilidad clínica.¹⁵ Por último, es muy aconsejable seguir las recomendaciones^{16,17} de las sociedades científicas¹⁸ y contar con la aprobación de los Comités de Ética asistenciales y de la investigación.

5.5. *Conflicto de intereses*¹⁹

Es tan amplia y variada la acepción de este concepto que es imposible pormenorizar todos y cada uno de los escenarios donde puede surgir. Baste decir que el conflicto de intereses puede ser de naturaleza económica, científica (antes esbozado), académica, institucional, familiar o empresarial. El de naturaleza económica es uno de los más frecuentes e implica, en último término, la remuneración y el beneficio de un investigador o de su institución a través de contratos con terceros por la realización de actividades o servicios financiados por fuentes públicas o privadas y concebidos para el bien público. El de naturaleza académica implica la posible obtención de un privilegio que permita el progreso de la carrera profesional de un investigador o sus allegados y en el que este o estos últimos formen parte del proceso de toma de decisiones. Este conflicto solo se daría cuando el objetivo académico perseguido puede sesgar el desarrollo de la investigación que se esté

llevando a cabo. A su vez el conflicto de intereses debe distinguirse del conflicto de dedicación o del de conciencia.

Como es fácil intuir, es en este aspecto donde la integridad científica se ve cuestionada con mayor frecuencia y donde, a pesar de los diferentes mecanismos habilitados para identificar de antemano su existencia, se producen constantes violaciones flagrantes de los principios de integridad señalados en el comienzo de este capítulo. Un aspecto interesante sobre el que merece la pena reflexionar es la posición encontrada entre la cultura científica tradicional del investigador básico, según la cual en última instancia la ciencia debe ser abierta y transparente y dirigida al bien común, y la presión cada vez mayor por parte de sociedad y gobiernos para que los científicos obtengan productos con valor mercantil que impliquen en última instancia una ventaja económica para un país en concreto. Ambas visiones chocan sobre todo a la hora de tratar los resultados científicos, ya que si para unos su disseminación debe ser totalmente inmediata y sin restricción alguna, para otros debe ser protegida y confidencial con el fin de evitar su explotación por partes ajenas a su desarrollo inicial. Aquí de nuevo es necesario introducir elementos que promuevan la educación de los científicos y de la sociedad en general, porque estas pulsiones encontradas sin análisis de sus consecuencias pueden contribuir a empobrecer la creatividad o a limitar el entusiasmo de la inversión privada en la actividad científica.

La investigación clínica, y en concreto el desarrollo de ensayos clínicos, presenta peculiaridades con respecto al conflicto de intereses,²⁰ ya que la vin-

culación contractual, o la remuneración bajo cualquiera de sus formas de investigadores clínicos por parte de compañías farmacéuticas está en el centro del conflicto. Se ha reflexionado y escrito mucho al respecto, y en este sentido se recomienda la lectura detenida de dos excelentes documentos editados por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos: el denominado *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice* (Conflictos de intereses en la práctica, educación e investigación médicas)²¹ y la guía *Clinical Practice Guidelines we can trust* (Guías de práctica clínica en las que confiar)²² que ofrecen una exhaustiva perspectiva sobre el conflicto de intereses, cómo prevenirlo y cómo encajar el ensayo clínico con las buenas prácticas profesionales. Se han propuesto diferentes procedimientos o mecanismos para abordar el conflicto de intereses en la investigación clínica. Entre ellos se sitúa la divulgación obligada (*disclosure*) de cualquier relación con la industria farmacéutica o empresa privada en general. Esta relación debe hacerse explícita en cualquier trabajo o documento público, conferencia o registro de ensayo clínico. El establecimiento de límites o líneas rojas para los profesionales potencialmente afectados es otra alternativa propuesta para prevenir el conflicto de intereses, y consiste en la exclusión deliberada de profesionales con cualquier relación con la industria o, en algunos casos, en la prohibición explícita de recibir regalos o prebendas no estipuladas contractualmente. La separación del individuo afectado por el conflicto del procedimiento clínico en cuestión es una forma extrema de la li-

mitación. Finalmente, la incentivación a través de comités que operan directamente en función del rendimiento se ha propuesto como una alternativa a enrolar expertos con potenciales conflictos de intereses. Como es de prever, todos estos mecanismos tienen a su vez sus limitaciones, y de nuevo se hacen necesarios un debate y una revisión permanentes de todos ellos que permitan aplicar el mejor a cada situación concreta, combinarlos o perfeccionarlos mediante el análisis de los resultados.

5.6. *Propiedad intelectual.*²³ *Publicación, autoría, registro en el caso de ensayos clínicos*

Aunque brevemente, es necesario mencionar este aspecto que comprende al menos cuatro posibles situaciones con complejas implicaciones legales: patentes, derechos de autor, marcas registradas y secretos comerciales. Es importante señalar que el concepto de propiedad intelectual ha sido acuñado al hilo de las complejas interrelaciones con los marcos legales correspondientes, y que cada país aporta soluciones y legislaciones parecidas pero específicas. El caso de las patentes se solapa en gran medida con el apartado anterior en cuanto a conflictos de intereses, y se extiende también a las relaciones entre institución, investigador principal y equipo investigador. Las ideas de novedad en el caso de las patentes y de originalidad en el caso de los derechos de autor son consustanciales respectivamente con los mismos y el origen de no pocos conflictos de intereses y, por tanto, de potenciales conductas inapropiadas.

En el terreno de la investigación básica es difícil con frecuencia establecer el orden y la composición de los autores, ya que los criterios de merecimiento varían entre grupos de investigación, culturas, disciplinas y países. En el caso de los ensayos clínicos y su publicación o registro, el panorama puede complicarse todavía más, dado el gran número de autores e instituciones implicados. Para el caso de las enfermedades cardiovasculares, se han propuesto modelos basados en algoritmos, como es el caso del ensayo HF-action,²⁴ que logra proponer criterios no solo de autoría sino también de posición de la misma.

En cuanto al registro de los ensayos clínicos, y con el propósito de promover transparencia y honestidad en la comunidad investigadora, desde el año 2006 la OMS implementó la recomendación de registrar todos los ensayos clínicos requerida desde el año 2005 por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, véase www.icmje.org y capítulo 3). Esta organización requiere que «cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva individuos o grupos de los mismos a una o más intervenciones relacionadas con la salud para evaluar los resultados de las mismas», debe inscribirse en cualquiera de los cinco registros aprobados por el ICMJE o en cualquier registro que participe en la Plataforma Internacional de Registros de Ensayos Clínicos de la OMS.

Para la divulgación y publicación de los resultados de los ensayos clínicos existen también guías que velan por la integridad del proceso. Entre ellas figuran la Declaración de Helsinki y la de-

claración CONSORT.²⁵ La Declaración de Helsinki, formulada en 1964 y revisada posteriormente por la Asociación Médica Internacional, sostiene que los investigadores están obligados a hacer públicos y disponibles los resultados de todo estudio clínico, ya tenga resultados positivos o negativos (www.wma.net). Los principios propuestos por la declaración CONSORT²⁵ incluyen un listado de conceptos que debe ser comprobado cuando se comunique el diseño del ensayo, sus métodos o sus resultados. El mantenimiento de un registro de todos los estudios antes de la comunicación de los resultados debería permitir alcanzar una mayor transparencia para la evaluación de nuevas terapias o intervenciones.

6. CÓMO PROMOVER UNA CULTURA DE INTEGRIDAD CIENTÍFICA

Ante una problemática tan amplia y compleja, la sociedad debe responder a través de mecanismos eficaces que limiten las conductas inapropiadas o delictivas en el contexto de investigación y, sobre todo, que promuevan una cultura de comportamiento ético proclive a la integridad científica. Estos mecanismos pueden ser de orden institucional o más amplios, a través de la formación y la educación.

Los acercamientos institucionales²⁶ encaminados a tratar este aspecto, cuando existen, suelen ser de naturaleza normativa a través de documentos o reglas más o menos explícitas que incluyen regulación de los procedimientos, establecimiento de comités éticos y protocolos de actuación ante situaciones concretas. Aunque necesarias, estas

aproximaciones tienen la limitación de describir esencialmente lo que no hay que hacer, o de establecer mecanismos de análisis o corrección ante el hecho consumado. En general, más que contribuir a un aumento significativo del clima deseable de integridad científica, definen escenarios de mínimos. Además conllevan un no desdeñable aumento de la burocracia. Las instituciones además pueden y deben implementar estrategias de cultura científica ética basadas en el cumplimiento de objetivos, en la evaluación externa o interna, o en una mezcla de ambas. A día de hoy no parece que exista una generalización sobre la adopción de estas estrategias ni sobre la preferencia de una sobre otra.

Sin embargo la aproximación más global, urgente e importante es, como suele ser habitual, la de la educación.²⁷ La educación sobre la conducta responsable en investigación debe ser consustancial y no separable de la formación del investigador mismo, de modo que la competencia investigadora entrañe

necesariamente una conducta íntegra y responsable. Este acercamiento maximiza la probabilidad de que la educación individual de los investigadores repercuta sobre la integridad científica real de las instituciones, de manera que esta última deje de ser un mero requisito administrativo. Este modelo educativo requiere de varios fundamentos capitales que se resumen en la tabla 2.

El desarrollo de este modelo puede implementarse a través de múltiples mecanismos que incluyen cursos específicos, talleres, conocimiento de la reglamentación vigente, estudio específico de casos y discusión abierta de los mismos. Parece intuitivamente fácil de aceptar, y la experiencia lo demuestra, que son los propios investigadores en los diferentes estadios de sus carreras profesionales los que deben implicarse en esta tarea educativa, dado el conocimiento intrínseco que poseen de la propia materia. La participación activa de los estudiantes y la autoevaluación frecuente y continuada en el tiempo son in-

Tabla 2. Propuestas educativas para promover una cultura de integridad científica

- El aprendizaje de la dimensión ética de la investigación científica, así como de sus leyes y reglamentos: sensibilidad ética.
- El desarrollo de actitudes de pensamiento racionales ante las diferentes opciones: razonamiento ético.
- La integración de los valores de la disciplina científica en cuestión con los valores personales: formación de la identidad profesional.
- Priorización de los valores profesionales sobre los personales: motivación y compromiso morales.
- Realización de las tareas investigadoras profesionales con integridad: destreza y capacidad de supervivencia.

gredientes básicos del éxito. Con todo, no hay mejor prédica que la del ejemplo y, por ello, la conducta de los directores de laboratorio y de los médicos investigadores responsables de los ensayos clínicos en cada centro será definitiva a la hora de marcar la trayectoria de integridad de los futuros investigadores básicos y clínicos.

7. CONCLUSIÓN

Como colofón de esta breve introducción quisiéramos recuperar el espíritu de su título. La integridad científica es

una cuestión de principios, que deben ser necesariamente instaurados a través de una educación dirigida y consustancial a la propia formación del investigador clínico y también una cuestión de consecuencias, dado que la violación de la integridad ensombrece cualquier clima moral y tiene a largo plazo repercusiones totalmente indeseables sobre la propia sociedad

REFERENCIAS

1. Scarre G. *Utilitarianism*. Londres y Nueva York: Routledge; 1996.
2. Sandel MJ. What matters is the motive. En *Justice: What's the right thing to do?* Allen Lane: Penguin Books; 2009, pp. 31-57.
3. Sandel MJ. What matters is the motive. En *Justice: Do we own ourselves?* Allen Lane: Penguin Books; 2009, pp. 58-102.
4. Institute of Medicine, National Research Council of the National Academies. *Integrity in scientific research, The research environment and its impact on integrity in research*. Washington D.C.: The National Academies Press; 2002, pp. 49-71
5. Macrina FL. Mentoring. En: *Scientific Integrity, an introductory text with cases*, Washington D.C.: ASM Press; 1995, pp. 15-39.
6. Macrina FL. Scientific record keeping. En: *Scientific Integrity, an introductory text with cases*, Washington D.C.: ASM Press; 1995, pp. 41-67.
7. Macrina FL. Authorship and peer review. En: *Scientific Integrity, an introductory text with cases*, Washington D.C.: ASM Press; 1995, pp. 69-95.
8. Swerdlow PS. Use of humans in biomedical experimentation. En: *Scientific Integrity, an introductory text with cases*, Washington D.C.: ASM Press; 1995, pp 137-60.
9. Adams SM, Bosch E, Balaesque PL, et al. The genetic legacy of religious diversity and intolerance. Paternal lineages of Christians, Jews and Muslims in the Iberian Peninsula. *Am J Hum Genet*. 2008; 83: 725-36.
10. Stoneking M, Krause J. Learning about human population history from ancient and modern genomes. *Nat Rev Genet*. 2011; 12: 603- 12.
11. Budimlija ZM, Caragine T, Prinz M, et al. Verification of eye and skin color predictors in various populations. *Leg Med (Tokyo)*. 2012; 14: 78-83.
12. Consejo de Europa. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. Estrasburgo 27 de septiembre de 2007. Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/203.htm>. Consultado el 25 de marzo de 2013.
13. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>. Consultado el 25 de marzo de 2013.
14. Rantanen E, Hietala M, Kristoffersson U, et al. What is ideal genetic counseling? A survey of current international guidelines. 2008; 16: 445-52.
15. OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing. 2007. Disponible en: <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>. Consultado el 25 de marzo de 2013.
16. Eurogentest. molecular_genetics/guidelines. Disponible en: http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit1/eqa/molecular_genetics/guidelines.xhtml. Consultado el 9 de febrero de 2012.

17. Comisión Europea Eur 21120. Recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas; 2004. Disponible en: http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_es.pdf. Consultado el 9 de febrero de 2012.
18. European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 720-1.
19. Gaylen Bradley S. Conflict of interest. En: Macrina FL. Scientific integrity, an introductory text with cases. ASM Press; 2001, pp. 161-87.
20. Kirkpatrick JN, Kadakia MB, Vargas A. Management of conflict of interest in cardiovascular medicine. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012; 55: 258-65.
21. US Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education and practice. Washington, D.C.: National Academy of Sciences; 2009. Disponible en: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12598. Consultado el 25 de abril de 2013.
22. US Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011. Disponible en: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13058. Consultado el 25 de abril de 2013.
23. Mays, TD. Ownership of data and intellectual property. En: Macrina FL. Scientific integrity, an introductory text with cases. ASM Press; 2001, pp. 189-219.
24. Bonita RE, Adams S, Whellan DJ. Reporting of clinical trials: publication, authorship and trial registration. *Heart Failure Clin*. 2011; 7: 561-7.
25. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001; 357: 1191-4.
26. Institute of Medicine, National Research Council of the National Academies. Institutional approaches to fostering integrity in research. En: Integrity in scientific research. Washington, D.C.: National Academies Press; 2002, pp. 72-83.
27. Institute of Medicine, National Research Council of the National Academies. Promoting integrity in research through education. En: Integrity in scientific research. Washington, D.C.: National Academies Press; 2002, pp. 84-111.

2

Práctica clínica e investigación clínica

Del conflicto a la convergencia

DIEGO GRACIA

SUMARIO

1. Un conflicto secular	42
2. Nuevas realidades, nuevos conflictos	43
3. La era de las regulaciones	44
4. Las razones de la convergencia	50
5. A modo de conclusión	53
Referencias	54

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El objetivo directo de la investigación clínica no es buscar el mayor beneficio para el sujeto de experimentación, ya esté sano o enfermo, sino aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de los productos que se ensayan. Eso ha hecho que durante milenios, hasta finales del siglo XIX, se considerara éticamente inaceptable.
2. La tesis clásica era que el médico siempre ha de actuar en el cuerpo del paciente buscando su mayor beneficio, y que actuando así, aprenderá indirectamente a diferenciar los productos y las prácticas útiles (eficaces y seguras) de las que no lo son.
3. Es a comienzos del siglo XX cuando la evidencia obliga a admitir la necesidad de experimentar en seres humanos para conocer la seguridad y eficacia de los productos que se utilizan en la clínica. Aun así, durante toda la primera mitad de siglo y parte de la segunda, los médicos vieron la investigación clínica como algo ajeno a su práctica profesional y en buena medida opuesto a ella.
4. A partir de entonces empiezan a distinguirse tres tipos de prácticas: «prácticas clínicas» son las que han probado seguridad y eficacia; «prácticas experimentales» las que están en proceso de validación de su seguridad y eficacia; y «prácticas empíricas» las que no están ni validadas ni en proceso de validación.
5. Los abusos cometidos en la investigación clínica desde comienzos de siglo hasta los años sesenta, obligaron a promulgar normas y leyes de control de la investigación clínica por parte de los Estados. La «era de las regulaciones» abarca las tres últimas décadas del siglo XX y la primera del siglo XXI.
6. El movimiento de «medicina basada en las pruebas» es el resultado de un proceso de convergencia entre investigación clínica y práctica clínica, que comenzó hace algunas décadas y hoy ha ganado aceptación universal. Lógica y metodológicamente son dos procesos similares, razón por la que deben verse como convergentes y no como antagónicos.
7. Las nuevas tecnologías digitales permiten hoy, por vez primera en la historia, hacer que todo dato clínico sea también dato de investigación. De este modo, investigación clínica y práctica clínica han entrado en un camino de convergencia en el que acabarán por identificarse.
8. Esto obligará en el futuro a modificar muchas de las regulaciones ahora vigentes, así como el trabajo de los Comités de Ética de la Investigación, que de ser meros comités administrativos, habrán de asumir cada vez funciones más propiamente éticas.

1. UN CONFLICTO SECULAR

Las relaciones entre la práctica clínica y la investigación clínica han sido conflictivas a todo lo largo de la historia de la medicina.¹ La tesis clásica, la que han mantenido los médicos occidentales desde sus orígenes hipocráticos hasta finales del siglo XIX, ha sido que el objetivo de la práctica clínica no podía ser otro que aliviar o curar al paciente, por tanto, buscar su mayor beneficio, y que como la investigación clínica no tiene como objetivo directo el beneficio del paciente sino el aumento de nuestro saber, en principio debía considerarse incorrecta o inmoral. Esta doctrina puede hallarse en textos tan separados en el tiempo como el *De medicina* de Celso, escrito en el siglo I de nuestra era, y la *Introduction a l'étude de la médecine expérimentale*, publicada por Claude Bernard en 1865. Por tanto, la intención directa del acto clínico ha de ser siempre beneficente. El principio básico de toda la ética médica clásica ha sido el de beneficencia. Eso es lo que justificaba la actuación del médico, incluso en aquellos casos en que ese bien exigía operaciones muy cruentas que generaban en el enfermo graves sufrimientos. La tesis clásica afirmaba además que intentando hacer las cosas así, buscando directamente el bien del enfermo, el médico aprendía de modo indirecto lo que resultaba beneficioso para el paciente y lo que no, y por tanto incrementaba su conocimiento. Dicho en otros términos: para la teoría clásica el objetivo médico per se había de ser siempre la búsqueda del beneficio del paciente, lo que a su vez le permitía conocer *per accidens*

lo que era eficaz y lo que no, hacía incrementar de ese modo su saber y su ciencia. Ni que decir tiene que esta tesis fue la causa del casi nulo progreso de la ciencia médica a lo largo de siglos y milenios. Un metodólogo diría que se condenaron los diseños experimentales y prospectivos, permitiéndose solo los controles históricos y retrospectivos.

Este modo de ver las cosas no comenzó a cambiar más que en el tránsito entre el siglo XIX y el siglo XX. Por obra de personajes como Walter Reed y Paul Ehrlich, se fue poco a poco imponiendo la tesis de que era necesario probar los fármacos y productos sanitarios en seres humanos enfermos antes de considerarlos seguros y eficaces, y por tanto benéficos. De este modo, se abrió la era de la «investigación clínica»,² que durante la mayor parte del siglo XX se ha desarrollado mucho, pero por lo general al margen y paralelamente a la «práctica clínica». Los clínicos siguieron entendiendo la práctica clínica al modo clásico de los grandes maestros del siglo XIX, Armand Trousseau o Georges Dieulafoy, y viendo la investigación clínica como algo ajeno a su actividad, llevado a cabo por ciertas personas que estaban más interesadas por mejorar su currículo académico y hacer carrera universitaria, que por la práctica clínica en cuanto tal y la búsqueda del beneficio del enfermo. Si a esto se añaden los excesos a que llegó la investigación clínica en los años de la Segunda Guerra Mundial, se comprende que el recelo y hasta el rechazo de la investigación por parte de los clínicos fuera grande, incluso creciente, y que aumentara en las décadas poste-

riores a dicha Guerra. De hecho, la Declaración de Helsinki, publicada por la Asociación Médica Mundial en junio de 1964,³ aún distinguía entre dos tipos de investigación con seres humanos, la que llamaba «Investigación clínica asociada con cuidado profesional» (*Clinical Research combined with Professional Care*), y la «Investigación clínica no terapéutica» (*Non-therapeutic clinical research*). Este segundo encabezamiento podía hacer pensar que los redactores de la Declaración consideraban posible una investigación clínica que no necesitara buscar per se el beneficio del paciente, pero inmediatamente añaden esto: «En la aplicación puramente científica de la investigación clínica llevada a cabo en seres humanos, es obligación del médico mantenerse como promotor de la vida y la salud de la persona en la que se lleva a cabo la investigación clínica». Como no resulta fácil saber lo que eso significa, en la revisión de Venecia, llevada a cabo en 1983, los títulos antes transcritos se modificaron, hasta quedar así: «Investigación médica asociada con la asistencia médica: investigación clínica» (*Medical Research Combined with Professional Care: Clinical Research*), e «Investigación biomédica no terapéutica en seres humanos: investigación biomédica no clínica» (*Non-Therapeutic Biomedical Research Involving Human Subjects: Non-Clinical Biomedical Research*). El primer punto de la parte dedicada a investigación clínica decía así: «En el curso del tratamiento de un enfermo, el médico debe estar en libertad de recurrir a una nueva medida diagnóstica o terapéutica si, a su juicio, esta ofrece funda-

das esperanzas de salvar la vida, de restablecer la salud o de aliviar el dolor del paciente». En su base estaba la idea de que hay una investigación clínica que puede tener como objetivo directo y primario la búsqueda del beneficio del sujeto participante, lo cual dista mucho de ser correcto. Si supiéramos que algo es beneficioso para los pacientes, la investigación ya no sería justificable desde el punto de vista ético, ya que se estaría sometiendo, al menos a los participantes del grupo control, que no reciben tratamiento o que son tratados con placebo, a riesgos innecesarios. Y si se considera permisible la asunción de los riesgos inherentes a los ensayos clínicos, es porque resulta desconocida la seguridad y eficacia de los productos en estudio, en comparación con el régimen terapéutico estándar. Todo esto evidenciaba que los redactores de la Declaración partían del viejo criterio de que la investigación clínica solo era justificable si resultaba compatible con la búsqueda del mayor beneficio del enfermo, y que cuando eso no resultaba posible consideraban inadecuado hablar de investigación clínica. Por ejemplo, la fase I del desarrollo clínico de medicamentos no sería investigación clínica. Lo más llamativo del caso es que esto no se ha corregido hasta la versión del año 2000.

2. NUEVAS REALIDADES, NUEVOS CONFLICTOS

Las técnicas de evaluación de la seguridad y eficacia de los productos que fueron poniéndose a punto desde los años veinte hasta los cincuenta obligaron a distinguir entre productos «clí-

nicos», productos «experimentales» y productos «empíricos». Se consideran «experimentales» aquellos productos o procedimientos que se hallan en fase de evaluación de su eficacia y seguridad. Cuando tal experimentación tiene lugar en seres humanos, recibe el nombre de «investigación clínica». Una vez probada la seguridad y la eficacia, entran a formar parte del arsenal «clínico», entendiéndose por tal el propio de la «práctica» clínica, no de la investigación clínica. Y aquellos productos que ni están evaluados ni se hallan en fase de evaluación, deberían recibir el nombre de «empíricos».

Hasta los años de la Segunda Guerra Mundial, la regulación jurídica de la investigación clínica fue mínima. Ello se debió a la creencia, que todo el mundo dio por buena, de que el científico es una especie de sacerdote laico, consagrado a la investigación de los secretos de la naturaleza y la búsqueda de la verdad, y como la verdad no puede ser mala, resulta que desde el punto de vista ético al científico había que tenerle por persona moralmente intachable. Él estaba, en frase de Nietzsche, «más allá del bien y del mal». De ahí la inutilidad e improcedencia de las regulaciones. Él se autorregulaba, y eso era suficiente.

El primer gran golpe a esta creencia se lo dio la Segunda Guerra Mundial. Cuando esta acabó y se conocieron los experimentos llevados a cabo por los médicos nazis en los campos de concentración, empezó a cundir la sospecha de que los científicos eran tan vulnerables como cualquier otro ser humano. De hecho, habían actuado de modo criminal y necesitaban ser condenados. Para eso

hubo que elaborar el llamado Código de Nüremberg.⁴ Pero el tiempo demostró que tal código no fue suficiente. En las décadas posteriores las prácticas incorrectas continuaron, como puso en evidencia Henry Beecher en 1966.⁵ Los testimonios empezaron a resultar clamorosos y de dominio público cuando a comienzos de los años setenta salieron a luz pública varios casos de investigaciones clínicas claramente inmorales, el más conocido de los cuales fue sin duda el caso Tuskegee. Saber es poder, dice un refrán popular. La ciencia da saber y, consecuentemente, también poder. Y el poder, según la famosa sentencia de lord Acton, corrompe. El científico no solo no está más allá del bien y del mal, sino que su propio saber hace que le acechen todo tipo de tentaciones.

3. LA ERA DE LAS REGULACIONES

Esto explica que a partir de los años setenta del pasado siglo se iniciara la que ha dado en llamarse «era de las regulaciones». La investigación en general, y la investigación clínica en particular, han de estar controladas por la sociedad, a través del instrumento con que cuenta para ello, la norma, el derecho, y como consecuencia también la sanción. Así se entiende la profusión de normativas y códigos aparecidos, tanto a nivel internacional como nacional, durante los últimos treinta años del siglo XX. Como se trataba de dignificar la investigación biomédica y de evitar abusos, en todos estos documentos abundaba la palabra «ética». El cuerpo fundamental de doctrina fue elaborado entre los años 1974 y 1978 por la Comisión Nacional para

la protección de sujetos humanos en la investigación biomédica y de la conducta,⁶ cuyo informe final fue el famoso Informe Belmont, que estableció como principios éticos básicos los de «respeto por las personas» (o autonomía), «beneficencia» y «equidad» (o justicia), aplicables al control de la investigación clínica a través del «consentimiento informado», la «razón riesgo/beneficio» y la «selección equitativa de la muestra». Para controlar el cumplimiento de estos requisitos éticos, las legislaciones pusieron a punto una figura nueva, la de los llamados en Estados Unidos Comités de Revisión Institucional (*Institutional Review Boards*), y en Europa, bien Comités de Investigación clínica, bien Comités de Ensayos Clínicos, o Comités de Ética de la Investigación.

La era de las regulaciones se ha caracterizado por una indudable mejora de la calidad de la investigación clínica, pero también por una ingente burocratización de los procedimientos, y por consecuencia también de la ética. No deja de ser significativo el hecho de que los Comités que aparecieron primero y dieron la pauta a todos los demás instituidos en Europa y en otras partes del mundo, no se denominaran Comités de Ética sino Comités de Revisión Institucional. La revisión llevada a cabo por estos Comités se ha limitado en la mayoría de los casos a comprobar el cumplimiento por parte de los promotores de los requisitos administrativos exigidos por la legislación vigente en cada país o área geográfica. Algo que sin duda resultaba absolutamente necesario para cortar las malas prácticas e impedir abusos, pero que en cualquier caso parece claramente insufi-

ciente, al menos si los tales se pretende que sean comités «de ética».

Esto es algo sobre lo que ha ido cobrándose conciencia en las últimas décadas. Max Weber hizo famosa la distinción entre los tres modos de gestión del poder social, el «carismático», el «tradicional» y el «burocrático». Si el primero se caracteriza por ser personal e intransferible (los carismas del líder religioso o del gran gobernante, o el de un gran pintor, se caracterizan porque son inseparables de sus personas y mueren con ellos), del tercero cabe decir exactamente lo contrario, que es impersonal, de tal modo que lo detentan entes abstractos, con personalidad meramente jurídica, que llamamos instituciones. La modernidad se ha caracterizado desde sus orígenes por la progresiva burocratización de todos los poderes sociales, de tal modo que los detentan instituciones meramente jurídicas carentes de rostro y a las que resulta difícil, si no imposible, pedir cuentas. Esto ha sucedido, como no podía ser de otro modo, también en medicina. Del médico clásico, investido de indudable autoridad y gestor de gran poder social, se ha pasado a un sistema sanitario de enormes dimensiones, que detenta un poder infinitamente superior al que médico alguno individual pudo soñar nunca, pero que funciona con procedimientos estrictamente burocráticos. Eso explica que los médicos actuales añoren el poder personal de sus antiguos colegas, sin advertir, las más de las veces, que nunca ha tenido la medicina mayor poder que el actual, si bien este poder no lo detentan directamente los profesionales, sino las instituciones, o la macroinstitución llamada sistema sanitario.

No puede extrañar, tras lo dicho, que esto mismo haya sucedido en el ámbito de la investigación clínica, y que por tanto esta se haya burocratizado. A esto han contribuido en muy buena medida las regulaciones, cada vez más exigentes y estrictas, surgidas durante las últimas décadas. Y lo llamativo es que en todo este procedimiento normativizador aparece continuamente la palabra «ética». Se habla de «la ética de la investigación clínica», de los «Comités de Ética de la Investigación», etc. Y la cuestión es si la ética es compatible, o hasta qué punto lo es, con un sistema burocrático de este tipo.

La burocracia, hemos dicho, se caracteriza por ser estricta y rigurosamente impersonal. «El» Estado no es nadie en concreto. Ya no resulta posible decir aquello de Luis XIV de Francia: «*L'Etat c'est moi!*». Cuando a Charles de Gaulle se le ocurrió exclamar, aunque solo fuera retóricamente, «*la France c'est moi!*», la reacción que causó fue tremenda. Nadie, ninguna persona física es el Estado, por más que pueda detentar su poder o gobernarlo durante un cierto periodo de tiempo.

Hay otra característica de la burocracia que es preciso tener en cuenta. Se trata de que, debido quizá a su carácter impersonal y anónimo, tiende a crecer indefinidamente, con voracidad insaciable. Es lo que Kafka intentó representar en su *Castillo*. Esto sucede en el caso del poder del Estado y en el de cualquier otra institución social. Por supuesto, sucede también en el área de la investigación biomédica. Si antes decíamos que la gestión de la ética que hacen los Comités es en la mayoría de los

casos meramente administrativa, ahora podemos añadir que ese control tiende por su propia inercia a crecer. Un ejemplo muy significativo de esto lo tenemos en la Ley de Investigación Biomédica española aprobada en 2007. En el punto «e» del artículo 12, que trata de los «Comités de Ética de la Investigación», define como uno de los objetivos de estos el «informar, previa evaluación del proyecto de investigación, *toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos*. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación». A la práctica totalidad de los investigadores este precepto les parece excesivo e innecesario, habida cuenta de que el trabajo con muestras biológicas obtenidas en el propio proceso asistencial del enfermo no se ve por qué necesita de requisitos distintos a los propios de los datos clínico-asistenciales, y en concreto del visto bueno previo de un Comité. De hecho, los clínicos trabajan continuamente con muestras biológicas de origen humano, y no se ve por qué su utilización para estudios observacionales, e incluso para algunos experimentales, ha de pasar por el control del Comité de Ética. Llevado esto al extremo, obligaría al Comité al control de buena parte, si no toda, la práctica clínica. El investigador ve todo esto como un exceso debido a la voracidad propia de las instituciones burocráticas, que acaban creciendo y exigiendo requisitos innecesarios e incluso opuestos al

objetivo por el que fueron creadas. Una regulación excesiva es tan perjudicial como la propia ausencia de regulación. Adviértase, por lo demás, que la actividad clínica está ya sometida a una estricta regulación, y que todo dato sanitario, sea o no de investigación, tiene la categoría de sensible, necesitado de especial protección.⁷ En muchos casos, la ética de la práctica clínica y la legislación que la regula, deberían ser suficientes.

Esto último es algo que ha comenzado a preocupar en los últimos años. Lo primero que resulta sorprendente es que la llamada bioética se haya convertido en la práctica en lo que ha dado en llamarse bioderecho, es decir, en un conjunto de normas y requerimientos legales, cada vez más complejo, enmarañado y difícil de cumplir. Y lo segundo es que este proceso parece en muchos casos haberse vuelto en contra de los objetivos primarios de protección de los pacientes, en unos casos, y de las personas en quienes se experimenta, en otros, hasta el punto de que ciertos autores piensan que tales regulaciones pueden estarse volviendo contra los propios individuos a los que intentan proteger, produciéndoles más daño que beneficio.

En este sentido es interesante la crítica formulada por el psiquiatra británico Bill Fulford al modo de proceder de los Comités de Ética Asistencial de su país. Su tesis es que han limitado su actividad a la promoción y el control de las nuevas regulaciones jurídicas del ejercicio de la medicina, a la cabeza de todas el consentimiento informado, lo que lejos de mejorar la calidad de la asistencia sanitaria ha incrementado, por una parte, la burocracia administrativa del acto médico,

y por otra ha generado como rebote el fenómeno que se conoce con el nombre de medicina defensiva. En consecuencia, dice Fulford, es más que probable que en un gran número de ocasiones todo esto no haya redundado en beneficio del paciente sino más bien en su perjuicio.⁸

Algo similar cabe decir en el caso de la investigación clínica y de los Comités de Ética de la Investigación. Para comprobarlo, nada mejor que revisar el modo como se han desarrollado las ideas matrices del documento que dio las líneas ideológicas de todo este período, el Informe Belmont.

Uno de los pilares del citado informe fue la llamada «selección equitativa de la muestra», excluyendo como potenciales participantes en la investigación a todas aquellas minorías que se consideraban vulnerables o desprotegidas (niños, ancianos, presos, personas asiladas, embarazadas, etc.). La razón por la que el Informe propuso tal criterio es obvia: tradicionalmente, la investigación biomédica se había llevado a cabo, de modo prácticamente exclusivo, en esas poblaciones marginales y desprotegidas. Era necesario acabar con tal situación, claramente discriminatoria e injusta. Como consecuencia de ello, todas las legislaciones derivadas del Informe Belmont han asumido como principio que las personas participantes en la investigación solo pueden reclutarse en el grupo de personas mayores de 18 años y menores de 65, y que la investigación en otros grupos solo puede llevarse a cabo una vez probada su seguridad y eficacia en la población adulta, y cuando hay razones fundadas para pensar que alguna de esas poblaciones marginales puede

resultar beneficiada por el producto objeto de estudio.

Es difícil negar la pertinencia y sensatez de tal criterio. Pero pronto empezaron a verse sus inconvenientes. Uno primero, de orden económico. La repetición de los ensayos clínicos en cualquiera de esas poblaciones, niños, ancianos, etc., supone un gasto adicional muy considerable, que los promotores buscan evitar, no llevando a cabo los ensayos y utilizando ciertos criterios más o menos intuitivos para calcular las dosis aplicables, por ejemplo, a niños, como son la edad, el peso o el volumen corporal. La consecuencia es que un criterio que se estableció para proteger a estos grupos, acaba volviéndose en su contra, habida cuenta de que dificulta saber con precisión qué puede considerarse eficaz y seguro para ese grupo. Esto es aún más evidente en el caso de las mujeres embarazadas.

Esta crítica a la filosofía derivada del Informe Belmont surgió inmediatamente después de que aparecieran las regulaciones, y por tanto cabe considerarla ya clásica. Pero últimamente ha surgido otra de mayor calado.⁹ Uno de los pioneros fue John Harris en 2005, en un trabajo titulado «La investigación clínica es un deber moral».¹⁰ De entonces acá, esta tesis ha generado debate (la cuestión está en si se trata de un deber de los llamados imperfectos o de beneficencia, o si por el contrario es un deber perfecto o de justicia) y ganado adeptos.¹¹⁻¹⁵ Se trata de que como los beneficios de la investigación llegan a todo el mundo y todos los aprovechan, no parece justo ni correcto que los riesgos derivados de la participación en los ensayos clínicos recaigan

sobre unos pocos. Dicho de otro modo, la participación en los ensayos clínicos o en cualquier otro tipo de investigación clínica debería verse como una prestación social obligatoria, y en tanto que tal exigible a todo ciudadano por el mero hecho de serlo. Harris entiende que las personas tienen la obligación moral de participar en la investigación biomédica —«*Biomedical research is so important that there is a positive moral obligation to pursue it and to participate in it*»—. Sería algo parecido a lo que sucede con el pago de impuestos o lo que ha sido, durante muchos siglos, la obligación del servicio militar. Habría que decir que no solo hay que asumir riesgos en los casos de conflicto armado, sino que también hay otros riesgos que los ciudadanos deben asumir en tiempo de paz, como es este de la participación en investigaciones que se consideren necesarias o útiles para el progreso o la mejora de la salud general de la población. Se daría el caso de que aquí no tendría sentido la clásica objeción de conciencia a utilizar armas e ir a la guerra, de modo que no habría espacio ni para la objeción, al menos por ese concepto.

Lo dicho cuestiona no solo el criterio del Informe Belmont a propósito de la selección equitativa de la muestra, sino también su propia teoría del consentimiento informado. En efecto, el tomar parte en una investigación clínica no sería algo voluntario sino obligatorio. En el caso de la donación de órganos para trasplante se ha establecido la distinción entre el «consentimiento expreso» y el llamado «consentimiento presunto». Como es bien sabido, las legislaciones europeas suelen aceptar, en el caso de

la donación de cadáver, este último tipo de consentimiento, según el cual se presume donante a todo aquel que no haya dejado dicho de modo explícito antes de su fallecimiento que no quería serlo. En el caso de la donación de vivo, siempre se exige el consentimiento explícito. Pues bien, en investigación clínica, la doctrina derivada del Informe Belmont sigue este último criterio, de modo que el consentimiento explícito es el único que contemplan las legislaciones para todo tipo de investigaciones no solo en seres humanos, sino con cualquier tipo de material o tejido procedente de alguno de ellos. En la actualidad, hay voces muy críticas con este modo de proceder.¹⁶⁻²⁴ Si, como entiende Harris, la participación en los ensayos clínicos se considera un tipo de prestación social obligatoria, no se ve por qué ha de pedirse siempre consentimiento informado explícito, y por qué no se reserva esta práctica para aquellos casos en los que el riesgo sea importante o elevado, así como también para aquellos otros en los que estén en juego derechos importantes de la persona, como pueden ser la intimidad, la confidencialidad, etc.

El tercer y último de los principios del Informe Belmont es el de beneficencia. Consiste en el análisis de la razón riesgo/beneficio. Aquí también las cosas han variado sustancialmente en las últimas décadas, como lo demuestra la polémica surgida a propósito del *clinical equipoise*, expresión que introdujo Benjamin Freedman en 1987,²⁵ generalmente traducida por indeterminación o incertidumbre clínica, aunque sería más lógico hacerlo por equilibrio o equivalencia clínica, ya que el término inglés

poise significa exactamente eso, sobre todo cuando se le añade el prefijo *equi*, igual. El no hacerlo así se debe a que no conviene entender ese concepto en sentido positivo (como si ya supiéramos que el producto utilizado en un grupo no tiene una relación riesgo/beneficio superior o mejor que el del otro), sino en el negativo (no sabemos que el producto experimental sea más beneficioso que el del grupo control, ni tampoco que vaya a conllevar mayores riesgos). Este cambio de enfoque, que no estaba en el Informe Belmont, es importante, pues lo que la investigación clínica pretende es, precisamente, reducir incertidumbre, de modo que podamos pasar de la formulación negativa a la positiva. De conocerse esta y saber que algo es más beneficioso que otra cosa o que conlleva menor riesgo, la investigación ya no sería justificable. El confundir esos dos enfoques ha sido uno de los grandes sesgos del enfoque tradicional, empeñado por ello mismo en considerar que la investigación había de ser compatible con el objetivo directo de la clínica, es decir, con la búsqueda del beneficio directo del paciente. El planteamiento actual es más bien el opuesto, de tal modo que lo que el principio de beneficencia exige es que se tengan razones para afirmar que no se sabe si el producto experimental resultará beneficioso para el sujeto de experimentación, ni de modo absoluto, ni comparativamente respecto al producto utilizado en el grupo control. Lo que esto significa desde el punto de vista lógico es que se ha producido una inversión en la carga de la prueba, de tal modo que ahora la investigación solo puede llevarse a cabo, no si se sabe que

el producto experimental es más eficaz y seguro que el control, pues entonces tal investigación ya no sería necesaria, sino si no se sabe cuál de los dos es más eficaz y/o seguro.

4. LAS RAZONES DE LA CONVERGENCIA

De todo lo anterior cabe deducir que nos hallamos en un punto crucial, en el que se hace necesario revisar toda la filosofía contenida en el Informe Belmont, y como consecuencia también las normas y leyes derivadas de él, constitutivas de la que hemos denominado «era de las regulaciones». Quizá estamos en el momento de iniciar una nueva era, de la que ya cabe formular algunas ideas fundamentales.

Una primera es que en ella desaparecerá definitivamente la barrera que ha separado tradicionalmente la investigación clínica de la práctica clínica. Es lógico que así sea, y constituye un hito histórico de incalculables consecuencias. La digitalización de la información biomédica permite hoy, y sobre todo va a permitir en el próximo futuro, algo que hace muy pocos años resultaba impensable: la posibilidad de utilizar toda la información clínica para la investigación. No se trata solo ni directamente del ensayo clínico. La medicina basada en las pruebas ha puesto de relieve la importancia de la «epidemiología clínica» como método capaz de identificar las prácticas incorrectas de los profesionales y de los servicios, así como el modo de corregirlas. Los métodos de la epidemiología clínica no son solo «experimentales» sino también «observacionales», dado que no se puede reducir

la investigación clínica al ámbito de los primeros. Y lo que resulta obvio es que en un plazo relativamente corto de tiempo, toda la información clínica de los pacientes será utilizada para estudios observacionales y, por tanto, para reformar las prácticas clínicas, aumentando de este modo su efectividad y eficiencia. Esto, de suceder, llevará al cambio de muchas regulaciones, entre otras las recomendaciones CIOMS sobre investigación epidemiológica.²⁶ La investigación tendrá que llevarse a cabo en muchos casos sin consentimiento informado específico, e incluso, cuando la investigación se realice utilizando datos anónimos o públicamente accesibles, sin la aprobación del Comité de Ética de la Investigación. El control por parte del Comité deberá quedar reservado a los estudios propiamente experimentales, y quizá no a todos ellos sino solo a aquellos en los que el riesgo y la equivalencia clínica (el *clinical equipoise*) así lo aconsejen.

Es un hecho que los avances en la medicina del último siglo se han producido a consecuencia de la introducción de grandes novedades procedentes de otras áreas de la ciencia. El espectacular desarrollo de la química en el siglo XIX hizo posible la puesta a punto de la farmacología experimental y la terapéutica farmacológica en las últimas décadas de esa centuria y, sobre todo, en las primeras del siglo XX. Tras la Segunda Guerra Mundial, y como consecuencia de la desviación de los fondos públicos de investigación desde la física hacia la biomedicina, los físicos empezaron a buscar aplicaciones biomédicas de los instrumentos que habían puesto a punto

en décadas anteriores, sobre todo con ocasión de la guerra, lo que dio lugar a la aparición de las hoy llamadas «técnicas diagnósticas no invasivas» (entre los años 60 y 90). Y tras la crisis económica de 1973 se produjo otro cambio en medicina de consecuencias no menores, debido a las nuevas técnicas de gestión que llegaron procedentes de la economía y de la gestión empresarial. Las grandes revoluciones médicas de la última centuria fueron debidas al influjo de disciplinas en principio tan ajenas a su actividad como la química, la física y la economía.

Pues bien, hoy estamos asistiendo a una revolución de no menor envergadura. Se trata de que la tecnología digital y computacional está comenzando a posibilitar el manejo de ingentes masas de información, permitiendo que no se pierdan datos clínicos, lo que en otros términos significa que todo dato clínico podrá acabar convirtiéndose también en dato de investigación. La clásica distancia entre investigación y asistencia, o entre aprendizaje y práctica está llamada a desaparecer, de tal modo que todo acto clínico será de aprendizaje y podrá serlo también de investigación. De este modo se conseguirá progresar en tiempo muy breve de forma espectacular, y la investigación dejará de verse como una actividad colateral del ejercicio clínico. En terminología del Instituto de Medicina de los Estados Unidos, el gran reto actual está en aproximar, y a la postre unificar, el «aprendizaje» con el «cuidado de la salud», dando lugar a una estructura integrada y unitaria, que denominan *The Learning Healthcare System*, la integración de la asistencia y la investigación en

un único sistema, de tal modo que todo acto asistencial lo sea también de investigación, y viceversa.²⁷ De las consecuencias éticas de este proyecto se ha hecho eco el *Hastings Center Report*, en su número especial «Supervisión ética del aprendizaje en el sistema del cuidado de la salud», aparecido en 2013.²⁸

En su función de vigía del estado de la sanidad en su país y de consejero de su gobierno, el Instituto de Medicina publicó el año 2000 un informe de indudable repercusión internacional, *Errar es humano*.²⁹ Al año siguiente publicó otro que profundizaba en el mismo tema, *Cruzando el abismo de la calidad*.³⁰ De ellos partió toda la estrategia hoy mundialmente conocida con el nombre de «seguridad del paciente». Lo que se buscaba con ella era, como decía el subtítulo de ese informe, «un sistema de salud más seguro». Para conseguirlo era preciso identificar los errores que cometen los profesionales, por lo general sin intención ni culpa, pero que tienden a esconder por si acaso. La tesis del informe era que el miedo a la criminalización de la conducta evitaba sacar a luz los errores y por tanto corregirlos. De este modo, lo que en principio se había establecido para la seguridad del paciente, la persecución de las conductas irregulares, se estaba volviendo en contra suya, al impedir la corrección de los errores. Solo un sistema que permitiera sacar a luz los errores podría disminuir estos y de ese modo aumentar la seguridad del paciente, que es, en última instancia, lo que se pretende.

La serie de informes que a partir del año 2007 ha hecho públicos el Instituto de Medicina sobre el sistema de apren-

dizaje sanitario camina en la misma dirección, y puede verse como continuación del programa de incremento de la seguridad del paciente. Su tesis básica es que la medicina no progresa más porque desperdiciamos muchos datos clínicos y no conseguimos hacer del acto clínico un acto de investigación y aprendizaje. Es preciso integrar ambos sistemas, hasta el punto de hacer de ellos uno solo. Todo acto clínico debe ser un acto de investigación y viceversa. Solo entonces la medicina habrá encontrado su verdadera velocidad de crucero.

Si las cosas llegan a ese punto, y no hay duda de que llegarán, será preciso cambiar el actual marco legislativo de la investigación clínica, que además de ser excesivo y confuso, considera como investigación clínica todo aquello que se realiza en seres humanos, sea del tipo que sea, incluyendo, por tanto, la investigación observacional y la experimental, de tal modo que se exigen a la primera algunos requisitos que parecen más propios de la investigación experimental propiamente dicha, algo difícil de entender y aún más de practicar.

Esto quiere decir que la revisión por los Comités de Ética de la Investigación podrá quedar reducida a los estudios experimentales, y probablemente no a todos. No podemos olvidar que el propio acto clínico está ya de por sí sometido a normas muy estrictas, como las ya citadas a propósito de la confidencialidad de los datos. Por otra parte, conviene recordar que los Comités de Ética de la Investigación realizan hoy una función básicamente administrativa, entre otras cosas por la imposibilidad práctica de hacer algo más que eso. Quizá ese cam-

bio de orientación les permita pasar de ser meros comités administrativos de aprobación de protocolos, a verdaderos Comités de Ética. Hoy cumplen el primer objetivo, pero no el segundo. Esto lleva a que el investigador los vea más como una rémora u obstáculo que como una ayuda.

La tesis de John Harris y Soren Holm es que la obligación de participar no se reduce a los estudios observacionales sino que abarca también los experimentales y, por tanto, el ensayo clínico.³¹ Ellos piensan que hasta ahora ha sido preciso proteger tanto los derechos humanos del sujeto de investigación por los recelos que ha suscitado la investigación clínica (el miedo a ser «conejiillos de indias»), pero que en la actualidad puede darse por superada esa fase y es preciso iniciar otra completamente nueva, en la que las cargas de la investigación clínica tienen que distribuirse equitativamente entre toda la población.

Si esto acaba triunfando, y pienso que lo hará, entonces la función de los Comités de Ética de la Investigación cambiará drásticamente. En primer lugar, porque no tendrán que ocuparse de los estudios observacionales. Y en segundo, porque en relación a los experimentales, su función perderá mucho de su actual carácter burocrático y administrativo y podrá ser más específicamente ética, ocupándose de promover la calidad de la investigación, más allá de los requisitos administrativos.

¿Qué significará convertir los comités de revisión en auténticos Comités de Ética? Aún no lo sabemos muy bien, pero habrá de tener por objeto ayudar al investigador a que, a lo largo de todo el

proceso, se cumplan todos los requisitos éticos de una investigación en seres humanos, algo que no se identifica con la simple corrección administrativa. Hoy los Comités no cumplen ese objetivo, y tal puede ser una de las razones, aunque desde luego no la única, de que el fraude científico, la denominada «investigación descuidada»,³² que solo se evidencia en las publicaciones, pero que con frecuencia comienza mucho antes, haya aumentado en estas últimas décadas, precisamente aquellas de vigencia de los Comités.³³⁻³⁵

5. A MODO DE CONCLUSIÓN

A estas alturas del siglo XXI podemos ver con una cierta perspectiva lo sucedido en investigación clínica a lo largo de la pasada centuria. Acontecieron muchas cosas y muy positivas. Baste recordar que a comienzos del siglo XX aún no existía el término «investigación clínica» y que su espacio semántico lo ocupaba el término, hoy tan arcaico, de «vivisección». Tampoco se hablaba de «investigador», y menos se veía el médico a sí mismo como un investigador. Cuando uno lee los trabajos de Ramón y Cajal, sorprende comprobar que él no se denomina a sí mismo investigador, ni científico, sino «sabio», al modo tradicional usado en Francia.

A lo largo del siglo XX se ha elaborado toda la teoría de la investigación clínica. Primero se puso a punto la metodología, y luego se procedió a su regulación jurídica. La segunda mitad del siglo puede ser considerada, con toda propiedad, la «era de las regulaciones». Fue una etapa necesaria. Pero hay muchas razones para considerar que no puede verse como la última. Es preciso ir más allá. La filosofía procedente del Informe Belmont ha sido pródiga en frutos, pero todo hace pensar que su fecundidad está llegando a su fin. El siglo XXI empieza a otear nuevos horizontes. En ellos, ya no se fiará tanto a las regulaciones jurídicas, y menos se confundirá, como ha sido usual en las últimas décadas, la ética con el derecho. Investigación de calidad no puede confundirse con investigación administrativamente correcta. Un formulario correcto de consentimiento informado no asegura una información adecuada y de calidad. Lo que es condición necesaria no tiene por qué resultar suficiente. Y la ética, en este caso la ética de la investigación clínica, no puede cejar hasta la consecución de esto último.

REFERENCIAS

1. Gracia D. Investigación clínica. En: Bioética y vida. vol. 4: Profesión médica, investigación y justicia sanitaria. Bogotá: El Buho; 1998, pp. 77-110.
2. Lederer, SE. Subjected to Science: Human experimentation in America Before the Second World War. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997.
3. Lederer, SE. Research without borders: The origin of the Declaration of Helsinki. Disponible en: <http://columbiauniversity.us/itc/history/rothman/COL479C1338.pdf>. Consultado el 10 de junio de 2013.
4. Annas, GJ, Grodin, MA. The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation. Oxford: Oxford University Press; 1995.
5. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966; 274: 1354-60.
6. Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Federal Register. 1979; 44: 23192-7.
7. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE. 1999; 298: 43090.
8. Fulford B, Thornton T, Graham G. Oxford Textbook of Philosophy and Psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2006, pp. 498-538.
9. Evans HM. Should patients be allowed to veto their participation in clinical research? J Med Ethics. 2004; 30: 198-203.
10. Harris J. Scientific research is a moral duty. J Med Ethics. 2005; 31: 242-8.
11. Stjernschantz F J, Hansson MG, Eriksson S. Why participating in (certain) scientific research is a moral duty. J Med Ethics. 2013; 31 de enero.
12. Brassington I. Defending the duty to research? Bioethics. 2011; 25: 21-6.
13. Chan S, Harris J. Free riders and pious sons. Why science research remains obligatory. Bioethics. 2009; 23: 161-71.
14. Brassington I. John Harris' argument for a duty to research. Bioethics. 2007; 21: 160-8.
15. Shapshay S, Pimple KD. Participation in biomedical research is an imperfect moral duty: a response to John Harris. J Med Ethics. 2007; 33: 414-7.
16. Lauren C. Milnera LC, Magnus D. Can informed consent go too far? Balancing consent and public benefit in research. AJOB. 2013; 13: 1-2.
17. Rothstein MA, Shobel AB. Does consent bias research? AJOB 2013; 13: 27-37.
18. Francis LP, Francis JG. Data citizenship and informed consent. AJOB. 2013; 13: 38-9.
19. Ioannidis JPA. Informed consent, big data, and the oxymoron of research that is not research. AJOB. 2013; 13: 40-2.
20. El Emam, Jonker KE, Moher E, Arbuckle L. A review of evidence on

- consent bias in research. *AJOB*. 2013; 13: 42-4.
21. Giesbertz NAA, Bredenoord AL, van Delden JJM. A thick opt-out is often sufficient. *AJOB*. 2013; 13: 44-6.
 22. Groenwold, RHH, van der Graaf R, van Delden JJM. How and when does consent bias research? *AJOB*. 2013; 13: 46-8.
 23. Trafimow D. The interaction between research consent and random error. *AJOB*. 2013; 13: 49-50.
 24. Fox MD, Munoz RT. Electronic fences make good neighbors: the importance of medical records managers to protecting autonomy. *AJOB*. 2013; 13: 50-2.
 25. Freedman, B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987; 317: 141-5.
 26. CIOMS, International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. Disponible en: http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/1991_texts_of_guidelines.html. Consultado el 20 de mayo de 2013.
 27. Institute of Medicine (IOM). The Learning Healthcare System: Workshop Summary. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2007.
 28. Solomon MZ, Bonham A. (eds). Ethical oversights of learning health care system. *Hastings Center Report*. 2013; Special Issue, supplement to vol. 43, n.º 1.
 29. Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000.
 30. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
 31. Harris J, Holm S. Should we presume moral turpitude in our children? Small children and consent to medical research. *Theor Med*. 2003; 24: 121-9.
 32. Noorden, RV. Meeting targets lab lapses: attendees search for ways to tackle misconduct and sloppy science. *Nature*. 2013; 497: 300-1.
 33. Steen RG. Retractions in the scientific literature: is the incidence of research fraud increasing? *J Med Ethics*. 2011; 37: 249-53.
 34. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 17028-33.
 35. Samp JC, Schumock GT, Pickard AS. Retracted publications in the drug literature. *Pharmacotherapy*. 2012; 32: 586-95.

Investigación clínica:
cómo hemos llegado hasta aquí

Un recorrido particular a través de las últimas dos décadas

RAFAEL DAL-RÉ
XAVIER CARNÉ
DIEGO GRACIA

SUMARIO

1. Introducción	60
2. Las Normas de Buena Práctica Clínica	61
3. Las recomendaciones del CIOMS y la Declaración de Helsinki (2000-2008)	63
3.1. Las recomendaciones del CIOMS	63
3.2. Declaración de Helsinki (2000-2008)	64
4. El registro de los ensayos clínicos y la publicación de sus resultados	67
4.1. La industria farmacéutica y el registro de los ensayos clínicos	67
4.2. Las revistas médicas y el registro de los ensayos clínicos	68
4.3. Nacimiento y desarrollo de los registros generalistas de ensayos clínicos	69
4.4. La publicación de los resultados de los ensayos clínicos	71
5. Los medicamentos huérfanos	73
6. La globalización de la investigación clínica	74
6.1. El desarrollo de nuevos medicamentos	74
6.2. La investigación clínica en un mundo globalizado	77
7. La colaboración público-privada en la investigación clínica	80
7.1. Vacuna frente a rotavirus	81
7.2. Vacuna frente al paludismo	81
Referencias	84

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La investigación clínica es la actividad profesional más regulada que puede realizar un profesional sanitario en el ejercicio de su actividad. Todos los pasos necesarios para la completa realización de un ensayo clínico están sujetos a la atenta evaluación por terceros.
2. La práctica totalidad de los ensayos clínicos con medicamentos, sin que importe quién es el promotor, se realizan siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica, exigidas por las regulaciones europea y americana.
3. La publicación de las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, ha permitido que se lleven a cabo ensayos clínicos en países en vías de desarrollo con las mismas garantías éticas que en los países occidentales.
4. La última versión de la Declaración de Helsinki (2008) delimita el uso de placebo a ciertas situaciones. Así mismo, describe la manera como las comunidades que participan en un ensayo clínico promovido por un promotor de un tercer país se pueden beneficiar de su contribución.
5. En la actualidad, las agencias de regulación de medicamentos europea y americana marcan la pauta en la metodología de la investigación clínica. Los investigadores académicos han perdido relevancia en este siglo.
6. La doble obligación de registrar todo ensayo clínico antes de su inicio en un registro público y gratuito y de publicar sus resultados es la mejor manera para combatir el sesgo de publicación.
7. Las regulaciones de medicamentos huérfanos han permitido el desarrollo de más de 300 medicamentos para 200 enfermedades raras.
8. La globalización de la investigación clínica es un hecho. En la actualidad un alto porcentaje de datos de ensayos clínicos en el desarrollo de nuevos medicamentos se obtienen fuera de los países de Europa occidental y Norteamérica.
9. La colaboración público-privada es imprescindible para el desarrollo de nuevos medicamentos. Los ejemplos de las colaboraciones para el desarrollo de las vacunas frente a rotavirus y frente a la malaria, señalan sendos caminos que pueden ser útiles en otros proyectos de investigación clínica.

1. INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XVIII nació la investigación clínica (IC), tal y como la conocemos hoy. Fue entonces cuando James Lind realizó el primer ensayo clínico *controlado* comparando seis intervenciones para el tratamiento del escorbuto.¹ El siguiente salto cualitativo importante en el desarrollo de la IC aconteció dos siglos más tarde, cuando A. B. Hill *et al.* publicaron el primer ensayo clínico controlado y *con asignación aleatoria* en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con estreptomycin.² En estos últimos 65 años la IC se ha desarrollado enormemente hasta convertirse en una disciplina muy compleja y, a diferencia de otras, muy regulada. La trascendencia que sus hallazgos tienen en la salud —entendida desde la doble perspectiva de la salud individual y la de las poblaciones— la ha convertido en la actividad científica más regulada, tanto desde los poderes públicos —nacionales y supranacionales—, como por las asociaciones profesionales y los medios de comunicación habituales para su difusión, las revistas médicas. Se puede afirmar sin temor a exagerar que un profesional sanitario que se plantee realizar un ensayo clínico deberá observar un número de códigos, recomendaciones y normativas muy superior a los que corresponden a cualquier otra actividad propia de su profesión. En cada uno de los pasos que tendrá que dar, desde la redacción del protocolo hasta la publicación de los resultados del ensayo, el investigador deberá esperar la intervención ineludible de terceros. Así, y por mencionar solo unos pocos, en España

deberá: obtener la aprobación de un Comité Ético de Investigación, de la dirección del centro donde llevará a cabo el ensayo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) —si la intervención en estudio es un medicamento o un producto sanitario—; registrar el estudio en un registro público (y someterse así al escrutinio de cualquier persona interesada en su estudio); y, en fin, entregar un informe final a la AEMPS, un resumen al Comité que lo aprobó y, para publicar los resultados obtenidos, redactarlo según unas normas específicas y superar la revisión por expertos de toda revista científica seria y, en algunas de estas, enviar el protocolo del ensayo clínico junto al manuscrito. A lo largo de todo este proceso, deberá cumplir con normas nacionales —específicas de investigación, como el RD 223/2004³ o la Ley de Investigación Biomédica,⁴ o generales, como la Ley Orgánica de Protección de Datos⁵— e internacionales (v.gr., requerimiento de registro de los ensayos y su publicación según la declaración CONSORT),⁶ y códigos de conducta (v.gr., Declaración de Helsinki).⁷ En fin, el investigador deberá cumplir una gran cantidad de requisitos para poder iniciar el estudio y concluirlo con éxito —es decir, publicar los resultados—, siempre bajo la atenta mirada (y evaluación) de terceros.

Lo que ha acontecido en el desarrollo de la IC hasta nuestros días se puede resumir de muchas maneras. Una de las más gráficas es hacerlo refiriéndose a los hitos que la jalonan. Algunos de los más relevantes son, por ejemplo, la tragedia de la talidomida, la publicación

de la Declaración de Helsinki y del Informe Belmont, la obligatoriedad de que los protocolos de los ensayos tengan que ser aprobados por comités multidisciplinarios —que se denominarán a partir de ahora Comités de Ética de la Investigación (CEI), para unificar sus múltiples denominaciones a nivel internacional—, la irrupción irresistible de la biotecnología y de la farmacogenética. Estos son acontecimientos que han ido transformando la manera de realizar los ensayos clínicos en todo el mundo. A continuación queremos resaltar algunos de los eventos más singulares que requieren una mención especial: 1) la publicación de las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) dentro de la Conferencia Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano (ICH); 2) la publicación de las recomendaciones del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), y las modificaciones sufridas por la Declaración de Helsinki entre 2000 y la actualidad; 3) la obligatoriedad de registrar todo ensayo clínico antes de su inicio y de publicar sus resultados; 4) la regulación de los medicamentos huérfanos; 5) la globalización de la IC, y por último, 6) la colaboración público-privada en la IC.

2. LAS NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

En la década de 1970 existía una creciente preocupación en los EEUU acerca de la validez de los datos clínicos obtenidos en los ensayos realizados con nuevos medicamentos.⁸ Por ello, la

Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA) propuso unas obligaciones que deberían cumplir los promotores y monitores de los ensayos clínicos y los investigadores clínicos, con el fin de asegurar la calidad de los datos obtenidos. En 1981, y ya como regulaciones federales, aparecieron las reglamentaciones sobre el consentimiento informado y los CEI, con el objetivo de proteger los derechos y el bienestar de los participantes en los ensayos. Estos documentos constituyen las denominadas BPC. Las compañías farmacéuticas americanas, al realizar estudios internacionales, exportaron las BPC a Europa. Esto dio lugar a que, en la segunda mitad de la década de los 80, varios países europeos publicasen sus propias BPC. Estas recibieron una gran acogida entre los reguladores —no así entre muchos investigadores— porque se entendió, con razón, que su implantación permitiría realizar los ensayos clínicos con unos estándares éticos y de calidad uniformes, aceptables para las autoridades sanitarias de todos los países.⁹

El acuerdo alcanzado en 1996 por las autoridades reguladoras de la Unión Europea (UE), EEUU y Japón para armonizar los requerimientos que todo medicamento debe cumplir para ser autorizado para su uso en seres humanos, y en concreto, las BPC,¹⁰ significó un cambio radical en la manera en la que se llevaban a cabo los ensayos clínicos hasta entonces. Las BPC sentaron las bases para la realización de los estudios de forma que, a partir de entonces, promotores, investigadores, CEI y autoridades sanitarias sabían cuáles eran sus obligaciones y responsabilidades para

asegurar que todo ensayo se realizase de forma ética y científicamente adecuadas, asegurando en todo momento la calidad de los datos y su correcta comunicación.

Las BPC tienen tres objetivos primordiales. El primero, asegurar el correcto desarrollo clínico de los nuevos medicamentos mediante una regulación uniforme en la realización de los ensayos clínicos desde el diseño hasta la comunicación de los resultados. El segundo, asegurar el respeto de los derechos humanos de los participantes mediante la correcta obtención del consentimiento informado de todos ellos y la revisión y aprobación del estudio por un CEI independiente. Y, por último, prevenir el fraude mediante la instauración de medidas de control de calidad: las autoridades sanitarias inspeccionarían el trabajo realizado por los investigadores y promotores. A este respecto, téngase en cuenta que, entre los investigadores clínicos americanos, la falsificación de datos, las violaciones del protocolo y la falta de obtención del consentimiento informado se presentaban con una frecuencia muy preocupante.¹¹

Las BPC quedaron reguladas en la UE tras la entrada en vigor de la directiva de ensayos clínicos¹² en cada uno de los Estados miembros a partir de mayo de 2004 —en España a través de la publicación de la normativa actualmente vigente—.³ Encaminadas a regular la realización de ensayos clínicos con medicamentos promovidos por las compañías farmacéuticas, las BPC pronto se acabaron exigiendo para todos los ensayos sin que importase quién fuese el promotor. Esto respondía a una idea

compartida por muchos: no se pueden establecer dos estándares de calidad en la realización de ensayos clínicos, uno para la industria farmacéutica y otro para promotores no comerciales, fuesen investigadores individuales, grupos colaborativos, sociedades científicas u organizaciones sin ánimo de lucro. Pronto surgieron voces denunciando que los requerimientos que establecía la directiva de ensayos clínicos¹² afectarían negativamente a la IC que no estuviese promovida por la industria farmacéutica.¹³

Los requerimientos de calidad de la IC eran de tal exigencia que muchos promotores se vieron obligados a contratar parte del trabajo a un tercero: las compañías de investigación por contrato. Inicialmente solían contratarse para realizar alguna tarea en concreto (v.gr., la monitorización de los centros, el análisis estadístico), pero han llegado, en muchas ocasiones, a realizar todas las labores del promotor, no solo de estudios individuales sino de planes completos de desarrollo clínico de nuevos medicamentos. Esto ha ocurrido tanto en países occidentales como en países en vías de desarrollo. Este hecho traduce que la IC en los últimos 20 años ha pasado de ser una actividad dirigida por los centros académicos (hospitales y universidades) de países como, sobre todo, los EEUU y, en menor medida, Reino Unido, a ser una actividad muy sofisticada, orientada a las necesidades de las compañías farmacéuticas, y que sigue las pautas que dictan la propia industria y las agencias de regulación de medicamentos americana (FDA) y europea (EMA). DeMets y Califf¹⁴ se lamentan de la pérdida de liderazgo de

los investigadores académicos en la IC actual, en la que representan un papel secundario. Esto, argumentan, puede dar lugar a que no se realicen muchos estudios necesarios —los que no interesan a las compañías—, lo que podrá tener consecuencias para la salud pública.

3. LAS RECOMENDACIONES DEL CIOMS Y LA DECLARACIÓN DE HELSINKI (2000-2008)

Es curioso observar cómo la pandemia del sida influyó de manera singular en todos los aspectos del desarrollo de nuevos medicamentos y, por ende, de la IC. Respecto a los aspectos éticos de la IC, fue a mediados de la década de 1980 cuando las asociaciones de pacientes de sida empezaron a exigir su participación en los ensayos clínicos de medicamentos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estaba produciendo un cambio radical en la percepción y el protagonismo de los pacientes en los ensayos. Hasta entonces, la sociedad —a través de los CEI y de las agencias de regulación— debía proteger a los pacientes del posible daño que su participación en ensayos clínicos pudiese comportar. A partir de la segunda mitad de los años 80, eran los pacientes quienes exigían poder participar en estudios de moléculas ensayadas contra el sida de los que podrían beneficiarse. Participar en IC se convertía, por primera vez, en un derecho de los pacientes —concepto que desde entonces se mantiene vigente sobre todo entre enfermos de patologías incurables—. ¹⁵ Este hecho, de suma trascendencia, debe considerarse bajo una doble perspectiva: a) el

ensayo es éticamente aceptable si se plantea desde la «equivalencia clínica» (*clinical equipoise*), es decir, que al inicio del ensayo ninguno de los tratamientos en estudio (v.gr., fármaco experimental y comparador) es superior al otro en la relación beneficio/riesgo; y b) los pacientes deben ser conscientes y aceptar que pueden recibir beneficio (o perjuicio) por su participación en el ensayo clínico.

Por otra parte, hay que destacar que la pandemia del sida coadyuvó a la precipitación de dos hechos de suma relevancia en el desarrollo ético de la IC actual: la publicación de las recomendaciones del CIOMS, de las que existía el precedente de una recomendaciones «propuestas» publicadas en 1982, y la inclusión de dos artículos en la Declaración de Helsinki que llegaron a enfrentar a los poderes públicos —representados por la EMA y la FDA— y a la industria farmacéutica con la Asociación Médica Mundial, muchos investigadores, instituciones y organizaciones no gubernamentales (ONG).

3.1. Las recomendaciones del CIOMS

El auge de la IC en países de renta baja, íntimamente conectado con la aparición del VIH, hacía necesario que alguna institución u organismo se ocupase de difundir y requerir el cumplimiento de los preceptos recogidos en la Declaración de Helsinki en aquellos países en los que no había regulación nacional aplicable. Esta labor la cumplió el CIOMS —ONG ligada a la OMS— con la publicación en 1993 de las «Recomendaciones éticas internacionales

para la investigación biomédica en seres humanos», que fueron actualizadas en 2002.¹⁶ Estas recomendaciones están dirigidas especialmente a países con pocos recursos económicos, con el propósito de ayudar en el establecimiento de las políticas nacionales sobre la ética de la investigación biomédica, aplicando los estándares éticos teniendo en cuenta las circunstancias locales. Desde su publicación han ganado en prestigio y su observancia se ha convertido en una obligación para cualquier promotor o investigador que quiera realizar un ensayo clínico en los países en vías de desarrollo. Hay que destacar que estas recomendaciones sancionan aspectos de suma importancia en la realización éticamente correcta de ensayos clínicos en países de renta baja, tales como los incluidos en la tabla 1. La aparición de estas recomendaciones ha facilitado enormemente la realización ética de ensayos en países de renta baja, no solo de enfermedades que les son propias, sino en patologías presentes también en los países occidentales, como se verá más adelante.

3.2. *Declaración de Helsinki (2000-2008)*

La Asociación Médica Mundial publicó la primera versión de la Declaración de Helsinki en 1964, y desde entonces ha emitido seis enmiendas al texto completo y dos parciales a sendos artículos. Con el transcurso del tiempo, la Declaración de Helsinki ha ido ganando en influencia de forma que, en la actualidad, todo investigador que quiera realizar un ensayo clínico en cualquier país del mundo debe cumplir con los preceptos éticos contenidos en ella. En algunos países, como en España, también por imperativo legal.³

En la versión del año 2000 se incluyeron dos artículos que fueron muy controvertidos: uno referente al uso de placebo, y otro relativo a la provisión del tratamiento a los participantes del estudio una vez este hubiese concluido. Ambos provenían de la polémica surgida por la realización en países de renta baja de ensayos clínicos en mujeres embarazadas y portadoras del VIH —en los que se estudió la eficacia del trata-

Tabla 1. Recomendaciones CIOMS.¹⁶ Algunos aspectos particulares de la realización de ensayos clínicos en países en vías de desarrollo

1. Ensayo clínico promovido por una institución a realizar en un tercer país.
 - 1.1. Aprobación por, al menos, dos Comités independientes,* uno del país en donde se llevará a cabo el ensayo y otro del país al que pertenece el promotor. Este debe asegurarse de que los estándares éticos aplicables al ensayo clínico son tan exigentes como los que se aplican en el país al que pertenece el promotor (recomendación n.º 3).
 - 1.2. En los países que carecen de la capacidad para asegurar la calidad científica y ética de la investigación clínica, los promotores de otros países tienen la obligación ética de que la investigación propuesta contribuya a establecer y mejorar

los comités independientes* locales, la capacidad investigadora, a desarrollar tecnologías adecuadas para el cuidado de la salud y de la investigación biomédica, al entrenamiento del personal y a la educación de la comunidad de donde procederán los participantes del estudio (recomendación n.º 20).

1.3. Los promotores están éticamente obligados a asegurar (recomendación n.º 21):

- la disponibilidad de los servicios sanitarios esenciales para realizar el ensayo de forma segura.
- el tratamiento de los participantes que sufran daño por su participación en el ensayo clínico.
- los servicios que, como beneficio para la comunidad, sean parte del compromiso adquirido por el promotor antes de iniciar el ensayo. Esta es la forma de cumplir la recomendación de que el promotor debe poner a disposición de la comunidad el producto (o intervención) desarrollado (recomendación n.º 10, véase punto 3 más abajo).

2. Consentimiento informado. En algunas culturas, el investigador solo podrá acercarse a los participantes potenciales después de haber obtenido el permiso del líder de la comunidad, un consejo de ancianos u otra autoridad. Estas costumbres deben respetarse. Sin embargo, bajo ningún concepto, el permiso del líder de la comunidad debe sustituir la obtención del consentimiento informado individual de cada persona. El promotor debe desarrollar herramientas y mecanismos que permitan informar de forma adecuada a los participantes potenciales. Hay que tener especial cuidado con conceptos tales como aleatorización y placebo (recomendación n.º 4).
3. La investigación debe responder a una necesidad de la comunidad donde se pretende realizar el ensayo clínico. Cualquier producto (o intervención) que se desarrolle debe ser puesto a disposición, de forma razonable, de la comunidad donde se realizó el estudio. Tan importante es esto como lo contrario, esto es, que si se piensa que un producto (o intervención), una vez comercializado, no va a estar disponible para una determinada comunidad, no es ético realizar ensayos para su desarrollo clínico en esa comunidad (recomendación n.º 10).
4. No se debe excluir de los estudios clínicos a las mujeres en edad fértil. La posibilidad de quedar embarazada no debe ser, por sí misma, un criterio de exclusión. Si su participación puede poner en riesgo al feto o a la mujer, se debe tener una conversación con la mujer para que esta tome una decisión racional; en todo caso, el promotor debe poner a disposición de la mujer métodos anticonceptivos y tests de embarazo antes de que se inicie el ensayo (recomendación n.º 16).
5. Solo se deben realizar ensayos clínicos en mujeres embarazadas cuando la investigación se relacione con las necesidades sanitarias de la mujer embarazada o el feto, y cuando haya datos fiables de pruebas de experimentación animal (teratogenicidad y mutagenicidad) (recomendación n.º 17).

* Se ha respetado el nombre que reciben estos comités por el CIOMS. En este capítulo (y en todo el libro) se han denominado «Comités de Ética de la Investigación».

miento de corta duración con zidovudina frente a placebo, durante parte del embarazo y tras el nacimiento del niño, para prevenir la transmisión perinatal VIH—, cuando ya se había demostrado la eficacia de la medicación en un estudio previo.¹⁷ Los ensayos clínicos denunciados fueron promovidos por los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU, y fue en este país donde surgieron las críticas más duras. Estas se fundamentaban en que no era ético administrar placebo, y así poner a cientos de niños en riesgo de contraer la infección por VIH, cuando la zidovudina se había mostrado eficaz en prevenir la transmisión perinatal.^{18,19} Surgió un rechazo a lo que se dio el nombre de «doble estándar»: no es aceptable que exista un estándar ético en los países occidentales que impide el uso de placebo en ciertos ensayos, y otro diferente en los países en vías de desarrollo que sí lo permite. La polémica traspasó los límites de las revistas médicas y alcanzó a la EMA y a la FDA, que rechazaron aceptar la versión de la Declaración del año 2000, ya que en esta se prohibía de facto el uso de placebo en ensayos clínicos en patologías con intervenciones probadas. Así, para la EMA, la razón fundamental para su rechazo de la versión del año 2000 era que «impediría obtener pruebas científicas fiables para la evaluación de nuevos productos medicinales, e iba en contra de los intereses de la salud pública...».²⁰ De hecho, y como prueba palpable del rechazo, el Parlamento Europeo ignoró la versión del año 2000 y mencionó en el prólogo de la directiva de ensayos clínicos del año 2001¹² la versión del año 1996. Respecto al

artículo relativo a la provisión del tratamiento a los participantes del ensayo una vez este hubiese concluido, baste mencionar aquí que la Declaración exigía proveer a aquellos del mejor método preventivo, diagnóstico y terapéutico «identificado en el estudio», algo que era, en muchas ocasiones imposible de cumplir en países sin cobertura sanitaria pública, o que constituía un error desde las perspectivas científica y reguladora (véase capítulo 18).

Estos dos artículos dieron lugar a sendas «notas aclaratorias» en los años 2002 y 2004 por parte de la Asociación Médica Mundial. En la versión del año 2008, los textos acordados y hoy vigentes permiten, por un lado, el uso de placebo en ciertas circunstancias, y por otro, amplían el tipo de beneficio al que los participantes tienen derecho tras acabar el ensayo —en el mismo sentido que las recomendaciones del CIOMS antes comentadas (tabla 1)—. Los argumentos de índole metodológica de las agencias de regulación (EMA y FDA) en el caso del placebo, y los argumentos de tipo logístico de los promotores (la industria farmacéutica, pero no solo ella) en el caso del acceso al tratamiento una vez concluido el ensayo clínico, se impusieron a los criterios de la propia Asociación Médica Mundial, y de muchas instituciones y ONG. La incorporación en la versión del año 2008 de aspectos novedosos como, por ejemplo, la obligatoriedad de registrar los ensayos clínicos, y el derecho de los participantes a conocer los resultados del estudio en el que participaron, han convertido a la Declaración de Helsinki en un texto muy completo sobre las obligacio-

nes que un investigador debe observar cuando lleva a cabo un estudio clínico —o cualquier otro tipo de investigación biomédica—. La versión de 2008 de la Declaración está en estos momentos en proceso de revisión.

4. EL REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y LA PUBLICACIÓN DE SUS RESULTADOS

En 1980 Hemminki²¹ informó de que no se habían publicado los resultados de muchos de los ensayos clínicos controlados que constituían los *dossiers* de registro de psicotrópicos presentados por las compañías farmacéuticas ante las autoridades reguladoras de Suecia y Finlandia. En ese mismo año se hacía público que solo la mitad de los trabajos presentados en los congresos se acababan publicando en revistas médicas.²² En 1986, Simes,²³ realizando un meta-análisis del tratamiento del cáncer de ovario con agentes alquilantes, observó resultados dispares dependiendo de si en el análisis incluía los resultados de los ensayos que estaban registrados en un registro de ensayos clínicos de oncología o si, por el contrario, utilizaba aquellos cuyos resultados estaban publicados. Estos estudios demostraban que existía un sesgo de publicación. En los años posteriores el panorama se fue completando con otros análisis. La industria farmacéutica fue rápidamente acusada de publicar de forma selectiva: procuraba no publicar los resultados negativos de sus ensayos.²⁴ También se evidenció que había un sesgo de publicación en ensayos clínicos promovidos por fondos públicos.²⁵ La evi-

dencia acerca de la existencia de sesgo también provino de estudios llevados a cabo por los CEI que los habían aprobado.²⁶ Una revisión que incluyó cerca de 30.000 resúmenes presentados en congresos estimó que, transcurridos nueve años, la tasa de publicación en revistas científicas de los resultados completos de los ensayos clínicos controlados fue del 63%.²⁷ Dwan *et al.*²⁸ establecieron claramente que existe un sesgo de publicación en la literatura médica: los estudios con resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados, así como también las variables que obtienen resultados estadísticamente significativos. Este panorama condujo a Chan a afirmar que «las pruebas empíricas acumuladas han mostrado que la comunicación selectiva de los resultados es un problema sistémico que afecta a todo tipo de ensayos clínicos, incluso a los que no tienen conexiones comerciales». ²⁹ Es más, los datos actuales indican que el sesgo de publicación tiene su origen, sobre todo, en los propios investigadores quienes, por diversas razones, deciden no enviar a publicar los resultados de sus estudios.³⁰

4.1. La industria farmacéutica y el registro de los ensayos clínicos

En 2004, cuatro años antes de que Chan manifestase la opinión tan contundente y desalentadora antes mencionada, acontecieron varios hechos relevantes. Uno fue que el fiscal general de Nueva York, Eliot Spitzer, demandó a GSK por no haber hecho públicos los resultados de los ensayos clínicos que mostraban los efectos de ideación suicida del an-

tidepresivo paroxetina en niños con depresión mayor. En ese mismo año, una revisión sistemática demostraba que si se utilizaban los resultados publicados y no publicados, ningún antidepresivo —excepto fluoxetina— mostraba una relación beneficio/riesgo favorable en población infantil y adolescente.³¹ La respuesta de GSK no se hizo esperar, anunció en 2004 la creación de un registro público en Internet en el que colgaría los resultados de los ensayos que había promovido, pero limitado a los referidos a medicamentos comercializados.³² Con esto se pretendía que los médicos prescriptores pudieran tener acceso a los resultados de todos los estudios de los medicamentos que estaban comercialmente disponibles. Otras compañías farmacéuticas siguieron los pasos de GSK. Si bien este paso debe considerarse importante, solo tuvo un efecto parcial sobre la publicación selectiva. Hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos a través de un registro de una firma farmacéutica —aunque utilizase el formato (E3) recomendado por la ICH—,³³ hurtaba al lector la crítica realizada a través de la revisión por expertos que acontece en el proceso de publicación de un artículo por una revista científica. La publicación exige poner en contexto los resultados del ensayo con los conocimientos existentes hasta ese momento, algo que no ocurre con la mera exposición de los resultados en el registro. Además, con la decisión tomada por las firmas farmacéuticas, quedaban fuera del acceso público todos los ensayos clínicos en los que se evaluaron medicamentos que, por la razón que fuese, no se acababan comer-

cializando. No hay duda de la importancia que tiene hacer públicos los datos —no solo de eficacia, sino también de seguridad— de cualquier molécula para su revisión posterior por investigadores que pudieran estar estudiando el mismo medicamento en patologías diferentes o con medicamentos con estructuras químicas similares. Quedaba claro que el control de la publicación selectiva solo se lograría si todos los ensayos clínicos se registraran antes de su inicio de forma que, transcurrido cierto tiempo, se pudiese saber qué resultados de qué ensayos clínicos habían sido publicados y cuáles no. Y este requerimiento fue solicitado por uno de los protagonistas clave de la IC: las revistas médicas.

4.2. Las revistas médicas y el registro de los ensayos clínicos

La carrera profesional de cualquier investigador está relacionada con el número y calidad de los artículos que publica. En qué revistas se publican estos artículos cobra una importancia capital, ya que a mayor prestigio de las revistas, mayor prestigio del investigador y, por ello, más posibilidades de reconocimiento académico y social. En 2004, el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE), constituido por un pequeño grupo de las principales revistas de medicina, emitió un comunicado que revolucionó la IC: a partir de 2005 las revistas pertenecientes al ICMJE solo aceptarían **para revisar los manuscritos** de los resultados de los ensayos clínicos siempre y cuando estos hubiesen sido incluidos en un registro público y de acceso gratuito, antes o en el momento

de haber incluido el primer participante.³⁴ Todos los ensayos deben cumplir esta exigencia sin que importe la intervención en estudio, excepto los ensayos de fase I.³⁴ Esta decisión estaba encaminada a combatir la publicación selectiva que ejerce una influencia perversa en la práctica clínica. Habitualmente, los médicos modifican sus prácticas terapéuticas siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Estas se fundamentan en opiniones de expertos, revisiones sistemáticas y meta-análisis, para las que se tienen en cuenta, sobre todo, los resultados de los ensayos publicados. Si existe publicación selectiva —es decir, se dejan de publicar los ensayos clínicos con resultados negativos—, las conclusiones de las revisiones sistemáticas estarán necesariamente sesgadas, en general, a favor de la intervención objeto de la evaluación. Este hecho puede tener una trascendencia significativa en el tratamiento prescrito por los médicos a sus pacientes.

4.3. Nacimiento y desarrollo de los registros generalistas de ensayos clínicos

La historia de los registros de ensayos clínicos generalistas —es decir, que aceptan todo tipo de ensayos sin restricción alguna— se inicia en 1997 cuando una ley obligó a la creación de un registro para los ensayos clínicos de los EEUU.³⁵ Así, en el año 2000 nació el registro de los Institutos Nacionales de la Salud/FDA, el ClinicalTrials.gov,³⁶ en un principio dedicado al registro de ensayos con medicamentos en patologías graves o que pusieran en peligro la

vida de los pacientes. En paralelo, a finales del siglo pasado, y bajo el patrocinio de una editorial privada británica, se creó el registro ISRCTN (International Standard Randomized Controlled Trial Number) con el objetivo de «incrementar la disponibilidad y promover el intercambio de información sobre ensayos clínicos con asignación aleatoria en marcha a nivel mundial».³⁷

El registro de ensayos clínicos fue un tema que alcanzó tal importancia durante los primeros años de este siglo, que fue identificado como prioritario para la OMS. De esta forma, nació un proyecto auspiciado por esta organización que perseguía, entre otras cosas, acordar la cantidad mínima de datos del ensayo que es necesario proporcionar al público. Y así, un equipo multidisciplinar integrado por representantes de, entre otros, investigadores, gobiernos, ICMJE e industria farmacéutica, alcanzó un acuerdo acerca de la información mínima que todo ensayo registrado debería hacer pública y que se resume en 20 puntos³⁸ (tabla 2). La OMS coincide con la postura del ICJME pero entiende, por el contrario, que los ensayos de fase I también deben registrarse. El registro de los ensayos clínicos antes de su inicio presenta muchos aspectos positivos como, por ejemplo: permitir que la comunidad científica conozca cuáles son las áreas deficientes en la investigación médica en cualquier patología, evitar la duplicidad de ensayos, facilitar la colaboración entre investigadores interesados en un mismo problema de salud y el reclutamiento de los ensayos, y dar a conocer los problemas potenciales que se puedan presentar en los ensayos en marcha.³⁸

Tabla 2. Serie de datos del registro de ensayos de la Organización Mundial de la Salud.³⁸ Datos imprescindibles para que un ensayo clínico quede correctamente registrado en cualquier registro.

1. Registro primario y número de identificación del ensayo.
2. Fecha de inscripción en el registro primario.
3. Números de identificación secundarios.
4. Fuentes de apoyo dinerario o en material.
5. Promotor principal.
6. Promotores secundarios.
7. Contacto para preguntas públicas.
8. Contacto para preguntas científicas.
9. Título público.
10. Título científico.
11. Países donde se realiza el reclutamiento.
12. Enfermedades o problemas de salud objeto del estudio.
13. Intervenciones.
14. Criterios de inclusión y exclusión clave.
15. Tipo de estudio.
16. Fecha de inclusión del primer caso.
17. Tamaño previsto de la muestra.
18. Estado del reclutamiento.
19. Variable(s) primaria(s).
20. Variables secundarias clave.

A lo largo del siglo XXI, países como Alemania, Australia y Nueva Zelanda, Francia, Holanda, Italia y Japón, crearon sus propios registros para incluir los estudios en los que participasen centros de sus propios países. La AEMPS, para dar cumplimiento a lo establecido en la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios,³⁹ ha puesto en marcha el Registro Español de Estudios Clínicos en 2013. La OMS, por su parte, ha auspiciado y colaborado en la creación de registros en Brasil, China,

Corea, Cuba, India, Irán, Sri Lanka y el Pan Africano.³⁸ La Unión Europea también dispone de su registro público (EU Clinical Trials Register), donde recoge la información de los ensayos clínicos con medicamentos que se realizan en al menos un Estado miembro.⁴⁰ El registro más popular entre promotores e investigadores de todo el mundo es el americano, ClinicalTrials.gov,³⁶ que en junio de 2013 contaba con 120.000 ensayos clínicos registrados, ya fueran de medicamentos o de otro tipo de intervención (v.gr., radioterapia, conducta, cirugía,

dieta). A mucha distancia se sitúan el de la UE, que contaba con 19.600 ensayos clínicos de medicamentos registrados,⁴⁰ y el inglés, el ISRCTN, con 10.800 ensayos clínicos registrados de todo tipo.³⁷

A que los promotores e investigadores registren y hagan públicos sus ensayos no solo han contribuido las posturas del ICMJE y la OMS, sino también las decisiones tomadas por la FDA y la EMA. Así, en los EEUU, desde 2007 la FDA obliga a los promotores a registrar sus ensayos en ClinicalTrials.gov.⁴¹ Parte de la información de la base de datos de ensayos clínicos de la EMA, EudraCT —que contiene toda la información de los ensayos con medicamentos en los que participa al menos un país de la UE, pero que solo es accesible a

la EMA y a las autoridades sanitarias de los Estados miembros—, comienza a hacerse pública a través del EU Clinical Trials Register a partir de 2011, pero incluyendo ensayos registrados en EudraCT desde 2004.⁴⁰

4.4. *La publicación de los resultados de los ensayos clínicos*

El promotor tiene la obligación ética de publicar o hacer públicos los resultados del ensayo clínico desde la publicación de la versión del año 2000 de la Declaración de Helsinki (tabla 3). Más recientemente, este requerimiento ha sido incorporado a las regulaciones americana⁴¹ y de la UE.^{43,44} A pesar de ello, hace poco un estudio señalaba que el 78%

Tabla 3. Evolución histórica de la obligatoriedad de registrar los ensayos clínicos y hacer públicos sus resultados

Año	Registrar el ensayo clínico	Publicar y/o hacer públicos los resultados
2000		Declaración de Helsinki
2004	Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE) ³⁴	España. Real Decreto 223/2004 ³
2006	OMS. Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (IC-TRP) ³⁸	
2007	EEUU. Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) ⁴¹	EEUU. Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) ⁴¹
2008	Unión Europea. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁴² Declaración de Helsinki ⁷	Unión Europea. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁴²
2009	Unión Europea. Ensayos clínicos en pediatría. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁴³	Unión Europea. Ensayos clínicos en pediatría. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁴³

de los ensayos obligados a publicar sus resultados, no lo habían hecho según exige la regulación americana.⁴⁵ Hay que mencionar que los ensayos clínicos promovidos por la industria cumplieron con este requerimiento en mayor medida que los que fueron promovidos por los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU (40% frente al 8%).⁴⁵

El hecho de que esta obligación esté contemplada en la Declaración de Helsinki extiende su cumplimiento más allá de los ensayos clínicos que estu-

dian intervenciones sujetas a regulación (fármacos, productos biológicos y productos sanitarios), afectando a todos los ensayos sin que importe el tipo de intervención en estudio. Esto es relevante por cuanto el número de estudios que se realizan para evaluar intervenciones no reguladas (v.gr., radioterapia, dieta, conducta) es significativo (tabla 4).⁴⁶ La Declaración de Helsinki vigente obliga a los investigadores a publicar, o hacer públicos, tanto los resultados de los estudios positivos, como de los negativos

Tabla 4. Características de los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov entre 2000 y 2010 (n=79.413)⁴⁶

Característica		%
Tipo de intervención (a)	Medicamento	66
	Procedimiento	12
	Producto biológico	8
	Conducta	8
	Producto sanitario	8
	Radioterapia	3
	Dieta	3
	Genética	1
	Otros	8
Región	Norteamérica	63
	Europa	28
	Asia (b)	18
	América central y del sur	5
	África	3
	Sin datos	9
Reclutamiento esperado (número de participantes)	1-100	62
	101-1000	34
	>1000	4
Promotor principal	Industria	36
	Gobierno de EEUU	9
	Otros	55

a) Suma más de 100% pues en muchos ensayos se estudian diversos tipos de intervenciones.

b) En esta tabla, Asia=Asia/Pacífico + Oriente Medio.

o no concluyentes.⁷ Como curiosidad, fue la regulación española la primera en exigir la publicación de los resultados de los ensayos clínicos —fueran positivos o negativos—.³

Llegados a este punto, hay que mencionar que los autores que informan de resultados de ensayos clínicos con asignación aleatoria deberán cumplir, por exigencia de los directores de las revistas médicas más prestigiosas, con los requisitos de la declaración CONSORT⁶ si quieren que las revistas evalúen sus manuscritos. Esta declaración, publicada por primera vez en 1996, pretendía atajar un problema que se había hecho patente desde hacía tiempo: con frecuencia la información facilitada en los artículos sobre el diseño, ejecución, análisis y resultados era insuficiente e, incluso, inexacta.^{47,48} La declaración CONSORT, actualizada en 2001 y en 2010,⁶ consiste en una lista de 32 elementos de información que todo ensayo clínico con asignación aleatoria debe incluir en el manuscrito. Estos van desde cómo estructurar el resumen a, por ejemplo, la descripción del diseño, los criterios de selección de los participantes, el método de aleatorización y, en fin, los métodos estadísticos de análisis, sin olvidar informar del número y nombre del registro del estudio.⁶ Según una revisión sistemática reciente, cumplir con los requisitos de la declaración CONSORT puede mejorar la información publicada, aunque sigue siendo manifiestamente mejorable, lo que denota cierta permisividad por parte de las revistas que publican resultados de ensayos clínicos.⁴⁹

El hecho de tener que registrar ciertos datos, al menos, los 20 elementos de in-

formación necesarios para que un ensayo quede correctamente registrado (tabla 2), ha permitido —además de combatir la publicación selectiva— poner en evidencia que bastantes investigadores tienen comportamientos poco éticos al publicar los resultados, algo de lo que se tratará en el capítulo 20.2 de este libro.

5. LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

La investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos es una historia exitosa que se pone de manifiesto con la gran cantidad de medicamentos y vacunas de los que dispone el clínico en la actualidad. La erradicación de la viruela en 1980,⁵⁰ y la aprobación en la UE del primer producto de terapia génica en 2012,⁵¹ son dos acontecimientos de trascendencias opuestas: uno con beneficio para todos los seres humanos, otro para algunos de los pocos (1-2 casos/millón) que padecen deficiencia familiar de la lipoproteína lipasa. El éxito se fundamenta en que los medicamentos son uno de los negocios más rentables de la sociedad occidental: para la población (y sus Gobiernos), la salud es el bien máspreciado y está dispuesta a pagar por recuperarla. Las industrias farmacéutica y biotecnológica invierten enormes cantidades de dinero en la I+D de nuevos medicamentos pero, en contrapartida, obtienen importantes beneficios cuando los comercializan. Como desde los años 60 esta industria orientó su negocio (y por ello su I+D) hacia las enfermedades más prevalentes de Occidente, decidió no invertir en las enfermedades raras, poco prevalentes en Europa y Norteamérica.

Los dos mayores problemas de los pacientes que padecen enfermedades raras son la demora diagnóstica —que puede alcanzar muchos años— y la ausencia de tratamientos efectivos. Para favorecer la I+D de tratamientos para las enfermedades raras, los llamados medicamentos «huérfanos», primero en EEUU (1983) y luego en la UE (2000), se establecieron sendas normativas que incluían una serie de ventajas reguladoras, fiscales y de exclusividad comercial, que motivasen a la industria a invertir en la I+D de aquellos.⁵² En la UE se consideran enfermedades raras a las debilitantes o que pongan en peligro la vida del enfermo y que tengan una prevalencia menor de 5 casos cada 10.000 habitantes. En la UE afectan al 6-8% de la población, es decir, hay entre 27 y 36 millones de enfermos. Se calcula que hay entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras, el 80% de las cuales son de origen genético. En los EEUU, y tras 25 años de legislación sobre medicamentos huérfanos, se han aprobado 326 medicamentos para 200 enfermedades.⁵³ Este panorama se ve ensombrecido por un hecho imprevisto: algunos (pocos) medicamentos huérfanos están produciendo muchos beneficios para las compañías que los comercializan.⁵⁴ No parece moralmente correcto que una compañía, que se aprovechó de las ventajas que las legislaciones ofrecían para desarrollar un medicamento huérfano, lo venda a precios tan altos que acabe convirtiéndose en un negocio de enormes proporciones. Aunque parece razonable que las legislaciones americana y europea de medicamentos huérfanos deben enmendarse para evitar estos casos, no

hay duda de que aquellas y la irrupción de la biotecnología han dinamizado la I+D de nuevos medicamentos de forma muy significativa. Sin embargo, cuando se estudian los ensayos en fases tempranas de desarrollo clínico de las 20 enfermedades que más alta mortalidad producen (y producirán) en el mundo, se observa que la mayor parte de la IC se realiza, tanto por parte de promotores públicos como privados, en patologías de interés para Occidente: cáncer, diabetes y sida/VIH.⁵⁵

6. LA GLOBALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

6.1. *El desarrollo de nuevos medicamentos*

La I+D de nuevos medicamentos es una actividad de alto riesgo: de cada 100 moléculas de las que se inicia el proceso de I+D solo cuatro se comercializan.⁵⁶ Algunas características del desarrollo de nuevos productos se muestran en la tabla 5. La realidad nos muestra que el número de nuevos medicamentos aprobados anualmente está en una meseta por debajo del 50% de lo que ocurrió en los años 90. Así, en EEUU, desde un máximo de 56 aprobaciones de nuevas entidades que se produjo en 1996, el número fue disminuyendo hasta situarse en torno a 18-25 aprobaciones/año en el quinquenio 2005-2010, para repuntar y alcanzar los 30 y 39 en 2011 y 2012, respectivamente.⁵⁹ Es de destacar que, entre 2007 y 2012, el 33% y el 37% de los nuevos medicamentos autorizados anualmente son medicamentos huérfanos.⁵⁹ La «recuperación»

Tabla 5. Algunas características generales del desarrollo clínico de nuevos medicamentos. Datos de los EEUU

Coste de realización (a) (m\$ EEUU)	592	Paul <i>et al.</i> , 2010 ⁵⁶
Coste de los ensayos clínicos (b):		
Fase I	128	
Fase II	185	
Fase III	235	
Coste capitalizado (a) (m\$ EEUU)	954	Paul <i>et al.</i> , 2010 ⁵⁶
Coste de los ensayos clínicos (b):		
Fase I	273	
Fase II	319	
Fase III	314	
Tiempo mediano de la fase de desarrollo clínico según clase terapéutica: 2005-09 (años/intervalo)		Kaitin y DiMasi, 2011 ⁵⁷
Inmunología	7,0 / 1,9-9,8	
Sistema Nervioso Central	6,4 / 1,7-26,7	
Cáncer	6,2 / 0,3-16,0	
Anestesia/Analgesia	6,1 / 1,1-9,0	
Cardiovascular	5,8 / 3,2-15,5	
Infecciones	5,4 / 1,8-9,2	
Endocrinología	5,4 / 2,6-15,6	
Gastrointestinal	5,3 / 2,2-10,7	
Infección por VIH/sida	3,6 / 2,8-8,1	
Tiempo mediano de la fase de desarrollo clínico: 2005-09 (años)		Kaitin y DiMasi, 2011 ⁵⁷
Medicamentos huérfanos	4,9	
Medicamentos no huérfanos	6,0	
Probabilidad de llegar al mercado según entra en cada fase de ensayos clínicos: 2006-8		Arrowsmith, 2012 ⁵⁸
Fase I	5%	
Fase II	11%	
Fase III	66%	

a) Por producto que se comercializa.

b) Fase I: farmacología clínica.

Fase II: estudios exploratorios de eficacia.

Fase III: estudios confirmatorios de eficacia.

m\$: millones de dólares EEUU.

en el número de nuevos medicamentos autorizados en los años 2011 y 2012 no afecta a la idea, muy arraigada entre las instituciones involucradas en la I+D, de que el modelo está prácticamente agotado. En este sentido se ha planteado un nuevo modelo, que cambia de forma paradigmática la futura I+D de nuevos medicamentos, fundamentado en la colaboración transparente y coordinada de todos los interesados —incluyendo las organizaciones de pacientes—,⁶⁰ y cuya influencia, de tener éxito, no se podrá observar hasta dentro de bastantes años.

Probablemente el ensayo clínico más grande jamás realizado ha sido el de la vacuna inactivada de la polio frente a placebo llevado a cabo en 1954 en los EEUU —con limitada participación de Canadá y Finlandia—. En este estudio participaron más de 1,6 millones de niños. Produjo una viva polémica desde las perspectivas ética, metodológica y científica, pero mostró una eficacia del 80-90% en la prevención de la polio parálítica.⁶¹ Este tipo de ensayo no se volvió a realizar, aunque en una escala significativamente menor, hasta muchos años después. El espaldarazo metodológico lo proporcionaron Yusuf *et al.*⁶² al publicar los fundamentos teóricos de los que acabaron por denominarse «megaensayos». Estos son ensayos clínicos sencillos, con una variable principal dura (v.gr., *exitus*), que evalúan intervenciones simples y con un elevado número de participantes de fácil reclutamiento. En la década de los 80 se iniciaron dos series de ensayos clínicos en la supervivencia del infarto de miocardio que han sido el paradigma de los megaensayos: los GISSI (publicados entre

1986 y 1999) y los ISIS (entre 1986 y 1995). Todos ellos incluyeron miles de pacientes. En el ISIS-4, 1.086 centros de 31 países incluyeron 58.050 casos.⁶³ Si bien los ISIS pueden servir de ejemplo de la globalización de la IC, pues en ellos participaron muchos países, tienen ciertas características derivadas de su propia idiosincrasia como megaensayos que los alejan de lo que verdaderamente se debe entender como la IC *ortodoxa*, mucho más compleja, con variables de evaluación menos duras, de reclutamiento más difícil, y en la que se recogen muchos más datos y a lo largo de más tiempo de seguimiento.

En general, los ensayos que han marcado la pauta metodológica a lo largo de las últimas dos décadas han sido los que se han realizado para la obtención de los datos que permitiesen la eventual aprobación de la comercialización del medicamento en estudio por la EMA y la FDA. Son estudios en los que se registran muchos datos de todo tipo (v.gr., clínicos, de laboratorio, de imagen), en enfermedades complejas, muchas de curso crónico. La realización de estos ensayos clínicos se ha complicado sobremanera desde la entrada en vigor de las ICH, sobre todo para satisfacer las exigencias crecientes de las agencias de regulación de medicamentos (EMA y FDA). La historia es simple: los promotores acuerdan con las agencias los ensayos que demostrarán la eficacia y seguridad adecuadas del nuevo medicamento, e intentan llevarlos a cabo de forma que tengan muchas posibilidades de ser aceptados cuando se presenten sus datos a las agencias. Los resultados así lo indican: el 66% de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre

2008 y 2010 lo hicieron tras la primera evaluación, mientras que un 26% requirió una sola presentación adicional de datos del *dossier* de registro inicial para obtener la autorización de comercialización.⁶⁴ Ahora bien, hay que resaltar que cuando se pretende desarrollar un producto con mucha celeridad, aunque sea biotecnológico, se pueden cometer errores importantes que conducen a las agencias a rechazar el *dossier* de registro.⁶⁵

6.2. *La investigación clínica en un mundo globalizado*

La realización de grandes ensayos clínicos para investigar aspectos relevantes del tratamiento de ciertas patologías ha sido clave para, por ejemplo, descubrir hace más de 20 años que los antiarrítmicos en pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio, en contra de lo que se pensaba, producen un exceso de mortalidad por arritmia frente a placebo (CAST I y CAST II, 1.727 y 1.155 casos, 2 países).^{66,67} En las últimas dos décadas, las exigencias de la EMA y de la FDA por un lado, y el hecho de que los tratamientos disponibles en algunas patologías tengan unas tasas de respuesta muy elevadas por otro, hacen que los tratamientos que pretendan obtener mejoras clínicamente significativas requieran de la realización de estudios enormes en el número de participantes, y más complejos y exigentes que los megaensayos antes comentados. Aunque hay ensayos clínicos de estas características llevados a cabo sin ayuda financiera de la industria, como son los casos de HOPE en pacientes de alto riesgo cardiovascular (9.451 pacientes,

16 países),⁶⁸ y ALLHAT en pacientes hipertensos de alto riesgo (42.418 pacientes, 2 países),⁶⁹ suele ser la industria quien se ha embarcado con frecuencia creciente en ensayos muy complejos y en multitud de países. Como botón de muestra baste mencionar UPLIFT en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5.993 pacientes, 37 países)⁷⁰ y RELY en fibrilación auricular (18.113 pacientes, 44 países).⁷¹ La pregunta que surge es qué circunstancias se han dado para que la industria haya decidido realizar estos estudios en los cinco continentes. Hay tres factores que hay que resaltar.

Hace tres décadas la economía mundial empezó a globalizarse. Todo empezó cuando ciertas compañías multinacionales desmontaron sus fábricas primero en Norteamérica y luego en países de Europa occidental para instalarlas en países de Latinoamérica y de Europa oriental. En nuestro continente, la caída del Muro de Berlín precipitó estos hechos de forma notable. Después, Internet llegó para borrar las barreras de la comunicación casi de un plumazo. Hoy en día, muchas compañías con sede en un país occidental producen sus productos en países asiáticos o de América Latina. La razón fundamental es que allí el factor que más influye en el coste de producción, el coste de la mano de obra, es mucho más barato que en cualquier país occidental. Lo mismo, aunque con matices significativos, ha ocurrido en la IC. Los países de Europa oriental y América Latina primero y, más tarde, los países en vías de desarrollo de África y Asia se incorporaron a la IC porque el coste por participante incluido en un

ensayo clínico es muy inferior al de Europa occidental y Norteamérica. Así, se ha mencionado que un participante incluido en India cuesta al promotor del ensayo menos de una décima parte del coste en los EEUU.⁷²

Por otra parte, el coste carecería de valor si la calidad de los datos obtenidos no estuviese asegurada. A ningún promotor le interesaría realizar parte de un ensayo clínico en, por ejemplo, Bulgaria, Tailandia o Perú, si la EMA y la FDA no aceptasen los datos obtenidos en estos países como válidos para obtener la aprobación de ese nuevo medicamento. Y aquí aparece la

utilidad de cumplir las BPC y las recomendaciones del CIOMS: todo promotor que cumpla sus requerimientos no tendrá problemas con las agencias de regulación. La prueba más clara de la calidad y validez de los datos obtenidos en países que no pertenecen a Europa occidental y Norteamérica, es que el 39% de los casi 900.000 participantes incluidos en los ensayos clínicos confirmatorios de eficacia (fase III) entregados a la EMA entre 2005 y 2011 para solicitar la autorización de medicamentos y vacunas habían sido reclutados fuera de los países occidentales (tabla 6).⁷³

Tabla 6. Características geográficas del reclutamiento de los ensayos clínicos confirmatorios de eficacia (fase III) entregados a la Agencia Europea de Medicamentos como parte del dossier de registro de medicamentos y productos biológicos entre 2005 y 2011⁷³

	Europa Occidental (a)	Europa Oriental (b)	Canadá + EEUU	Resto del mundo	TOTAL
N.º de ensayos clínicos n / %	3.120 / 38,8	1.533 / 19,1	1.108 / 13,8	2.263 / 28,2	8.024/100
N.º de investigadores (000) / %	19,3 / 27,4	9,3 / 13,2	29,8 / 42,4	11,9 / 16,9	70,3/100
N.º de participantes (000) / %	245,7 / 27,4	136,3 / 15,2	305,8 / 34,1	210,1 / 23,4	897,9/100

a) Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Irlanda, Islandia, Italia, Malta, Noruega, Portugal, Reino Unido, Suecia y Suiza.

b) Bielorrusia, Bosnia, Bulgaria, Chequia, Chipre, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Georgia, Hungría, Letonia, Lituania, Moldavia, Montenegro, Polonia, Rumanía, Rusia, Serbia y Ucrania.

El tercer factor —sin el que los dos anteriores carecerían de relevancia— es el número de participantes potenciales para su inclusión en ensayos clínicos. El hecho de que en muchos países se lleve a cabo poca IC supone que hay muchos candidatos potenciales para participar en ensayos clínicos. Esto se traduce en una tasa de reclutamiento menor en los países occidentales que en el resto. Así lo demuestran los datos de la EMA:⁷³ mientras Norteamérica y Europa occidental reclutaron 10 y 13 casos por investigador, respectivamente, Europa oriental, Asia, América Latina y África reclutaron 15, 17, 19 y 23, respectivamente. En resumen, si un promotor sabe que hay países en donde se puede hacer IC de forma más rápida y barata que en Occidente y con, al menos, calidad similar, es lógico pensar que lleve a cabo sus ensayos clínicos —total o parcialmente— en donde sea más eficiente.

Pero este cuadro debe matizarse con un aspecto muy relevante. Es evidente que dependiendo de qué intervención es objeto de estudio, el promotor tendrá que tener presente que los resultados que se obtengan podrán verse influenciados por factores tales como, por ejemplo, el sistema sanitario, la dieta, la genética, el cumplimiento terapéutico y las tasas de abandono, factores que pueden variar sustancialmente de unos países a otros.⁷⁴ Es por esto por lo que, entre otras cosas, se ha propuesto informar en los registros de ensayos clínicos sobre el reclutamiento de cada centro en los ensayos internacionales.⁷⁵ Además, hay que subrayar que la realización de estudios clínicos en muchos países obliga al promotor a ser muy cuidadoso con

dos aspectos relevantes: a) los honorarios de los investigadores —que se suelen establecer por participante incluido en el ensayo—, y b) el cumplimiento de las BPC en todos los estudios. Así, hay que asegurarse que los honorarios de todos los profesionales que intervengan en un ensayo clínico se adecúan al coste de la vida de cada país. De lo contrario se corre el riesgo de pagar cantidades exorbitadas en un país cuando son razonables en otro. Esto puede influir de forma indebida en algunos investigadores que acabarán incluyendo casos en el estudio que no cumplen los criterios de selección. Por otra parte, en la realización de un ensayo clínico no siempre se cumplen las BPC —algo que, pudiendo ocurrir en cualquier país, es más probable que acontezca en aquellos en los que las autoridades sanitarias carecen de mecanismos de control adecuados—. ⁷⁶

Por último, hay que mencionar que las grandes compañías farmacéuticas estimaron a finales del siglo XX que con el crecimiento económico aparecería un número importante de países con un potencial comercial enorme. Esto y la magnífica cualificación de sus investigadores y técnicos ha favorecido la instalación de centros de investigación básica y de IC en países como, por ejemplo, China, India y Singapur, no solo para trabajar en enfermedades prevalentes en la región, sino también como centros de referencia para toda la I+D que las compañías llevan a cabo.⁷⁷

Todo esto contribuye a la globalización de la IC actual. La mejor forma de saber cuántos ensayos clínicos se realizan, dónde, en qué tipo de intervenciones y quiénes los

promueven, es utilizar la base de datos del registro americano, ClinicalTrial.gov,³⁶ pues contiene más ensayos que todos los demás registros generalistas juntos. En la tabla 4 se incluyen algunos datos sobre los ensayos registrados en ClinicalTrials.gov, que demuestran la preponderancia que tienen los medicamentos sobre los otros tipos de intervenciones estudiadas, el predominio de Norteamérica en la IC, y que la mayor parte de los estudios pretenden reclutar un número reducido de casos.

7. LA COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La colaboración entre las compañías farmacéuticas (y más tarde las biotecnológicas), y los centros académicos y de investigación públicos tiene una historia de varias décadas y está muy extendida en países como los EEUU.⁷⁸ Esta es una colaboración obligatoria para la industria, que necesita los conocimientos de los centros públicos de investigación y hospitales para poder realizar la I+D de nuevos medicamentos. Los problemas que esa relación crea son múltiples y variados, y los más importantes tienen que ver con los conflictos de intereses.^{78,79}

La colaboración público-privada ocurre tanto en investigación básica —donde la inversión pública es mucho mayor que la privada— como en IC —donde la inversión es casi exclusivamente privada—. La inversión total en I+D de medicamentos a nivel mundial de procedencia pública y privada en 2005 ascendió a unos 125.000 millones de euros, el 97% procedente de países de renta alta y el 51% de la industria farmacéutica.⁸⁰ Esta

colaboración, exceptuando la dirigida a enfermedades raras, está orientada, casi exclusivamente, a la I+D de productos con interés comercial en países de renta alta. La situación actual, por tanto, muestra que, a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años, gran parte de la población mundial vive en países de renta baja en donde son prevalentes enfermedades a las que se dedica poca o nula inversión en I+D. Ahora bien, parece que en el futuro, bajo los auspicios de la OMS, se puede llegar a un acuerdo entre fundaciones sin ánimo de lucro, administraciones e industria farmacéutica para invertir en la I+D de las enfermedades propias de las comunidades menos favorecidas del planeta.⁸¹ Además, y desde otra perspectiva, en los EEUU recientemente se creó un nuevo instituto dentro de los Institutos Nacionales de la Salud, con el propósito primordial de abordar la I+D de nuevos medicamentos de una manera realmente innovadora, y que ha puesto en marcha un proyecto piloto con 58 moléculas de ocho compañías farmacéuticas.⁸²

Se sabe que para la salud pública, y al margen del saneamiento del agua, las vacunas son la intervención más coste efectiva. La I+D en vacunas ha sido también un ejemplo paradigmático de colaboración público-privada prolongada en el tiempo y que ha dado muchos frutos. Así, a mediados de los años 70, en los EEUU se puso en marcha una colaboración entre la Administración, ciertas universidades y compañías dedicadas a la I+D de nuevas vacunas.⁸³ En este sentido, hay que resaltar que la colaboración público-privada está permitiendo el desarrollo de vacunas que

pueden ser útiles, además de en Occidente, en países en vías de desarrollo (v.gr., frente a rotavirus) o para enfermedades propias de estos países (v.gr., paludismo).

7.1. *Vacuna frente a rotavirus*

El rotavirus es la causa más importante de gastroenteritis grave en lactantes y niños, y provoca cerca de 500.000 fallecimientos/año en niños menores de cinco años. En América Latina causa el 20-70% de los casos de gastroenteritis aguda con hospitalización, y mata a 15.000 niños al año.⁸⁴ En 1998 se comercializó una vacuna en los EEUU que se retiró del mercado en 1999 porque provocaba un significativo aumento de los casos de invaginación intestinal entre los lactantes vacunados —una reacción adversa potencialmente mortal— respecto a la que produce la infección natural del virus.

En 2000, la OMS y la Alianza Global para Vacunas e Inmunizaciones (GAVI) publicaron unas recomendaciones estratégicas animando al desarrollo de cuatro nuevas vacunas candidatas frente a rotavirus, pero advirtiendo que estas no debían ensayarse sin tener la certeza de que, si los resultados fuesen positivos, deberían estar disponibles para la población, y que debían ser introducidas en primer lugar en los países que más las necesitasen. Esto suponía un cambio paradigmático en la manera en que hasta ese momento se habían desarrollado las nuevas vacunas: siempre se introducían primero en los países occidentales y más tarde en el resto del mundo. Ahora, el planteamiento era el contrario.

Además, el precio debería ser asequible para los países que la necesitasen. Solo dos de las cuatro vacunas candidatas se embarcaron en el desarrollo clínico. La de Merck (pentavalente) se enfocó en los EEUU, aunque también realizó un ensayo clínico en fase III (5.300 niños) en México, Costa Rica, Guatemala y Jamaica. La de SB (monovalente) planteó un desarrollo clínico en países con mayor carga de la enfermedad: un consorcio público-privado realizó durante cinco años más de 10 ensayos clínicos en fases II y III en países de América Latina en más de 73.000 niños,⁸⁴ en el que los gobiernos de los países implicados representaron un papel clave. El ensayo más importante fue el que evaluó la seguridad (y eficacia) frente a placebo, en más de 63.000 lactantes de 2 a 4 meses de edad, llevado a cabo en 11 países latinoamericanos y Finlandia.⁸⁵ Los resultados fueron positivos y esta vacuna se registró en 2004 en primer lugar en México, y fue aceptada por la OMS en 2007. Doce países latinoamericanos introdujeron esta vacuna en sus Programas Expandidos de Inmunización entre 2006 y 2010. Estudios observacionales posteriores en México y Brasil, dos de estos 12 países, han demostrado la efectividad y seguridad de esta vacuna.⁸⁶

7.2. *Vacuna frente al paludismo*

La IC de la vacuna frente al paludismo que más esperanzas ha despertado, la RTS,S/AS, está sin concluir. La I+D de la vacuna comenzó hace más de 25 años. En 2001, fue una colaboración público-privada la que impulsó el desarrollo clínico de la vacuna. Así, la

*Tabla 7. Vacuna RTS,S/AS01 frente a la malaria.
Instituciones protagonistas del ensayo clínico en fase III⁸⁹*

África	Europa / EEUU
Burkina Faso · Instituto de Investigación en Ciencia y Sanidad, Nanoro	Alemania · Instituto de Medicina Tropical, Universidad de Tubinga
Gabón · Hospital Albert Schweitzer, Lambaréné	Bélgica · Instituto de Medicina Tropical, Amberes · GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre
Ghana · Centro de Investigación en Salud, Kintampo · Escuela de Ciencias Médicas, Kumasi	Dinamarca · Universidad de Copenhague, Copenhague
Kenia · Instituto de Investigación Médica, Kilifi, Kisumu, Kombewa	España · CRESIB, Barcelona · Universidad de Barcelona · Hospital Clínic, Barcelona
Malawi · Proyecto de la Universidad de Carolina del Norte, Lilongwe	Estados Unidos · Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta · Instituto del Ejército Walter Reed, Washington DC · PATH MVI, Washington DC · Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill
Mozambique · Centro de Investigación en Salud de Manhica, Manhica	Reino Unido · Escuela de Medicina Tropical e Higiene, Londres · Wellcome Trust, Londres
Tanzania · Instituto Nacional de Investigación Médica, Korogwe · Instituto de Salud Ifakara, Bagamoyo	Suiza · Instituto de Salud Pública y Tropical, Basilea

compañía propietaria de la vacuna candidata, GSK Biologicals, y el PATH MVI —programa de la ONG PATH soportado económicamente por la Fundación Bill y Melinda Gates— lideraron el desarrollo de un plan de ensayos clínicos ambicioso con el objetivo de poner a disposición de los lactantes y niños de África subsahariana una vacuna que, a ser posible, se incluyera dentro del Programa Expandido de Inmunización.⁸⁷ Los ensayos se realizaron en distintos países africanos tras los primeros de fase I en los EEUU en los años 90.⁸⁷ Habiendo demostrado una tasa de eficacia del 49% en niños de 5 a 17 meses de edad,⁸⁸ se hacía necesario realizar un ensayo en fase III, confirmatorio de eficacia. En este estudio, financiado por GSK y PATH MVI, se incluyeron 6.537 niños de entre 6 y 12 semanas de vida,

en siete países africanos, observándose una modesta protección frente al paludismo cuando se administra con el resto de vacunas del Programa Expandido de Inmunización.⁸⁹ Para el tema que nos ocupa, lo relevante de este estudio es que intervinieron 24 instituciones africanas y occidentales (tabla 7). Todos los centros participantes recibieron ayuda financiera de la PATH MVI.⁸⁹ El tiempo dirá cuál es el destino final de esta vacuna en la lucha contra el paludismo pero, sin duda, este modelo de colaboración ha señalado un camino que se debería considerar en otro tipo de proyectos de IC.

REFERENCIAS

1. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edimburgo: A Kincaid and A Donaldson; 1753. Disponible en http://www.jameslin-dlibrary.org/trial_records/17th_18th_Century/lind/lind_kp.html. Consultado el 16 de diciembre de 2012.
2. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ*. 1948; ii: 769-82
3. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
4. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
5. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE n.º 298 de 14 de diciembre de 1999.
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: 698-702.
7. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2008 Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado 29 de junio de 2013. (Mencionamos la versión en inglés porque la versión en castellano contiene errores graves de traducción —por ejemplo, véase Dal-Ré R y Costa J. *Med Clin (Barc)*. 2008; 132: 763-4—).
8. Gerlis L. Good clinical practice in clinical research. *Lancet*. 1989; 1: 1008-9.
9. Hvidberg E. Good clinical practice: a way to better drugs. *BMJ*. 1989; 299: 580-1.
10. ICH Tripartite Guideline. Good clinical practice E6 (R1). Mayo 1996. Disponible en http://www.ich.org/fi-leadadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf. Consultado el 29 de junio de 2013
11. Shapiro MF, Charrow RP. Scientific misconduct in investigations drug trials. *N Engl J Med*. 1985; 312: 731-6.
12. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of 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 J Eur Community*. 2001; L121: 34-44.
13. Singer EA, Druml C. Collateral damage or apocalypse now for European academic research. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 271.
14. DeMets DL, Califf RM. A historical perspective on clinical trials innovation and leadership. Where have the academics gone? *JAMA*. 2011; 305: 715-6.
15. Macklin R. La ética y la investigación clínica. 2010; Cuadernos de la Fundació Grifols, n.º 23. Disponible

- en <http://www.fundaciongrifols.org/portal/es/2>. Consultado el 29 de junio de 2013.
16. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra; 2002. Disponible en http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf Consultado el 29 de junio de 2013.
 17. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-80.
 18. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med*. 1997; 337: 847-9.
 19. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997; 337: 853-6.
 20. Committee for proprietary medicinal products. Technical report. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. CPMP/2020/01. 26 de junio de 2001.
 21. Hemminki E. Study of information submitted by drug companies to licensing authorities. *BMJ*. 1980; 280: 833-6.
 22. Goldman L, Loscalzo A. Fate of cardiology research originally published in abstract form. *N Engl J Med*. 1980; 303: 255-9.
 23. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol*. 1986; 4: 1529-41.
 24. Melander H, Ahlquist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171-3.
 25. Chan AW, Krolez-Jeric K, Schmid I, Altman DA. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004; 171: 735-40.
 26. Pich J, Carne X, Arnaiz JA, et al. Role of a research ethics committee in follow-up and publications of results. *Lancet*. 2003; 361: 1015-6.
 27. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Rev Syst Rev*. 2007; 2: MR000005.
 28. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al. Systematic Review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE*. 2008; 3: e3081.
 29. Chan A-W. Bias, spin, and misreporting: Time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med*. 2008; 5: e230.
 30. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*. Disponible en: <http://www.jameslindlibrary.org>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 31. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: sys-

- tematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004; 363: 1341-5.
32. Rockhold FW, Krall RL. Clinical trials registration. *PLoS Med*. 2006; 3: e157.
 33. Krall RL, Rockhold FW. More on compulsory registration of clinical trials. GSK has created useful register. *BMJ*. 2005; 330: 479-80
 34. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 477-8.
 35. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Section 113: Information Program on Clinical Trials for Serious or Life-Threatening Diseases. US Pub L 105-115.
 36. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 37. ISTRCN. Disponible en: <http://www.controlled-trials.com/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 38. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en <http://www.who.int/ictip/en/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 39. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178, del 27 de julio de 2006. Disponible en <http://www.boe.es>.
 40. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 41. Food and Drug Administration. FDA amendments act (FDAAA) of 2007: public law No. 110-85. 110th Congress. Sept 27, 2007. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013
 42. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official Journal of the European Union, L 136.1-32. 30.4.2004. 2004. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 43. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. 2008; European Commission, Official Journal of the European Union (2008/C 168/02). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008_07/c_16820080703en00030004_en.pdf. Consultado el 29 de junio de 2013
 44. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accor-

- dance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. 2009; European Commission, Official Journal of the European Union, (2009/C 28/01). Disponible en http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf Consultado el 29 de junio de 2013.
45. Prayle AP, Hurley MN, Smyth AR. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study. *BMJ*. 2012; 344: d7373.
 46. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of Clinical Trials Registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA*. 2012; 307: 1838-47.
 47. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med*. 1987; 317: 426-32.
 48. Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet*. 1990; 335: 149-53.
 49. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? *Cochrane Rev. Syst Rev*. 2012; 1: 60.
 50. Fenner F, Henderson DA, Arita I, JeZek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its Eradication. WHO, Geneva, 1988. Disponible en: <https://extranet.who.int/iris/restricted/bits-tream/10665/39485/1/9241561106.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013.
 51. Gruber K. Europe gives gene therapy the green light. *Lancet*. 2012; 380: e10.
 52. Dal-Ré R, Avendaño C. La Unión Europea inicia su camino hacia los medicamentos huérfanos. *Med Clin (Barc)*. 1998; 110: 576-8.
 53. Braun MM, Farag-El-Massah S, Xu k, Coté TR. Emergence of orphan drugs in the United States: a quantitative assessment of the first 25 years. *Nature Rev Drug Discov*. 2010; 9: 519-22.
 54. Drugs for rare diseases: mixed assessment in Europe. *Prescrire International*. 2007; 16: 36-42.
 55. Dal-Ré R. Early phase drugs and biologicals clinical trials on worldwide leading causes of death: a descriptive analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 563-71.
 56. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev Drug Discov*. 2010; 9: 203-14.
 57. Kaitin KI, DiMasi JA. Pharmaceutical Innovation in the 21st Century: New Drug Approvals in the First Decade, 2000-2009. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 183-8.
 58. Arrowsmith J. A decade of change. *Nature Rev Drug Discov*. 2012; 11: 17-8.
 59. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. *Nature Rev Drug Discov*. 2013, 11: 87-90.
 60. Baxter K, Horn E, Gal-Edd N et al. An end to the myth: there is no drug development pipeline. *Sci Transl Med*. 2013; 5: 171cm1.
 61. Meldrum M. A calculated risk: the Salk polio vaccine field trials of 1954. *BMJ*. 1998; 317: 1233-6.
 62. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med*. 1984; 3: 409-22.

63. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; 345: 669-83.
64. Hersher R. Fifth time's the charm? *Nature Med*. 2012; 18: 186.
65. Schneider CK, Schäffner-Dallmann G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. *Nature Rev Drug Discov*. 2008; 7: 893-9.
66. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med*. 1989; 321: 406-12.
67. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992; 327: 227-33.
68. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342: 145-53.
69. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
70. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1543-54.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-51.
72. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009; 360: 816-23.
73. European Medicines Agency. Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the EMA. Overview of patient recruitment and geographical location of investigator sites. EMA/INS/GCP/676319/2012. 5 de abril de 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf. Consultado el 29 de junio de 2013.
74. Mentz RJ, Kasli JC, Dan GA, et al. Implications of geographical variation on clinical outcome of cardiovascular trials. *Am Heart J*. 2012; 164: 303-12.
75. Dal-Ré R, Moher D, Gluud C, Treweek S, Demotes-Mainard J, Carné X. Disclosure of investigators' recruitment performance in multicenter clinical trials: a further step for research transparency. *PLoS Med*. 2011; 8: e1001149.
76. Yee A. Regulation failing to keep up with India's trials boom. *Lancet*. 2012; 379: 397-8.

77. Hughes B. Evolving R&D for emerging markets. *Nature Rev Drug Discov.* 2010; 9: 417-20.
78. Blumenthal D. Academic-industry relationships in the life sciences. Extent, consequences, and management. *JAMA.* 1992; 268: 3344-9.
79. Moses H et al. Collaborating with industry-choices for the academic medical center. *NEJM.* 2002; 347: 1371-5.
80. Moon S, Bermúdez J, 't Hoen E. Innovation and access to medicines for neglected populations: could a treaty address a broken pharmaceutical R&D system? *PLoS Med.* 2012; 9: e1001218.
81. Herscher R. Pharma backs latest attempt at a global health R&D treaty. *Nature Med.* 2012; 18: 838.
82. Colvis CM, Devaney S, Brady LS, Hudson KL. Partnering for Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93: 24-5.
83. National Vaccine Advisory Committee. United States Vaccine Research: A Delicate Fabric of Public and Private Collaboration. *Pediatrics.* 1997; 100: 1015-20.
84. Pérez Schael I, O'Ryan M, Saez-Llorens X, et al. Clinical development, registration, and introduction of human rotavirus vaccine: The Latin American experience. *Trials Vaccinology.* 2012; 1: 10-20.
85. Ruíz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al., Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis, *New Engl J Med.* 2006; 354: 11-22.
86. Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2283-92.
87. Vekemans J, Leach A, Cohen J. Development of the RTS,S/AS malaria candidate vaccine. *Vaccine.* 2009; 27S: G67-G71.
88. Bejon P, Lusingu J, Olotu A, et al. Efficacy of RTS, S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2521-32.
89. The RTS,S Clinical Trials Partnership. A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2284-95.

4.4

Qué esperan los pacientes cuando participan en los ensayos clínicos

Dilemas éticos y conflictos morales latentes

ALBERT J. JOVELL
MARÍA D. NAVARRO

SUMARIO

1. Introducción	142
2. El ensayo clínico como dilema social	143
3. El consentimiento firmado	145
4. Competencias y habilidades en investigación	147
5. Retos en la investigación clínica	149
6. La experiencia del paciente español como sujeto de investigación	151
Referencias	153

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. No todos los pacientes son iguales, por lo que el ofrecimiento a participar en un ensayo clínico debe ser realizado por personas que estén preparadas para tener en consideración los valores y preferencias de los pacientes.
2. Los ensayos clínicos son dilemas sociales, por lo que la participación en los mismos va a beneficiar más a los futuros pacientes que al participante. La participación en un ensayo clínico se ha de contemplar como un acto de generosidad.
3. Los Comités de Ética de la Investigación deberían tener pacientes preparados para representar los intereses genuinos de los pacientes, y, por lo tanto, valorar la idoneidad de los formularios de consentimiento informado .
4. La capacidad de autodeterminación está limitada por parte del paciente ante los profesionales que le ofrecen participar en un ensayo clínico, debido a las asimetrías de vulnerabilidad y conocimiento.
5. Las habilidades y competencias en salud de un paciente estándar son insuficientes para entender el nivel de incertidumbre y complejidad que se asume al participar en un ensayo clínico.
6. En el diseño de un ensayo clínico se deben valorar los resultados que son de interés para los pacientes.
7. Las asociaciones de pacientes deben implicarse en el diseño, aprobación y ejecución de los ensayos clínicos.

1. INTRODUCCIÓN

Un escenario clínico convencional podría ser el de un paciente que tiene 62 años y ha sido diagnosticado de un tumor colorrectal avanzado. Tras varios tratamientos estandarizados de quimioterapia, que dieron como resultado diferentes niveles de remisión parcial del tumor, sus médicos le ofrecen la posibilidad de participar en un ensayo clínico en el que se va a probar una nueva molécula —un anticuerpo monoclonal— cuya hipotética función sería la de valorar la reducción de la progresión del tumor. Llegados a este punto de la historia se pueden encontrar tres variantes. La primera de ellas es que le ofrezcan un ensayo de fase I con el propósito de determinar perfiles de toxicidad y estudiar las propiedades farmacocinéticas del fármaco. Aunque este tipo de estudios suele estar dirigido a voluntarios sanos, en el caso del cáncer se suele ofrecer a enfermos. Una segunda variante sería ofrecerle un ensayo de fase II con la finalidad de tener datos de eficacia y dosificación. Finalmente, lo más probable, sería que le ofrecieran un ensayo de fase III, orientado a determinar la eficacia comparada del fármaco con un patrón de actuación al que se denomina control. Este triple escenario ofrece múltiples variantes de análisis desde la perspectiva ética, muchas de ellas no contempladas adecuadamente desde los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y otros entes que deben valorar la aprobación de este tipo de estudios.

El propósito de este capítulo es ofrecer esa visión complementaria desde la perspectiva de los pacientes que quizás

no ha sido abordada desde el punto de vista, ajeno al hecho de estar enfermo, que adopta el profesional. Para ello se parte de la noción de que, aunque sean complementarias, existe una cierta diferencia entre la visión de la enfermedad proporcionada por los profesionales y la experiencia de enfermar, que pertenece a los pacientes; es la diferencia entre contemplar la enfermedad desde la primera —yo o nosotros— o la segunda y tercera persona. Además, este capítulo se centra fundamentalmente en los ensayos clínicos fase III, por ser estos los más frecuentes.

En el caso expuesto en el primer párrafo de este capítulo, la oferta de participación en un ensayo clínico de fase I plantea un dilema ético central relacionado con cuál va a ser el beneficio clínico que va a obtener el paciente mediante su consentimiento a participar en el mismo. En principio, y salvo excepciones asociadas a una potencial acción de rescate terapéutico, la relación beneficio-riesgo de la participación en un ensayo de fase I para un paciente afectado de una enfermedad grave supone la asunción de un mayor riesgo e incertidumbre por parte de este. De hecho, desde una perspectiva racional, solo un paciente que entendiera y aceptara que el potencial beneficio de su participación tiene una mayor probabilidad de ir dirigido a futuras generaciones de pacientes que a él mismo sería el candidato éticamente ideal para participar en este tipo de estudios. Ello obliga a los organismos que evalúan este tipo de estudios a proponer salvaguardas éticas mediante el uso del consentimiento informado, que deberían incluir a representantes naturales de

los pacientes, dado que estos van a tener que tomar una decisión que suele ofrecerse en un entorno «no neutral». Ello es debido a que los intereses alrededor del ensayo pueden ejercer una presión implícita hacia una situación en la que resulte menos incómodo aceptar participar en el mismo que adoptar una actitud de rechazo —lo último que un paciente como el descrito quiere es contrariar a su médico—. No obstante, la visión social que se suele tener de este tipo de situaciones está más relacionada con una mera actividad experimental, en la que las imágenes de las analogías persona-cobaya y el concepto de desahucio están más presentes que en un acto terapéutico convencional.

En el caso de la participación del paciente en un estudio de fase II, se puede producir la situación de que el fármaco propuesto promueva una verdadera situación de rescate terapéutico, sobre todo en casos como el expuesto en el que ya se han utilizado diferentes líneas terapéuticas. Sin embargo, también es necesario adoptar salvaguardas éticas en la forma de representantes naturales de los pacientes que sepan ayudarles a visualizar la relación beneficio-riesgo que están asumiendo con su participación en el estudio, desde un escenario de respeto a sus valores y preferencias. Una vez más, y esta situación es habitual, un entorno no neutral en relación a la participación en el estudio, unido a la presión por reclutar pacientes, pueden generar dificultades tácitas para que el enfermo pueda ejercer su derecho a declinar su participación en el ensayo. Otro caso de diferente nivel de complejidad, pero con serias implicaciones

éticas, es el de los pacientes crónicos que se constituyen en una cohorte permanente de sujetos de investigación en ensayos clínicos, como, por ejemplo, los enfermos afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que son reclutados para probar diferentes antibióticos en los distintos procesos de reagudización que sufren a lo largo de su enfermedad. Este tipo de situaciones deberían ser evaluadas por parte de los CEI de las instituciones donde tiene lugar esta situación para valorar las consecuencias éticas de tener una cohorte permanente de pacientes tratada en ensayos clínicos.

2. EL ENSAYO CLÍNICO COMO DILEMA SOCIAL

El ensayo clínico, tal y como se viene realizando en la actualidad, plantea múltiples dilemas éticos, parte de los cuales se van a ir tratando en este capítulo. Uno de los más importantes tiene que ver con la respuesta a la cuestión de por qué un paciente debe aceptar participar en este tipo de estudios (véase capítulo 2). Bazerman y Tenbrusel han definido esta situación como un «dilema social», definido por el hecho de que los intereses del grupo pueden entrar en conflicto con los de la persona individual.¹ La naturaleza de este dilema social implica que un conjunto de pacientes acepten asumir una mayor incertidumbre terapéutica con el propósito de poder beneficiar a otros pacientes en el futuro. Esta incertidumbre terapéutica presenta unas características específicas descritas en la tabla 1. Básicamente, el hecho de que estos pacien-

Tabla 1. Incertidumbre terapéutica y participación de un paciente en un ensayo clínico

- La participación no es garantía de que se puedan obtener mejores resultados clínicos.
- El beneficio terapéutico del fármaco no está aún probado.
- El tratamiento propuesto puede no ser eficaz.
- El tratamiento podría tener efectos adversos no conocidos.
- No siempre se incluye el mejor tratamiento en el grupo control.
- El paciente puede sentirse más vulnerable ante la decisión de participar en un ensayo clínico.

tes asuman una incertidumbre mayor de la habitual en relación a los efectos a medio y largo plazo de las terapias determina la naturaleza del dilema social. De hecho, el conflicto moral latente del dilema social enunciado se resume con esta cuestión: ¿debe contemplar el paciente la propuesta de participar en un ensayo clínico como un privilegio que se le otorga, o la sociedad debe valorar esa participación como un favor que el paciente hace a los demás?

Un segundo aspecto a considerar es el dilema social asociado al seguimiento del paciente incluido en un ensayo clínico. Así, mientras hay personas que consideran que la atención sanitaria proporcionada en el contexto de un ensayo clínico es la de mayor calidad que se puede obtener (debido a los continuos controles médicos de seguimiento), también es cierto que el sometimiento a múltiples pruebas diagnósticas incrementa los riesgos de iatrogenia, como son por ejemplo, la incertidumbre derivada de las radiaciones asociadas a pruebas de diagnóstico por la imagen o los riesgos atribuibles a la realización de pruebas invasivas. Obviamente, el nivel de complejidad clínica y el tipo

de fármaco van a determinar el perfil de riesgo-beneficio asociado al ensayo y, por lo tanto, la importancia del dilema social al que se exponen pacientes, investigadores y promotores. No es lo mismo un ensayo que evalúa una molécula de síntesis química —por ejemplo, un antihipertensivo— que uno que valora la eficacia de una terapia biológica.

Una tercera consideración relativa al dilema social tiene que ver, por un lado, con la definición de la persona a la que se ofrece la participación en el ensayo clínico y, por otro, con dónde se centra la atención sanitaria que se va a proporcionar. Con respecto a la persona, cabe distinguir si se le considera como paciente o como sujeto de investigación. Este último término puede ser considerado por muchas personas como ofensivo, ya que coarta sus atributos y le priva de la capacidad de ejercer su autonomía, de expresar valores y preferencias, y de querer recibir un trato personalizado. Por otra parte, la presentación social habitual del ensayo clínico suele situar el centro de la atención sanitaria en el fármaco, y a veces, en la enfermedad, desplazando al paciente como verdadero protagonista de la atención sanitaria.

Es éticamente importante cuidar el lenguaje y la impresión que se transmite al enfermo que accede a participar en el estudio.

Finalmente, hay que entender el contexto en el que se suele ofrecer la participación en un ensayo clínico. En la propuesta de participación, como se ha mencionado antes, no tiene por qué existir una posición neutral por parte del investigador que hace la oferta, pues sus intereses están alineados con reclutar un número determinado de pacientes y es un verdadero creyente en la bondad del ensayo. Incluso aunque la oferta se haga desde la neutralidad, el paciente suele enfrentarse a la misma en una triple condición de vulnerabilidad. En primer lugar, necesita confiar en sus médicos y, por lo tanto, su capacidad de juicio está determinada por las decisiones que estos le proponen adoptar. Esta vulnerabilidad también está influenciada por la asimetría de conocimiento existente entre los profesionales y el paciente, que fundamenta la necesidad psicológica que tienen los pacientes de confiar en sus médicos. Hay que tener en cuenta que la enfermedad convierte a los pacientes en personas mucho más vulnerables, cuya capacidad de juicio racional a la hora de tomar decisiones complejas puede estar condicionada por el proceso emocional que están viviendo y que puede dar lugar a múltiples actitudes, entre ellas reacciones asociadas al miedo irracional o casos de esperanza extrema ante los posibles beneficios del tratamiento propuesto.²

El conflicto moral latente relativo a si la participación de un paciente individual en un ensayo clínico es el resultado

de un privilegio que se le ofrece a este o una acción que contribuye a la mejora del conocimiento científico podría elucidarse, en la mayoría de los casos, asumiendo que la decisión de participar en un ensayo clínico es un acto de generosidad por parte de los pacientes y, por lo tanto, así debería ser reconocido por la sociedad. De esta forma, la condición de participante en un ensayo clínico obliga a los pacientes a asumir riesgos cuyos mayores beneficios se van a aplicar en una futura generación de enfermos. Esto obliga a adoptar una serie de salvaguardas éticas relacionadas con el consentimiento informado, la necesidad del ensayo que se propone, la idoneidad de las características de su diseño y el adecuado control del paciente participante a lo largo del proceso que serán tratadas a lo largo de este capítulo.

3. EL CONSENTIMIENTO FIRMADO

Posiblemente uno de los mayores tabúes de la bioética sea el consentimiento informado, ya que se suele trabajar desde un modelo teórico y se ignoran las dificultades para su ejecución de forma apropiada en la práctica profesional (véase capítulo 5). Desde la perspectiva teórica, nadie tiene dudas de que solo puede participar en un ensayo clínico aquel paciente que está adecuadamente informado de la naturaleza y finalidad del estudio propuesto, entiende lo que se le está proponiendo, valora las consecuencias de su decisión y puede consentir su participación de forma autónoma. Un esquema de cómo se fundamentaría la decisión de consentir aparece en la tabla 2.

Tabla 2. Etapas del proceso de consentimiento informado en un ensayo clínico

- El paciente puede elegir entre al menos dos opciones terapéuticas, incluidas la de no hacer nada y la de seguir con el tratamiento habitual.
- El paciente obtiene una información clara y comprensible sobre las alternativas propuestas de forma no coactiva.
- El paciente entiende la naturaleza de la condición clínica que sufre y cómo puede evolucionar su enfermedad.
- El paciente está capacitado para valorar los posibles beneficios y riesgos asociados a cada una de las opciones propuestas, incluidas las posibles consecuencias indeseables del tratamiento.
- El paciente está en condiciones de emitir juicios y adoptar aquellas decisiones que promuevan la mejor atención sanitaria que puede recibir.
- El paciente puede continuar el plan de seguimiento propuesto en el estudio y mantener su decisión estable a lo largo del mismo.

Un repaso a los elementos a tener en cuenta en lo que sería un proceso ideal de consentimiento plantea serias dudas acerca de si la mayor parte de los pacientes están en condiciones de consentir su participación en un ensayo clínico en condiciones de práctica clínica habitual. Paradójicamente, la literatura acerca de cómo debe estructurarse y presentarse un consentimiento informado es extensa y el consenso acerca de cómo se debe hacer es uniforme, pero las dudas surgen a la hora de su aplicación en un contexto de toma de decisiones complejo, como es el de la decisión de participar en un ensayo clínico. Aunque generalizar puede ser malo, la presentación del documento de consentimiento informado suele realizarse en unas condiciones que no ayudan a un proceso de toma de decisiones racional y autónomo por parte del paciente. Algunos de estos factores condicionantes en la aplicación del proceso de consentimiento informado aparecen descritos en la tabla 3.

Uno de los condicionantes que más llaman la atención es la complejidad del contenido de los documentos a utilizar, la hoja de información para el paciente (HIP) y el propio documento de consentimiento informado, que acostumbran a tener un nivel de legibilidad que requiere un nivel educativo elevado para su correcta comprensión, así como un importante número de páginas. Este hecho implica la necesidad de que la lectura de estos documentos se realice junto a una persona que ayude al paciente a comprender el contenido de los mismos. Obviamente, esta persona tendría que estar desvinculada afectivamente de cualquier conflicto de intereses y estar en condiciones de ayudar a la toma de decisiones de una forma neutra y no coactiva. Además, la HIP y el documento del consentimiento informado deberían ser evaluados para su aprobación por personas que fueran similares a los pacientes a los que se van a ofrecer, con el propósito de adaptar su claridad y legibilidad al al-

cance de una persona con un nivel de estudios de segundo curso de secundaria. También sería importante que se estructuraran en formato de preguntas y respuestas, y que utilizaran dibujos que facilitaran su comprensión, aparte de que deberían centrarse en los aspectos claves que el paciente debería conocer para poder tomar la decisión de participar o no en el ensayo. A pesar de esta propuesta, la mayor parte de las HIP y documentos de consentimiento se estructuran como documentos legales cuya finalidad es obtener una firma del paciente, de forma que este reconozca darse por enterado de lo que se propone. Esta firma cubre a aquellos que proponen el ensayo frente a las situaciones de incertidumbre asociadas a las consecuencias del estudio, lo que reforzaría el concepto antes mencionado de dilema social.

Finalmente, un estudio realizado por Taylor y Bramley consistente en el análisis de 40 HIP y documentos de consentimiento informado en el área de anestesia en Australia y Nueva Zelanda pone en evidencia lo que se ha expuesto

con anterioridad en este capítulo.³ Así, las medidas de legibilidad utilizadas en la evaluación indicaron que la complejidad con la que estaban redactados esos documentos excedían el nivel de competencias en salud y la comprensión de los ciudadanos de esos países. Los autores concluyeron que la complejidad del lenguaje utilizado influía negativamente en la capacidad de consentir de forma efectiva.

4. COMPETENCIAS Y HABILIDADES EN INVESTIGACIÓN

Existe la tendencia a visualizar al paciente como una persona que presenta muchas características comunes y pocas diferenciadas pero, en realidad, los pacientes son muy diferentes entre sí, más allá de compartir un diagnóstico de enfermedad y un curso terapéutico común. Este hecho es relevante porque la visión que se tiene del paciente desde la propuesta de un ensayo clínico suele anclarse en un diagnóstico y en un conjunto de acciones diagnóstico-terapéu-

Tabla 3. Factores condicionantes en la aplicación adecuada del proceso de consentimiento informado en el contexto de un ensayo clínico

- Asimetría de conocimiento entre quien propone y quien debe aceptar la participación.
- Escasas competencias de salud del paciente para entender la complejidad del contenido del consentimiento.
- Bajo nivel de legibilidad.
- Propuesta de participación directiva por parte del profesional que dificulta el rechazo por parte del paciente.
- Vulnerabilidad por parte del paciente que dificulta un proceso de toma de decisión racional.
- Existencia de sesgos cognitivos en el paciente.
- Urgencia en la decisión sobre la participación.

ticas, ignorando que esa es una visión parcial de cómo el paciente entiende su enfermedad y cómo interpreta las decisiones que se están tomando respecto a la misma. Es una visión que contempla al paciente como un sujeto de investigación y como alguien que cumple unos criterios de selección. De hecho, las visiones ajenas pueden malinterpretar las decisiones que los pacientes deben tomar en condiciones de vulnerabilidad y complejidad.

La decisión de participar en un ensayo clínico puede generar al paciente, en la mayoría de los casos, un estrés adicional. Es importante valorar que no todos los pacientes quieren tomar esta decisión por ellos mismos, y que, para muchos de ellos, resulta preferible delegar la misma en el profesional que los atiende. Es por ello relevante identificar a priori cuál va a ser la actitud del paciente frente a la toma de decisiones en situaciones de complejidad y urgencia, evitando caer en la fácil tentación de transferirle de una manera forzada la capacidad de decisión, o de sustraerle de antemano cualquier protagonismo en una decisión que le afecta de forma directa. Este dilema genera nuevas cuestiones relativas a la adecuada preparación de los profesionales para ayudar al paciente en un proceso de toma de decisiones que debería ser acorde con sus valores y preferencias. En este sentido, al igual que se ha formado a los coordinadores de trasplantes en los hospitales para que sepan tratar temas sensibles relacionados con la donación, también se debería formar a los investigadores clínicos en las habilidades necesarias para ofrecer la participación en

un ensayo clínico y ayudar al paciente a tomar una decisión con la que se sienta cómodo.

En relación al paciente aparece un concepto poco conocido y esencial en la toma de decisiones relacionadas con sus competencias y habilidades de salud, la denominada en el ámbito anglosajón como *health literacy* (competencias en salud).⁴ Es un concepto que recientemente ha sido declarado como esencial tanto por el Departamento de Salud del Gobierno de los Estados Unidos como por la Unión Europea. El concepto de competencias y habilidades de salud hace referencia a la capacidad de las personas para entender la información que reciben en sus variantes oral, escrita y numérica; a la de aplicar esta información en el cuidado de su propia salud o la de las personas que cuidan, y a la de permitirles tomar las mejores decisiones para el cuidado de su salud. Si trasladamos este concepto a la decisión específica de acceder a la participación como sujeto de investigación en un ensayo clínico, la capacidad de disponer de competencias específicas para poder tomar decisiones apropiadas está muy limitada en el paciente medio español. Es importante destacar que gran parte de la complejidad de la decisión tiene que ver con el hecho de que muchos de los ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad se llevan a cabo con terapias biológicas que tienen como base moléculas cuyo comportamiento clínico es más difícil de predecir que el de los fármacos procedentes de síntesis química.

Aunque no existen estudios relevantes al respecto, parece plausible pre-

Tabla 4. El paciente tipo español

- Mayor.
- Está afectado de varias patologías crónicas y toma múltiples medicaciones.
- Afín a un modelo paternalista de relación médico-paciente cuando se han de abordar decisiones complejas.
- Bajo nivel educativo.
- Escasas competencias en salud.

sumir que el nivel de competencias y habilidades en salud del paciente tipo español es baja, al igual que sucede en otros países donde estas han sido formalmente evaluadas. El paciente tipo español presenta unas características que se describen en la tabla 4, y que obligan a considerar la necesidad de realizar un ejercicio de acompañamiento (*coaching*) cuando se le propone la participación en un ensayo clínico. Aparte de este apoyo en la toma de decisiones, es necesario que exista una persona que resulte accesible para el paciente durante el período que dura el estudio en forma, por ejemplo, de un número de teléfono específico que le ayude a elucidar cualquier cuestión que surja durante la realización del ensayo clínico.

5. RETOS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación clínica con nuevos fármacos plantea múltiples retos desde la perspectiva de la política sanitaria que se describen en la tabla 5. El primero de ellos tiene que ver con la necesidad y la calidad de los ensayos clínicos. La información que se ha obtenido del portal del Gobierno estadounidense que contiene la base de datos de ensayos clínicos, y que se resume en la tabla 6,

permite sugerir que más de un 25% de los ensayos clínicos registrados pertenecen al área del cáncer. Sorprende que indicaciones tan poco prevalentes como el cáncer renal o el mieloma tengan un importante número de ensayos clínicos, y la cuestión que surge al contemplar esta intensa actividad investigadora tiene que ver con la eficiencia resultante de tener un número tan importante de ensayos clínicos en activo. Así, la primera pregunta que uno podría hacerse está relacionada con la necesidad de que se realicen tantos ensayos clínicos y con la calidad de los mismos. Un segundo aspecto a considerar tiene que ver con que el contexto de austeridad provocado por la situación de crisis económica actual puede suponer un freno al acceso de los pacientes a la innovación terapéutica procedente de estos ensayos clínicos. Existe la sensación de que, debido a dicha crisis, muchos centros de excelencia promueven la realización de ensayos clínicos como alternativa a disponer de fármacos experimentales o de reciente comercialización con los que tratar a sus pacientes, sobre todo en enfermedades que se están convirtiendo en crónicas, como son la infección por VIH o el cáncer. Se plantea, entonces, el problema, por un lado, de si todos los

Tabla 5. Potenciales mejoras en el diseño de ensayos clínicos

- Promover una selección más eficaz de las indicaciones terapéuticas prioritarias y de la investigación clínica más eficiente.
- Mejorar el conocimiento de las características biológicas y moleculares de la enfermedad y del comportamiento de los fármacos biológicos.
- Facilitar la realización de estudios multicéntricos.
- Evaluar la combinación de fármacos.
- Estratificar los riesgos antes de la selección de pacientes.
- Favorecer la implicación de los pacientes en el diseño del ensayo clínico.
- Facilitar la rápida traslación de los resultados a la práctica clínica habitual.
- Estudiar las interacciones farmacológicas y los efectos secundarios a largo plazo.
- Utilizar las bases de datos en tiempo real, favoreciendo la conectividad y los beneficios atribuibles al análisis de grandes bases de datos.
- Diseñar estudios que reflejen mejor la práctica clínica habitual, valorando las comorbilidades y la evolución de la enfermedad.
- Evaluar, mediante ensayos comunitarios, el proceso asistencial y no únicamente el fármaco.

ensayos clínicos propuestos cumplen los mismos criterios de calidad e idoneidad y, por otro, de cómo se produce la continuidad del tratamiento una vez el estudio ha finalizado, si este ha sido efectivo, sobre todo teniendo en cuenta que los fármacos a los que se accede mediante el uso compasivo o que se han comercializado recientemente son financiados por el sistema sanitario. En ese sentido, la cuestión que nadie se atreve a plantear es la siguiente: si tenemos problemas para financiar la medicina estandarizada, como por ejemplo, la cirugía de prótesis de cadera, ¿cómo vamos a pagar la medicina personalizada que se está evaluando en muchos ensayos clínicos en la actualidad?

Otro tema que no es baladí es el del concepto de criterios de selección, que restringe el acceso a los estudios a los

pacientes afectados de otras enfermedades, y que limita los resultados de los ensayos a una muestra muy concreta y seleccionada de pacientes. De forma anecdótica, a finales de los 80 no había evidencia de como tratar a una persona afectada de hipertensión arterial y diabetes porque el padecer una de estas enfermedades era criterio de exclusión en los ensayos clínicos de la otra enfermedad. Esta situación se producía en un contexto en el que ambas patologías son muy prevalentes en los mismos pacientes. También es importante considerar que los ensayos clínicos midan resultados que tengan impacto clínico. En este sentido, el caso de la hipertensión arterial es un ejemplo de la realización de multitud de ensayos que miden resultados intermedios, como la variación de la tensión arterial media a las seis semanas

Tabla 6. Ensayos clínicos de cáncer localizados en el registro de ensayos de EEUU (ClinicalTrials.gov)

	25 septiembre 2012	17 de mayo de 2013
Total de ensayos clínicos	108.787	118.541
Ensayos clínicos de cáncer	28.679	30.742
Cáncer de mama	3.710	3.949
Mieloma	1.370	1.440
Cáncer renal	1.003	1.053

del inicio del estudio, que tienen escasa relevancia clínica si se compara con los ensayos que miden la morbilidad y mortalidad vascular.

Finalmente, es importante valorar la implicación de los pacientes en los ensayos clínicos. Asociaciones como Patients Like Me o Omeract son ejemplos de esta participación activa.^{5,6} Parte del trabajo de este tipo de organizaciones de pacientes consiste en el reclutamiento de los pacientes, la organización de ensayos que carecen de interés comercial o en enfermedades raras, en guiar a pacientes hacia los centros de excelencia donde se hacen los ensayos clínicos y, finalmente, promover medidas de resultados específicas, las denominadas medidas de resultados comunicados por el paciente (*patient reported outcome measures*) (véase capítulo 12). En el caso de Omeract destaca su implicación en la investigación que se realiza en enfermedades reumatológicas, con especial énfasis en determinar las medidas de resultados clínicos que interesan a los pacientes y la realización de estudios observacionales longitudinales. Este último punto es relevante porque una de

las incongruencias del actual diseño de ensayos clínicos es no promover el seguimiento de los pacientes tras finalizar el estudio. Es importante destacar que en el caso de esta organización holandesa existe una guía específica para facilitar la participación del paciente y que las decisiones están basadas en un proceso estructurado y deliberativo. De esta forma, por ejemplo, los pacientes de esta organización plantean preguntas muy específicas, como cuál debe ser el intervalo entre resonancias, o definir el insomnio, la fatiga y el estrés como áreas de interés al evaluar los resultados clínicos de un ensayo en artritis reumatoide. La experiencia de estos pacientes es que la pérdida de funcionalidad y el dolor, medidas habituales en los ensayos clínicos, se toleran mejor si se duerme bien, se está menos fatigado y hay menos estrés psicológico.

6. LA EXPERIENCIA DEL PACIENTE ESPAÑOL COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN

Es difícil valorar una experiencia singular pero podríamos añadir que el paciente al que hemos hecho referencia

en el primer epígrafe de este capítulo es un profesional de la salud. Entendamos que el caso expuesto es casi real y por lo tanto permite sacar algunas conclusiones. En primer lugar, la oferta de participar en un ensayo clínico genera miedo a la incertidumbre, y esta sensación se extiende a lo largo del proceso. El paciente desearía una supervisión más cercana, por ejemplo, tener acceso a un teléfono de 24 horas en caso de dudas o problemas. Le gustaría que su participación en el ensayo permitiera tener una visión global de la enfermedad

y no solo de la progresión del tumor. En relación a la aportación de un profesional enfermo, está en mejores condiciones que un paciente tipo para entender la propuesta de investigación y provee información útil, como, por ejemplo, un detalle preciso de los efectos adversos. En contraposición, existe la sensación que la aplicación clínica de los resultados del proceso de ensayos clínicos es muy largo, que hay demasiadas pruebas diagnósticas y que no existen planes de contingencia.

REFERENCIAS

1. Bazerman MH, Tenbrunsel AE. Blind spots: Why we fail to do what's right and what to do about it. Princeton, NJ: Princeton University Press; 2012.
2. Brock DW, Wartman SA. When competent patients make irrational choices. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1595-9.
3. Taylor HE, Bramley DE. An analysis of the readability of patient information and consent forms used in research studies in anaesthesia in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40: 995-8
4. Rudd R. Low health literacy. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 793-4
5. Patients Like Me. Disponible en: <http://www.patientslikeme.com>. Consultado el 20 de julio de 2013.
6. Outcomes measurement in rheumatology. Disponible en: <http://www.omeract>. Consultado el 20 de julio de 2013.

4.1

El investigador principal del ensayo clínico

Reflexiones de un investigador principal: análisis DAFO

JUAN GARCÍA PUIG
ROSA TORRES JIMÉNEZ
CAROLINA VELASCO GARCÍA

SUMARIO

1. Introducción	96
2. Fortalezas	96
2.1. Historial del investigador principal	96
2.2. Cuestionario de viabilidad (<i>feasibility</i>)	96
2.3. Interés científico del ensayo clínico	98
2.4. Compromiso con el promotor del ensayo clínico	98
3. Debilidades	99
3.1. Estudios competitivos	99
3.2. Recursos e infraestructuras deficientes	100
3.3. Colaboración con empresas de investigación clínica	100
4. Amenazas	101
4.1. Competencia externa (e interna)	101
4.2. Carga laboral	103
5. Oportunidades	104
5.1. Desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos	104
5.2. Obtención de recursos económicos	104
5.3. Ahorro para el sistema sanitario	105
5.4. Mejor control de la enfermedad y de la relación médico-paciente	105
5.5. Promoción de la actividad investigadora	107
Referencias	108

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. España dispone de una red de equipos y centros de investigación clínica de la máxima capacitación y prestigio.
2. Un historial investigador es un elemento necesario para colaborar en la realización de ensayos clínicos.
3. Existe una relación directa entre el interés científico de un ensayo clínico y la motivación del equipo de investigación.
4. Colaborar en ensayos clínicos requiere una organización adecuada que no debe interferir, sino ser complementaria a la actividad asistencial.
5. La actividad de las organizaciones de investigación por contrato no ayuda a la transferencia de conocimientos entre los investigadores y el promotor durante la realización de ensayos clínicos.
6. La actividad investigadora relacionada con ensayos clínicos suele ser competitiva entre diferentes grupos de investigación.
7. Colaborar en la investigación clínica es una gran oportunidad para contribuir al conocimiento biomédico.
8. La colaboración en ensayos clínicos suele conllevar una contraprestación económica que debe ser gestionada con la máxima transparencia.
9. Los ensayos clínicos conllevan algún tipo de intervención que es aportada por el promotor. La investigación y la aportación del promotor puede suponer un ahorro considerable para el sistema sanitario.
10. La participación en una investigación clínica se asocia a un mejor control de la enfermedad de base y favorece la relación médico-enfermo.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años (1993-2013) la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario la Paz, Madrid, ha colaborado en más de 135 ensayos clínicos. Uno de nosotros ha sido investigador principal de todos ellos y coordinador nacional e internacional de varios ensayos clínicos. Los resultados de algunos de estos ensayos clínicos han sido publicados en revistas del máximo prestigio.¹⁻¹⁵ Estos hechos nos permiten formular unas *reflexiones* acerca del papel del investigador principal en los ensayos clínicos. Para estructurarlas hemos efectuado un análisis de las fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades (análisis DAFO) que supone la participación de un investigador principal en ensayos clínicos (tabla 1).

2. FORTALEZAS

Se definen como las características propias (internas) del investigador principal que favorecen la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Hemos identificado cuatro elementos que pueden ayudar a que la investigación se desarrolle conforme a lo planeado.

2.1. Historial del investigador principal

Cuando un promotor se dirige a un investigador principal para recabar su colaboración en un ensayo clínico, lo suele hacer guiado por alguna experiencia previa, por un análisis de la literatura, o por recomendación de un tercero. A finales del siglo XX, en la década de

los 80, la experiencia en la realización de ensayos clínicos en España era limitada. Los primeros ensayos clínicos se ofrecieron a grupos con alguna trayectoria en investigación clínica, muchos de los cuales nunca habían colaborado en este tipo de investigaciones clínicas. La industria farmacéutica promovió diversos encuentros para dar a conocer la metodología de los ensayos clínicos y las Normas de Buena Práctica Clínica (véase capítulo 3). Esta labor pedagógica fue esencial para que, al cabo del tiempo, se pudiera disponer en España de una red de equipos y centros de investigación clínica de la máxima capacitación y prestigio.¹⁶

El primer ensayo clínico en el que participamos fue un estudio unicéntrico promovido por nosotros, para comparar el efecto antihipertensivo y las modificaciones metabólicas de la hidroclorotiazida versus espironolactona en pacientes con hipertensión arterial esencial.¹⁷ La observación más relevante y novedosa fue que la espironolactona, al cabo de 52 semanas, se asoció a una reducción de la eliminación urinaria de calcio de similar magnitud a la que promovió la hidroclorotiazida.¹⁷ La publicación de este artículo pudo influir en que recibiéramos otras propuestas de colaboración en años sucesivos. Por tanto, disponer de un historial investigador es un elemento relevante para colaborar en la realización de ensayos clínicos.

2.2. Cuestionario de viabilidad (feasibility)

Para seleccionar los centros e investigadores que pueden colaborar en un

determinado ensayo clínico, el promotor suele recabar una información exhaustiva mediante un cuestionario de viabilidad (*feasibility*). La cumplimentación detallada de este cuestionario es muy importante, si se pretende ser elegido y contribuir al proyecto. El cuestionario pretende obtener la mayor información posible del equipo investigador y del centro: experiencia previa, estudios similares activos, enfermos disponibles con la patología de interés, medios con los que cuenta el equipo, el centro, etc. La encuesta está diseñada para detectar la consistencia de las respuestas. En nuestra experien-

cia, se debe contestar con celeridad y con total veracidad, sustentando con datos toda la información que se ofrece al promotor. En nuestro equipo, los cuestionarios de viabilidad son contestados por dos personas. Procuramos que la información relativa al número de enfermos que atendemos cada mes, así como la procedencia de los pacientes sea muy precisa. Disponer de una red de médicos, algunos ajenos al centro de trabajo del investigador principal, dispuestos a colaborar seleccionando enfermos tiene un gran peso a la hora de seleccionar centros y equipos.

Tabla 1. Fortalezas, debilidades, amenazas y oportunidades (análisis DAFO) de un investigador principal (IP) que trabaja en ensayos clínicos

Fortalezas	Debilidades
Elementos propios (internos) del IP que favorecen la realización de ensayos clínicos. • Historial del investigador principal. • Cuestionario de viabilidad (<i>feasibility</i>). • Interés científico del ensayo • Compromiso con el promotor.	Elementos propios (internos) del IP que dificultan la realización del ensayo. • Estudios competitivos. • Recursos e infraestructuras deficientes. • Colaboración con empresas de investigación clínica. • Compromiso con el promotor.
Amenazas	Oportunidades
Elementos externos al IP que pueden ser un obstáculo para la realización del ensayo clínico. • Competencia externa e interna. • Carga laboral mayor.	Elementos externos al IP que pueden ser un incentivo para la realización del ensayo. • Desarrollo de nueva información y nuevos tratamientos. • Obtención de recursos económicos. • Ahorro para el sistema sanitario. • Mejor control de la enfermedad y de la relación médico / paciente. • Promoción de la actividad investigadora del IP.

2.3. *Interés científico del ensayo clínico*

No todas las propuestas de investigación tienen un interés científico elevado. Así, colaborar en el desarrollo del primer fármaco que incrementa la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) no es parangonable a valorar la eficacia y seguridad de una «nueva» asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina 2 con una dihidropiridina (en el mercado ya existen múltiples asociaciones de estas dos clases de fármacos antihipertensivos). En la actualidad estamos colaborando en la investigación clínica de una molécula (ecopipam, un antagonista de los receptores de dopamina) que pretende disminuir la conducta automutilante de los pacientes con la enfermedad de Lesch-

Nyhan¹⁸ (tabla 2). Nunca se ha llevado a cabo un ensayo clínico farmacológico en estos enfermos que sufren una patología neurológica devastadora. Como puede comprender el lector, nuestro interés científico hacia este proyecto es máximo. La temática de otros ensayos clínicos en los que estamos colaborando, y que para nosotros tienen el máximo interés, se resumen en la tabla 2.

2.4. *Compromiso con el promotor del ensayo clínico*

En los últimos 20 años hemos colaborado con 27 promotores. Hemos realizado 10 o más ensayos clínicos con cinco empresas farmacéuticas: AstraZeneca (n=10), Glaxo Smith Kline (n=13), Merck Sharp & Dhome (n=14), Novartis (n=29) y

Tabla 2. Algunas temáticas de ensayos clínicos en los que actualmente colabora la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz

- Ecopipam (antagonista de los receptores de dopamina) para atenuar la automutilación en pacientes con la enfermedad de Lesch-Nyhan.
- Efectos de un anticuerpo monoclonal anti-IL-18 sobre el metabolismo hidrocarbonado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria.
- Morbimortalidad cardiovascular de evacetrapib (inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que aumenta las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad) en pacientes con muy elevado riesgo vascular.
- Aleglitazar (fármaco con acción PPAR [*peroxisome proliferator-activated receptor*] que reduce niveles de triglicéridos y de glucosa) en pacientes con elevado riesgo vascular.
- Eficacia y seguridad de un fármaco antihipertensivo dual (inhibidor de la endopeptidasa y bloqueante de los receptores de la angiotensina 2).
- Efecto de un inhibidor de los transportadores simultáneos de glucosa y sodio tubulares renales 1 y 2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Eficacia y seguridad de darapladib (un inhibidor de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, cLDL) en sujetos con enfermedad coronaria.

Servier (n=10) (tabla 3). La confianza mutua que se desarrolla a lo largo de los años fundamentada, sobre todo, en el cumplimiento de los objetivos (reclutamiento y calidad de los datos) es una fortaleza que contribuye a la realización de sucesivos proyectos. Pero, ¡cuidado!, la confianza, ingrediente esencial de las relaciones humanas, es sumamente frágil; basta un traspiés en un momento delicado para que se quiebre.

3. DEBILIDADES

Se definen como los elementos propios (internos) del investigador principal que pueden dificultar la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Obviamente las cuatro fortalezas antes enunciadas pueden ser debilidades si no superan el umbral mínimo para ser calificadas de «fortalezas». Así, por ejemplo, el interés científico de un ensayo clínico será una fortaleza si logra motivar al equipo investigador; pero si no lo logra, el interés

científico será una «debilidad» que puede dificultar (o hacer menos atractiva) la colaboración en ese ensayo clínico. Ahora bien, en ocasiones participar en un ensayo clínico con limitado interés científico puede tener el beneficio de permitir la puesta en marcha de algún proyecto del propio equipo investigador para el que no se disponga de financiación externa.

3.1. Estudios competitivos

En ocasiones hemos colaborado en dos o más ensayos clínicos cuyo escenario terapéutico era una misma patología (v.gr., diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial), pero rara vez «competían» por enfermos con idénticas características (según determinan los criterios de inclusión y de exclusión). No recordamos haber tenido ensayos clínicos «competitivos» que hayan limitado nuestra colaboración y compromiso con algún promotor. La posibilidad de que pueda haber ensayos clínicos competi-

Tabla 3. Colaboración en ensayos clínicos de la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz en los últimos 20 años (de 1993 a 2013)

• Empresas farmacéuticas:	27
> 10 ensayos clínicos:	5
• Ensayos clínicos finalizados:	129
• Enfermos comprometidos (contrato):	1.268
• Enfermos asignados aleatoriamente:	1.773
• Cumplimiento global (contrato):	140%
• Ensayos clínicos activos en mayo de 2013:	7
• Enfermos activos en mayo de 2013:	56

tivos coincidentes en el tiempo, lógicamente suele valorarse de forma negativa en los cuestionarios de viabilidad.

3.2. *Recursos e infraestructuras deficientes*

Los recursos e infraestructuras necesarias para colaborar en un ensayo clínico dependen en gran medida del tipo de estudio. Las necesidades que se exigen para colaborar en un estudio que pretenden evaluar el efecto de un fármaco administrado por primera vez a pacientes (fase IIa) son muy diferentes de las requeridas en un estudio de morbilidad cardiovascular (fase III). Nosotros hemos colaborado esencialmente en estudios de fase III, y en algunos de fase IIa y IIb. El listado de recursos necesarios para colaborar en un ensayo clínico es muy extenso: humanos, materiales y estructurales. Una sola persona podría desarrollar un ensayo clínico, pero no es lo más aconsejable. Lo ideal es un equipo de 2-4 personas, aunque dependerá del compromiso (v.gr., número de casos, tiempo para el reclutamiento) establecido con el promotor. Este equipo debe tener la disciplina necesaria para llevar a cabo cometidos perfectamente definidos y la flexibilidad suficiente para desempeñar el trabajo de un compañero en caso de ausencia. Los recursos materiales tales como espacios, ordenadores, programas informáticos de gestión de pacientes, centrífuga, congelador, etc, constituyen un elemento clave para que el promotor otorgue su confianza al equipo de investigación y algunos de ellos se pueden obtener con los recursos económicos de colaboraciones previas. Los recursos estructurales e

institucionales (v.gr., farmacia, archivo documental, Comité de Ética de la Investigación) suelen trascender al equipo nuclear de investigación.

3.3. *Colaboración con empresas de investigación clínica*

Las organizaciones de investigación por contrato (*contract research organizations*, CRO) ofrecen servicios al promotor (generalmente una empresa farmacéutica, pero no siempre) para colaborar en alguna o todas las fases del desarrollo de un fármaco o producto sanitario. En cerca de la mitad de los ensayos clínicos en los que hemos colaborado han participado CRO. En la otra mitad, los estudios han sido llevados a cabo por personal de la empresa farmacéutica y los investigadores clínicos. En la actualidad, y en el área cardiovascular y metabólica en la que desarrollamos nuestras colaboraciones, no son frecuentes los ensayos clínicos cuya ejecución sea supervisada directamente por el promotor. Lo más común es que una CRO, con personal ajeno al promotor, colabore en la supervisión del estudio. Se genera así una estructura de trabajo a «tres bandas» (equipo de investigación, promotor y CRO), que dificulta la transferencia del conocimiento generado durante la realización del ensayo clínico entre los investigadores y el promotor.¹⁹ Este procedimiento de trabajo difiere del esquema tradicional promotor/equipo investigador, con el cual nosotros nos sentimos más cómodos.

Las debilidades enunciadas, y probablemente alguna más, son obstáculos para la colaboración en ensayos clínicos cuando no superan un umbral de mini-

mos. Pero si alcanzan un nivel de notable o sobresaliente, estos elementos pueden convertirse en «fortalezas».

4. AMENAZAS

Se definen como aquellos elementos externos al investigador principal que pueden ser un obstáculo para la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Hemos identificado dos amenazas: competencia externa (e interna), y la carga laboral que supone participar en un ensayo clínico, que suele añadirse a una demanda asistencial progresivamente creciente.

4.1. Competencia externa (e interna)

La mayoría de los ensayos clínicos en los que hemos colaborado han sido multicéntricos (nacionales e internacionales). Hoy en día, casi todos los ensayos clínicos son «competitivos»: el promotor necesita obtener lo antes posible una respuesta a su pregunta de investigación y para ello no suele limitar el número de enfermos que cada centro puede seleccionar de forma aleatoria. Esto hace que se establezca una «competición» entre los centros que colaboran en un mismo ensayo clínico hasta alcanzar el número total de enfermos requerido por el estudio. En algunos ensayos clínicos hemos sido el equipo que más casos ha aportado. De 129 ensayos clínicos finalizados, en 114 (88%) hemos asignado aleatoriamente un número de enfermos igual (n=23) o mayor (n=91) al comprometido por contrato (grado de cumplimiento global, 139%). En 15 ensayos clínicos no conseguimos asignar aleatoriamente el número de enfermos comprometido,

si bien el grado de cumplimiento fue del 71% (figura 1).

Los beneficios de colaborar en ensayos clínicos son múltiples y muchos equipos se han profesionalizado para ofrecer una colaboración de la máxima calidad.¹⁶ Estos equipos suelen hallarse en los grandes hospitales (competencia *externa*), pero también puede haber varios equipos de diferentes servicios en un mismo centro que colaboren en el mismo estudio (competencia *interna*). ¿Cómo convivir con la *competencia*? Nosotros hemos desarrollado tres estrategias. Así en una ocasión nos pusimos de acuerdo con un gran equipo de investigadores de Galicia, amigos y *competidores*, y le ofrecimos al promotor una colaboración conjunta para cubrir el total de enfermos comprometido en España.²⁰ En otro ensayo clínico que pretendía comparar la influencia de eprosartan versus losartan sobre el metabolismo del ácido úrico, y tras confirmar que podíamos reclutar todos los pacientes requeridos, nos ofrecimos a la compañía farmacéutica promotora para ser el único centro donde se realizase el estudio.²¹ La tercera estrategia ha sido procurar siempre la excelencia profesional. Para ello, hace seis años diseñamos un plan estratégico de gestión de calidad y obtuvimos el certificado UNE-EN ISO 9001 (28 febrero 2007, renovado el 28 de octubre de 2012 hasta el 28 de octubre de 2015) (figura 2).

Superar a la competencia e incluir un número de enfermos muy relevante puede ser *perjudicial* para el equipo investigador. Así, los centros que más han contribuido a un ensayo clínico, con frecuencia, son auditados por el propio

laboratorio promotor y/o inspeccionados por las agencias de regulación. Atender una auditoría es un trabajo adicional muy importante que no conlleva compensación económica alguna (así se contempla en el contrato). Sin embargo,

para nosotros, esta «amenaza» puede convertirse en una gran «oportunidad» si se aborda con espíritu constructivo de renovación y aprendizaje. Las auditorías pueden ser una oportunidad de implementar mejoras en los procedimientos

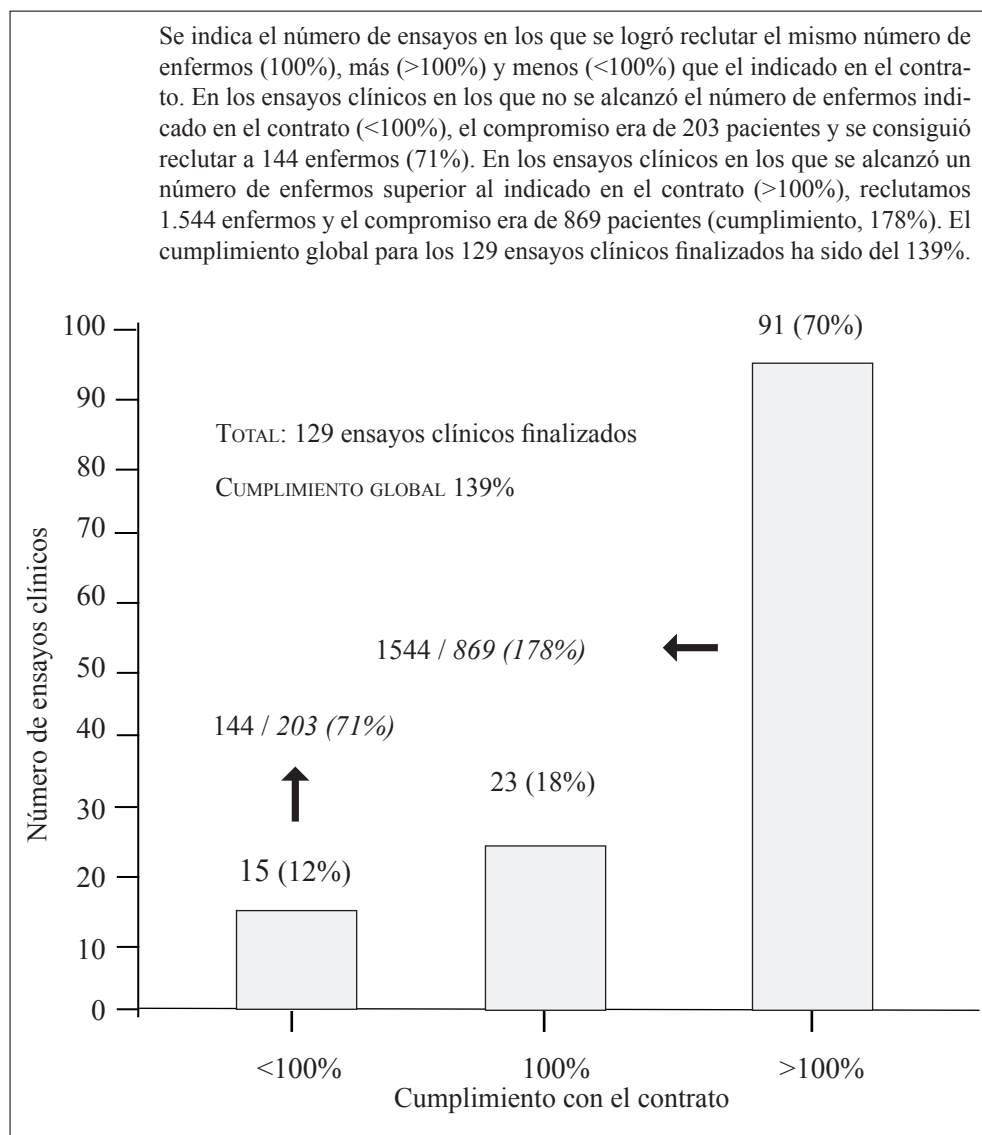


Figura 1. Cumplimiento de los contratos relacionados con ensayos clínicos en la Unidad Metabólico-Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz (desde 1993 a 2013)

tos de realización del ensayo clínico y estas mejoras pueden repercutir en el trabajo asistencial cotidiano.

4.2. Carga laboral

Colaborar en investigación clínica supone una carga de trabajo mayor que no asumir esta responsabilidad. Y este trabajo «complementario», en nuestro entorno, no suele ser compensado con una menor carga asistencial. Desgraciadamente, no son muchas las instituciones y servicios que otorgan a la actividad investigadora la suficiente relevancia, que puede ser muy beneficiosa no solo

para el equipo de investigación, el servicio y la institución en donde se llevan a cabo los ensayos clínicos, sino también, como luego veremos, para los enfermos participantes y para la sociedad en su conjunto. El «café para todos», en más ocasiones que en menos, se impone sobre el concepto de que la investigación es un objetivo corporativo (al igual que la asistencia, docencia o gestión) y que para su desarrollo, los componentes del grupo/servicio deben participar de forma desigual para el beneficio del grupo. Algunos equipos o servicios han designado personas concretas para desarrollar los ensayos clínicos. No conocemos



Figura 2. Certificado del sistema de gestión de la calidad AENOR, UNE-EN ISO 9001, obtenido por la Unidad Metabólico Vascular del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz (28 de febrero de 2007, renovado el 28 de octubre de 2012 hasta el 28 de octubre de 2015)

estudios que hayan evaluado si este modo de organización es preferible a lo que hacemos la mayoría: simultanear la investigación clínica con la actividad asistencial. Hasta hace un año, Farmaindustria ha ofrecido becas de intensificación de la actividad investigadora relacionada con ensayos clínicos. Nosotros hemos obtenido dos de estas becas que nos han posibilitado contratar a un médico adjunto para colaborar en ensayos clínicos durante dos años.

5. OPORTUNIDADES

Se definen como aquellas características externas al investigador principal que pueden ser un incentivo para la realización de un ensayo clínico (tabla 1). Colaborar en la investigación clínica es una gran oportunidad que puede ofrecer múltiples beneficios. Destacamos cinco: 1) contribución al desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos; 2) obtención de recursos económicos; 3) ahorro para el sistema nacional de salud derivado de la participación en ensayos clínicos; 4) mejor control de la enfermedad y de la relación médico / paciente; y 5) promoción de la actividad investigadora.

5.1. *Desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos*

Colaborar en la investigación clínica es una gran oportunidad para contribuir al conocimiento biomédico. Todo ensayo clínico pretende contestar a una pregunta cuya respuesta nos es desconocida. Si no fuera así, es decir, si la respuesta fuera ya conocida, la investigación no sería ética. Por tanto, contribuir a con-

testar una pregunta de investigación es ayudar a generar información. Lo ideal sería que esa nueva información fuese positiva y supusiera un avance en el tratamiento de la patología de interés. Sin embargo, esto pocas veces sucede. Un amigo, médico e investigador de la industria farmacéutica, nos dijo una vez: «He trabajado durante más de 30 años para procurar que alguna molécula fuese útil y llegase a las farmacias; nunca lo he conseguido». Nosotros hemos colaborado de forma muy entusiasta en dos ensayos clínicos que ofrecieron resultados negativos y que supusieron una gran decepción.^{14,22} Pero también hemos puesto nuestro «granito de arena» para que algunos fármacos llegasen a las farmacias,²³⁻²⁵ y a que hayamos aprendido conceptos muy relevantes como, por ejemplo, que reducir cuanto antes la presión arterial elevada, en un enfermo con hipertensión arterial, se asocia a una menor incidencia de ictus.¹

5.2. *Obtención de recursos económicos*

La colaboración en ensayos clínicos suele conllevar una contraprestación económica. Generalmente esta compensación por el trabajo realizado es directamente proporcional al esfuerzo realizado (número de enfermos reclutados y completados). En la mayoría de los centros españoles, la compensación económica es recibida por una Fundación, vinculada al centro donde se realiza el ensayo clínico. La Fundación pone a disposición del investigador principal un porcentaje de la cantidad recibida según contrato. La gestión adecuada de estos recursos económicos puede suponer una gran ayuda

para mejorar las condiciones laborales de todo el equipo investigador, del servicio y de la institución donde se lleva a cabo el ensayo clínico. Gracias a la colaboración en ensayos clínicos nosotros hemos podido contratar a tiempo completo o parcial a cinco personas. Hemos adquirido bienes inventariables para la Unidad Metabólico-Vascular, pero también para el servicio y para otros grupos asistenciales del hospital y del área de salud. También estamos contribuyendo a que la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz lleve a cabo las acciones de promoción de la investigación que realiza cada año.

La compensación económica derivada de la investigación clínica que se realiza en centros de titularidad pública, durante la jornada laboral, es un tema muy delicado con muchas aristas. Nosotros hemos procurado que nuestro *tren* (actividad relacionada con ensayos clínicos) siempre discurriese, para no descarrilar, por estas dos vías: a) la legalidad vigente y las normas intrahospitalarias, y b) la máxima transparencia en los asuntos económicos.

5.3. Ahorro para el sistema sanitario

Muchos ensayos clínicos comparan la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco frente a otro ya conocido y comercializado. Con gran frecuencia las patologías para las que se desarrolla ese nuevo fármaco son crónicas (v.gr., hipertensión arterial, dislipemia, infección por el virus C de la hepatitis, asma, virus de la inmunodeficiencia humana, isquemia coronaria). Durante el tiempo que dura el ensayo clínico, el promotor sufraga

los gastos de: a) visitas médicas programadas y no programadas; b) análisis y pruebas complementarias requeridas; y c) fármaco en investigación y, generalmente, su comparativo: el régimen terapéutico que recibirá el grupo control. El ahorro medio que suponía para el sistema nacional de salud español la participación de un enfermo con hipertensión arterial esencial en un ensayo clínico característico en el año 2002, durante 12 meses, era de unos 420 € al año.²⁶ Es de suponer que la cifra de ahorro para el sistema sanitario público sea infinitamente superior si se considerasen todos los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos a lo largo del tiempo que dura la investigación. Este es un ejercicio que la Administración debería realizar para conocer con precisión el beneficio económico global de la investigación clínica. Además, permitiría a los gerentes de los centros poner en perspectiva las bondades de esta actividad.

5.4. Mejor control de la enfermedad y de la relación médico-paciente

Una percepción común a muchos investigadores en el área cardiovascular, refrendada en un estudio de hipertensión arterial muy relevante,²⁷ es que los enfermos que participan en ensayos clínicos logran un control de su enfermedad crónica muy superior al de los pacientes que abandonaron el estudio (figura 3). Otra observación compartida con muchos investigadores principales es que la colaboración en investigación clínica genera cierta complicidad entre el paciente y el equipo de investigación, que favorece en gran medida la relación médico / pacien-

te. En nuestra experiencia, los enfermos con más probabilidades de colaborar en un ensayo clínico son los que han acudido varias veces a una consulta médica y con los que se ha generado la confianza necesaria para emprender un «proyecto común». En suma, invitar a un paciente a participar en un ensayo clínico, en nuestra opinión, es ofrecerle la oportunidad de que pueda contribuir al desarrollo de

nuevas formas de tratamiento. El acto médico asistencial adquiere así un valor añadido que trasciende el mero cuidado de la enfermedad. Este concepto queda bien ilustrado por lo que nos dijo un paciente en el curso de un ensayo clínico: «Al tomarme estas pastillas pienso que me pueden hacer bien, pero sobre todo en que estoy colaborando a que otras personas se puedan beneficiar». Esta ex-

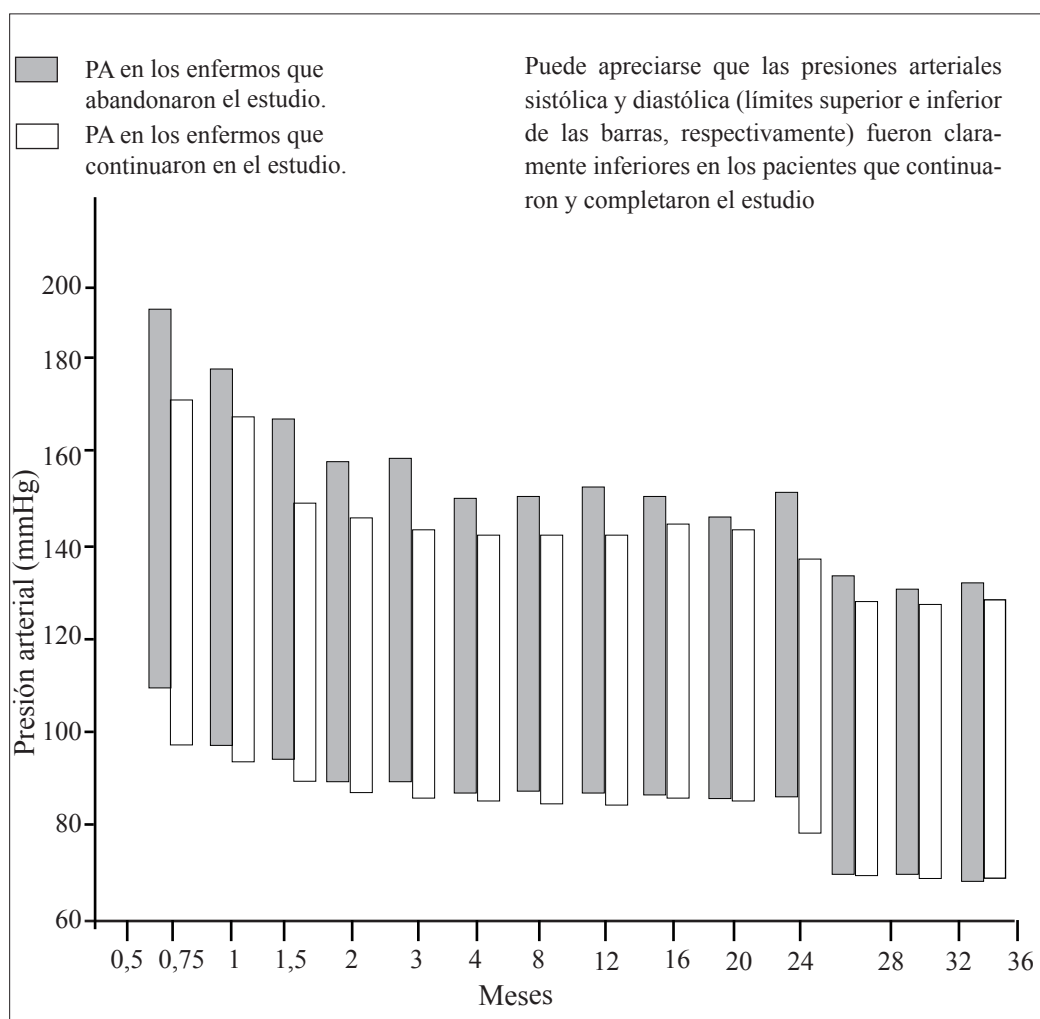


Figura 3. Evolución de la presión arterial (PA) en los enfermos del estudio INSIGHT, en función de que siguieran o abandonaran el estudio.

Adaptado de Brown et al.²⁷

perencia aislada es concordante con los resultados de un estudio en el que se examinaron los motivos por los que algunos pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana participaban en un ensayo clínico.²⁸

5.5. *Promoción de la actividad investigadora*

La participación en ensayos clínicos permite aumentar la visibilidad del investigador principal a nivel nacional e internacional. También ofrece la oportunidad de que se le invite a colaborar en futuros proyectos —sean públicos o privados— y a adquirir responsabilidades en asociaciones profesionales nacionales e internacionales. La realidad es casi siempre lineal: a medida que crece el número de ensayos clínicos en los que participe el investigador, este adquiere más relevancia en las sociedades científicas. Esto también beneficia a la institución, no solo por atraer más recursos económicos, sino por aumentar el factor de impacto del centro gracias a las publicaciones en las que figura el investigador principal. De un total de 186 publicaciones internacionales, nuestro grupo ha contribuido en los últimos 20 años a 120 artículos originales (65%). De estos, 33 (27,5%) han sido publicaciones relacionadas con fármacos y ensayos clínicos en los que alguno de nosotros figura entre los autores principales del manuscrito^{21,29-60} (entre estas se excluyen las publicaciones en las que no figuramos entre los autores principales, pero sí entre los que han contribuido a generar los resultados).¹⁻¹⁵ La visibilidad, promoción de la actividad investigadora y participación en fo-

ros nacionales e internacionales han sido muy relevantes como consecuencia de nuestra intensa colaboración en ensayos clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos su participación a todos los pacientes que han colaborado con nosotros en la realización de 136 ensayos clínicos en los últimos 20 años (1993 a 2013). Expresamos nuestra gratitud a los médicos por su confianza al remitirnos a los enfermos. El trabajo de enfermería relacionado con ensayos clínicos (Inés Narrillos y Arancha Sánchez) es esencial para armonizar la actividad asistencial con la de investigación. Agradecemos a Almudena Ligos Díaz su trabajo de secretaria. La coordinación de todos los ensayos clínicos se ha efectuado desde la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz (FIBHULP, Directora Dña. Ana Coloma). Este trabajo ha sido posible gracias a las ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS, 08/0009 y 11/0598), de la Red Española de Atención Primaria (2009/70) y de RECAVA (RD/12/0042/0024).

REFERENCIAS

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022-31.
2. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al, for the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706-17.
3. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1551-62.
4. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096-105.
5. Khan SE, Haffner SM, Heise MA, et al, for the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Eng J Med*. 2006; 355: 2427-43.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al., for the NOTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk of cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2008; 358: 1547-59.
7. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al, for the I-PRESERVE investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Eng J Med*. 2008; 359: 2456-67.
8. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al, for the ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2009; 360: 2066-78.
9. The NAVIGATOR study group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2010; 362: 1463-76.
10. The NAVIGATOR study group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2010; 362: 1477-90.
11. The CRESCENDO investigators. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 517-23.
12. White H, Held C, Stewart R, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIbTherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2010; 160: 655-61.
13. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, for the ACTIVE I investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364: 928-38.
14. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, et al, for the ALTITUDE investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2012; 367: 2204-13.

15. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionNfraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1387-95.
16. Estruch R, Ros E, Saas-Salvadó SJ, et al, for the PREDIMED study investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1279-90.
17. García Puig J, Miranda ME, Mateos F, Herrero E, Lavilla P, Gil A. Hydrochlorothiazide versus spironolactone: Long-term metabolic modifications in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1991; 31: 455-61.
18. Nyhan WL. On being a doctor ... and describe a disease not previously reported, Lesch-Nyhan disease. *Rev Clin Esp*. 2012; 212: 462-4.
19. Smed M, Getz KA. Unfulfilled translation opportunities in industry sponsored clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2013; 35: 80-6.
20. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo controlled, randomized, cross-over study with 4 ABPM. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 917-24.
21. Puig JG, Mateos F, Buño A, Ortega R, Rodríguez F, Dal-Ré R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 1033-9.
22. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al, for the ILLUMINATE investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2109-22.
23. Dahlöf B, Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, et al. Felodipine-Metoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 1313-9.
24. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing left ventricular mass: The PICXEL study. *J Hypertens*. 2005; 23: 2063-70.
25. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 780-7.
26. García-Pavía P, García Pérez J, García Rodríguez D, González Mirelis J, García Puig J. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp*. 2002; 202: 66-72.
27. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000; 356: 366-72. Erratum en: *Lancet* 2000; 356: 514.
28. Wendler D, Krohmal B, Emanuel EJ, Grady C, for the ESPRIT group.

- Why patients continue to participate in clinical research. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1294-9.
29. López Dupla M, Gil Aguado A, Lavilla Uriol, P. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment and secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV infected patients: report of two cases. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 32: 657-9.
30. Puig JG, Mateos FA, Ramos TH, Lavilla P, Capitán MC, Gil A. Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hypertension: Effects of two angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 46-51.
31. Miranda ME, on behalf of the Spanish Group for the Study of FNAH. The influence of allopurinol on renal deterioration in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH). *Adv Exp Med Biol.* 1994; 370: 61-4.
32. Puig JG, Ruilope LM, Ortega R, on behalf of the Spanish Multicenter Study Group. Antihypertensive treatment efficacy in type II diabetes mellitus: Dissociation between casual and 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 1995; 26: 1093-99.
33. Agardh C-D, García-Puig JG, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH, on behalf of the Multicentre study group. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetics with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens.* 1996; 10: 185-92.
34. Vetter N, Stamler D, O'Neill S, et al. Intravenous clarithromycin versus combined cefuroxime and erythromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Clin Drug Invest.* 1997; 14: 439-49.
35. Waeber B, Detry JM, Dahlof B, et al. Felodipine-metoprolol combination tablet: a valuable option to initiate antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 1999; 12: (9pt 1). 915-20.
36. Farsang C, Garcia-Puig J, Niegowska J, QuinertoBaiz A, Virjens F, Bortman G for the Losartan ISH Investigators Group. The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18: 795-801.
37. Fernández R, García-Puig J, Rodríguez-Pérez JC, Garrido J, Redón J, on behalf of the TRAVEND Study Group. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens.* 2001; 15: 849-56.
38. García-Puig J, Torres R, Ruilope LM. AT1 blockers and uric acid metabolism: are there relevant differences? *J Hypertens.* 2002; 20 (Suppl 5): S29-S31.
39. Coca A, Calvo C, Garcia-Puig J, et al. for the MAPAVEL Investigators. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL Study (Monitorización Ambulatoria Presión Arterial APROVEL). *Clin Ther.* 2002; 24: 126-38.

40. Gosse P, Dubourg O, Guéret P, et al. Efficacy of very low dose perindopril 2mg/indapamide 0.625 mg combination on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the P.I.C.X.E.L. study rationale and design. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 653-9.
41. Marre M, García Puig J, Kokot F, et al. Effects of indapamide SR on microalbuminuria –the NESTOR study-. Rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens.* 2004; 21(Suppl 1): S19-S24.
42. Marre M, García Puig J, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J Hypertens.* 2004; 22: 1-10.
43. Llewelyn DH, García-Puig J. How different urinary albumin excretion can predict progression to nephropathy and the effect of treatment in hypertensive diabetics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004; 5: 141-5.
44. de la Sierra A, Gil-Extremuera B, Calvo C, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination enalapril 10 mg/nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 215-22.
45. Dahlöf B, Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, et al. Felodipine-Metoprolol combination tablet: maintained health-related quality of life in the presence of substantial blood pressure reduction. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1313-9.
46. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing left ventricular mass: The PICXEL study. *J Hypertens.* 2005; 23: 2063-70.
47. Gómez-Garre D, Martín-Ventura JL, Granados R, et al. Losartan improves resistance artery lesions and prevents CTGF and TGF β production in mild hypertensive patients. *Kidney Int.* 2006; 69: 1237-44.
48. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 90-7.
49. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of allopurinol in patients with hypoxanthine-phosphoribosyltransferase deficiency. *Metabolism.* 2007; 56: 1179-86.
50. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 780-7.
51. Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo controlled, randomized, cross-over study with 4 ABPM. *J Hum Hypertens.* 2007; 21: 917-24.
52. Benner JS, Cherry SB, Erhardt L, et al. Rational, design, and methods for the risk evaluation and communication health outcomes and utilization trial (REACH OUT). *Contemp Clin Trials.* 2007; 28: 662-73.
53. Asmar R, García-Puig JG, Gosse P, et al. Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with left ventricu-

- lar hypertrophy: efficacy of first-line combination perindopril/indapamide therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3: 371-80.
54. Hamann A, García-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008; 116: 6-13.
55. Benner JS, Erhardt L, Flammer M, et al. on behalf of the REACH-OUT investigators. A novel programme to evaluate and communicate 10-year risk of CHD reduces predicted risk and improves patients' modifiable risk factor profile. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1484-98.
56. Roche A, Pérez-Dueñas B, Camacho JA, et al. Efficacy of rasburicase in hyperuricemia secondary to Lesch-Nyhan syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 677-80.
57. Puig JG, Schunkert H, Taylor AA, Boye S, Jin J, Keefe DL. Evaluation of the dose-response relationship of aliskiren, a direct renin inhibitor, in an 8-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 hypertension. *Clin Ther.* 2009; 31: 2839-50.
58. Mallion JM, Omboni S, Barton J, et al, on behalf of the Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan and ramipril in elderly patients with mild to moderate systolic and diastolic essential hypertension. *Blood Press.* 2011; 1 (Suppl): 3-11.
59. Puig JG. Enalapril and lercanidipine. Introduction. En: *Clinical trials insight*. Wolters Kluwer Health Pharma Solutions España, S.A; 2010, pp. 5-8.
60. Murray AV, Koenig W, Graciani A, et al. Safety and efficacy of aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide triple combination in patients with moderate-to-severe hypertension: A 54-week, open-label study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14: 821-7.

4.2

La labor del Comité de Ética de Investigación
en los ensayos clínicos

Lo que es y lo que debería ser

NEUS RIBA
JOAQUÍN S. PEÑATARO

SUMARIO

1. Introducción	116
2. Resumen histórico y soporte legal de los Comités de Ética de la Investigación en España	116
3. Estructura y función de los Comités de Ética de la Investigación: análisis crítico	118
3.1. Composición	118
3.2. Criterios de evaluación	119
3.3. Independencia	120
3.4. El dictamen único, ¿realidad o ficción?	121
3.5. ¿Cuál «no» es la función de los Comités de Ética de la Investigación?	123
4. Conclusiones	124
Referencias	125

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los Comités de Ética de la Investigación son organismos independientes, constituidos a raíz de la necesidad histórica de buscar la protección y el respeto de las personas participantes en los estudios de investigación.
2. La composición de estos Comités se ha ido modificando en un intento de homogenizar sus evaluaciones y opiniones, aunque sigue habiendo cierta variabilidad.
3. La independencia de los Comités de Ética de la Investigación respecto de los promotores e investigadores asegura la imparcialidad de sus decisiones. A pesar de que los conflictos de intereses económicos son fácilmente declarables, no lo son tanto aquellos que tienen que ver con una opinión personal.
4. La aparición en el año 2004 de un dictamen único por Estado miembro de la Unión Europea (que incluya a todos los Comités de Ética de la Investigación), abrió las puertas a la esperanza hacia la armonización y hacia la simplificación de los procedimientos necesarios para iniciar un ensayo clínico. El primer intento no consiguió el objetivo deseado. Habrá que esperar a la entrada en vigor del nuevo reglamento europeo que pretende dejar menos grados de libertad que la actual directiva europea.

1. INTRODUCCIÓN

Los Comités de Ética de la Investigación (CEI) o los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) en España son organismos independientes, constituidos por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuyo papel, tal como se define en las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH),¹ es «velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, y proporcionar una garantía pública al respecto mediante, entre otras, la evaluación y emisión de un dictamen referente al protocolo del ensayo, la idoneidad del investigador, la adecuación de las instalaciones, así como a los métodos y materiales que serán utilizados para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo».

Así pues el CEI es el garante de que se observen las principales recomendaciones éticas internacionalmente aceptadas y según las cuales debe regirse la investigación biomédica: la Declaración de Helsinki,² el Convenio de Oviedo³ y las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS).⁴ La protección y el bienestar de los pacientes se fundamenta en los principios éticos básicos a contemplar en la ejecución de investigaciones que incluyen sujetos (establecidos en 1978 en el Informe Belmont)⁵ de: respeto a las personas (o principio de autonomía), beneficencia, justicia y (matizados en 1979 añadiendo un cuarto) no maleficencia.

Así como el principio del respeto a las personas encuentra su máxima expresión en la obligatoriedad de obtener el consentimiento informado de los sujetos y el principio de beneficencia en la necesidad de una evaluación de riesgos y beneficios realizada antes del inicio del estudio, el principio de justicia se preserva con una adecuada selección de los sujetos de la investigación y se considera maleficente la realización de un ensayo clínico que no tenga validez científica, ya sea porque la hipótesis o el diseño no sean justificables, o porque no sea metodológicamente correcto. Por todo ello el CEI debe realizar una evaluación metodológica del protocolo del ensayo clínico (un ensayo clínico mal diseñado no es éticamente aceptable) y una evaluación crítica de la hoja de información al paciente (información versus *infoxicación*).

2. RESUMEN HISTÓRICO Y SOPORTE LEGAL DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

En España desde la aparición de los primeros CEI, a finales de los años 70, hasta la actualidad, la composición y funcionamiento de estos Comités ha ido evolucionando en un intento de concretar y armonizar sus funciones. Este proceso de regularización comenzó con el real decreto de 1978,⁶ en el que se contemplaba la creación de los primeros «comités de ensayos clínicos» en su función de evaluación de los ensayos clínicos que se realizasen en centros hospitalarios, y culminó definitivamente con la Ley 25/1990 (Ley del Medicamento)⁷ en la que se definían los Comités Éticos de Investigación Clínica. El Real Decreto

561/1993⁸ vino a desarrollar el apartado de la Ley 25/1990⁷ destinado a ensayos clínicos con medicamentos, derogando al anterior real decreto de 1978.⁶ En un primer intento de armonizar los procedimientos de evaluación de los ensayos clínicos en Europa, esta normativa fue derogada por la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo,⁹ y traspuesta al ordenamiento jurídico español mediante el Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.¹⁰ La trasposición de la directiva en los diferentes Estados miembros no ha conseguido el efecto armonizador esperado. Tras años de críticas, recientemente se ha publicado una propuesta de reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo¹¹ sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano que reemplazará a la Directiva 2001/20/CE⁹ y que, por su rango, será de aplicación directa en toda la Unión Europea. El nuevo reglamento plantea cambios más profundos buscando la simplificación de los procedimientos, pero ni la *criticada* Directiva 2001/20/CE⁹ ni el borrador del nuevo reglamento europeo inciden en cómo deben ser los CEI ni cuáles sus funciones específicas, más allá de la habitual recomendación de la realización de una evaluación ética y metodológica previa al inicio de los ensayos clínicos. Asimismo está en fase de borrador un nuevo real decreto,¹² por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos en España, probablemente ya en vigor en el momento de la publicación de este libro, que deroga al actualmente vigente Real Decreto 223/2004.¹⁰

Por otro lado la Ley de Investigación Biomédica¹³ definió en 2007 la creación de CEI como organismos de composición interdisciplinar, independientes e imparciales respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica que deberán garantizar, en cada centro en que se investigue, la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. Estos CEI deberán estar debidamente acreditados por el órgano competente de la Comunidad Autónoma que corresponda o, en el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano competente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad. Sin embargo, las Comunidades Autónomas no han desarrollado todavía un sistema de creación y reglamentación de estos CEI, y siguen estando vigentes los CEIC que han pasado a realizar también las funciones de un CEI, de acuerdo con la disposición transitoria tercera de la Ley de Investigación Biomédica, y ya no solo evalúan ensayos clínicos con medicamentos, función que se les atribuye en el Real Decreto 203/2004,¹⁰ sino también otros proyectos de investigación biomédica. Es posible que haya Comunidades Autónomas que sí hayan desarrollado un reglamento específico, por lo que esta situación genera una gran disparidad en el funcionamiento de los CEIC o CEI muy lejos de la tan anhelada armonización.

Y cuando todavía no nos hemos puesto de acuerdo en si tenemos CEIC, CEI, o CEIC que asumen las funciones de los

CEI el borrador del nuevo real decreto de ensayos clínicos define un nuevo comité: el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Según este borrador, se establecen los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI para poder ser acreditados como CEIm. Define a los CEI como «órganos independientes y de composición multidisciplinar, que incluyen profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, cuya finalidad es la de velar por la protección de los derechos, la seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen acerca de la documentación correspondiente del proyecto de investigación», y a los CEIm como aquellos CEI que están acreditados para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios.

No deja de ser paradójico que en el borrador del nuevo real decreto se establezca que los CEIm deberán cumplir los requisitos de acreditación generales para un CEI establecidos en el desarrollo de la Ley de Investigación Biomédica,¹³ y además los específicos que se fijan en este real decreto, cuando todavía no existe desarrollo reglamentario de dicha ley¹⁴ en materia de CEI tras seis años de su entrada en vigor.

3. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS DE LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN: ANÁLISIS CRÍTICO

Tras décadas de funcionamiento deberíamos plantearnos que quizás lo importante no es el nombre que se les

dé —sea CEIC, CEI o CEIm—, sino si realmente estos Comités, a los que de ahora en adelante nos referiremos como CEI, desarrollan la función para la que han sido creados, una evaluación ética y metodológica independiente y de calidad, o si por el contrario se han convertido, como algunos afirman, en un obstáculo burocrático al avance científico.

Sea cual sea la norma, ley, real decreto, directiva o reglamento, hay un aspecto común a todos ellos: los CEI deben ser organismos independientes de promotores e investigadores, con una composición interdisciplinar, debidamente acreditados por la autoridad competente. Este capítulo pretende ser una reflexión sobre la teoría y la realidad, acerca del papel que juegan los Comités de Ética de la Investigación en los ensayos clínicos y sobre las funciones y actividades que desarrollan.

Como se ha comentado en la introducción, el CEI es un organismo multidisciplinar en el que se integran perspectivas muy diferentes para la evaluación minuciosa y exhaustiva de los proyectos científicos. Su estructura y funciones están reguladas y definidas por la citada legislación. Sin embargo, la práctica diaria representa un desafío constante en un marco de pocos recursos y tiempo escaso. En este apartado revisaremos de forma crítica algunos de los problemas reales y algunas de las cuestiones que suscita el ejercicio habitual en los CEI.

3.1. Composición

El Real Decreto 223/2004¹⁰ establece una composición mínima para los CEI así como que serán las autoridades sa-

nitarias de las Comunidades Autónomas las responsables de establecer un sistema para su acreditación y regular su composición. Así pues, podemos encontrar algunas variaciones según la Comunidad Autónoma, aunque siempre manteniendo el mínimo de nueve miembros establecido por el real decreto, entre los que deberá haber: un farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital, un diplomado en enfermería, una persona independiente del centro en el que se realizan los proyectos de investigación y dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado en Derecho. A partir de aquí la composición final de cada CEI puede ser muy diferente, ya sea por lo establecido en el reglamento propio de cada Comunidad Autónoma, ya porque se deja libertad a los propios CEI para que incorporen los miembros que deseen al mínimo exigido. Así, mientras que algunos cuentan con profesionales de atención primaria y otros médicos con labor asistencial, otros no; como también es variable la presencia de miembros del Comité de Ética Asistencial o farmacéuticos de atención primaria.^{14,15}

3.2. *Criterios de evaluación*

Aunque teóricamente existen recomendaciones y guías encaminadas a dotar de consistencia y coherencia a las evaluaciones éticas, metodológicas y legales de los CEI, lo que obtenemos en realidad son evaluaciones que, siendo todas ellas admisibles, presentan con frecuencia conclusiones divergentes frente a un mismo protocolo, hasta el punto de que

un mismo proyecto sea aceptado por unos y rechazado por otros.

Se hace difícil comprender el porqué de esta disparidad de opiniones si tenemos en cuenta que los principios éticos a contemplar en investigación humana, comentados al inicio de este capítulo, son los mismos para todos, que la legislación es la misma para todo el territorio y que la metodología del ensayo está bastante estandarizada. Quizás una explicación radica en esta heterogeneidad en la composición de los CEI, unos con mayor carga de metodólogos y otros con predominio de personas más directamente implicadas en labores asistenciales, o en el hecho de que tanto los principios éticos, como la metodología del ensayo clínico y, principalmente, las leyes son interpretables, o bien en una combinación de ambas. No hay que olvidar tampoco la importancia que la siempre compleja dinámica de grupos puede jugar en que las conclusiones de dos Comités de composición similar puedan diferir en lo sustancial. Independientemente de la composición del CEI, la solidez de la formación de sus componentes, tanto sanitarios como no sanitarios, y como no, el sentido común de aquellos miembros más influyentes en el proceso de discusión y adopción de los dictámenes, juegan un papel fundamental en la opinión final.

La misión principal de los CEI es buscar la protección, el bienestar y el respeto de los sujetos en investigación, pero se hace difícil aceptar que ese objetivo se alcanza cuando un mismo proyecto puede obtener un dictamen favorable o desfavorable en función del CEI que lo evalúa, incluso en ámbitos

geográficos y culturales muy próximos. En esta situación se suscita la cuestión de cuál de ellos está desarrollando más adecuadamente su función, aquel que lo aprueba o aquel que lo rechaza: ¿pone en riesgo a los pacientes aquel que lo aprueba o está privando de una buena oportunidad a los pacientes el que lo rechaza? Esto nos lleva a plantearnos si realmente los CEI estamos ayudando a que se realice una investigación de calidad o, en ocasiones, sencillamente somos un obstáculo más.

Esta preocupación ha motivado que la Organización Mundial para la Salud (OMS) haya publicado unas recomendaciones para estandarizar la composición, funcionamiento y criterios de evaluación de los CEI con el objetivo de conseguir actuaciones transparentes, responsables y de alta calidad.¹⁶

3.3. *Independencia*

Otra cuestión, en la que también puede influir la composición estructural, es la independencia de los Comités en la evaluación de los proyectos de investigación clínica.

El *Diccionario de la lengua española* de la Real Academia Española define como independiente a aquella persona que sostiene sus derechos u opiniones sin admitir intervención ajena. Se entiende por conflicto de intereses aquella situación en la que el juicio de un profesional concerniente a su interés primario (v.gr., la salud de los enfermos o la integridad de una investigación) tiende a estar indebidamente influenciado por un interés secundario (de tipo económico o personal).¹⁷ Con independencia

de que el interés secundario sea necesario o deseable, se produce un conflicto cuando este prevalece sobre el interés primario. Veamos si estas definiciones pueden aplicarse a los CEI.

Según el portal del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de los 136 Comités acreditados la mayoría (122) están relacionados o ubicados en instituciones hospitalarias, de atención primaria o clínicas especializadas. El número restante son Comités coordinadores de ámbito regional o autonómico. Llegados a este punto, es imprescindible hacer un alto y considerar que difícilmente estos CEI serán realmente independientes: los primeros porque en función de su relación con los investigadores del centro y con el propio centro pueden verse condicionados a la hora de emitir una opinión, en cualquier sentido, positiva o negativa, y los segundos porque por su vinculación con las autoridades sanitarias pueden verse influidos por la necesidad o no de realización de un determinado ensayo clínico en términos de ahorro económico, por ejemplo.

Si bien es relativamente fácil obtener una declaración escrita de posibles conflictos de intereses de cada uno de los miembros de un CEI en cuanto a su implicación económica con promotores de ensayos clínicos (participación financiera o adquisición y venta de acciones en bolsa, percepción de honorarios o pagos por servicios), esta es prácticamente imposible de obtener cuando los conflictos de intereses pueden implicar una crisis de lealtad entre los miembros del CEI y su institución, por la corriente de opinión u organización de esta, o

cuando implican opiniones personales, ya sea sobre el investigador, el promotor o la patología evaluados.

En un intento por asegurar la independencia de las evaluaciones de los CEI, el borrador del nuevo real decreto, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y los CEIm, mantiene la misma composición pero incorpora la necesidad de que al menos la mitad de los miembros del Comité sean independientes de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación. Es muy discutible que esta medida contribuya a resolver el problema pero sí dificultará sustancialmente el trabajo de los CEI. Así pues, estos miembros ajenos a la institución bien pueden pertenecer a otros centros en los que también se realice la investigación, por lo que obviamente pueden presentar conflictos de intereses, aunque de índole diferente a los que presentarían si formaran parte del CEI de su propio centro (por ejemplo, por temas de competitividad entre centros), o bien ser líderes en un determinado ámbito de opinión. Los conflictos de intereses no están solamente circunscritos a la esfera económica o de las relaciones personales e institucionales (y si así fuera, serían más fáciles de identificar en el ámbito del propio centro). Conflictos de orden intelectual, particularmente si se trata de una opinión publicada o mantenida públicamente, generan servidumbres de tanta o mayor fuerza que los intereses económicos.

Es razonable confiar en el buen hacer de los profesionales que integran los CEI y esperar que declaren tener conflictos de intereses antes de emitir

una opinión durante la evaluación de un proyecto de investigación concreto. No podemos evitar los conflictos de intereses, pero el hecho de conocerlos permite dar el valor adecuado a las opiniones personales de los miembros antes de que el CEI emita un dictamen sobre un proyecto concreto.

3.4. El dictamen único, ¿realidad o ficción?

Una de las mejoras que pretendía introducir la Directiva 2001/20/CE⁹, en un intento de simplificar y armonizar las disposiciones administrativas relativas a los ensayos clínicos en los diferentes Estados miembros, estableciendo un procedimiento claro y transparente, era la obtención de un dictamen único en cada país participante, con independencia del número de CEI para dicho Estado miembro. Pero la legislación nacional secundaria a esta directiva ha sido una fuente de desarmonía y no un paso adelante en la homogeneización de la evaluación ética en Europa. En España, a través de lo establecido en el Real Decreto 223/2004¹⁰ y el documento de aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos,¹⁸ se estableció un complicado sistema por el cual debe designarse un CEI como Comité de referencia y, por tanto, responsable de emitir el dictamen único para todos los centros participantes en España. Para la emisión de este dictamen, dicho CEI de referencia debe considerar las aportaciones de los demás CEI en los ensayos clínicos multicéntricos que participen otros centros, denominados «implicados». Esta nueva aportación fue interpretada en un

principio como un avance en la agilización del proceso de evaluación de los ensayos clínicos multicéntricos, sobre todo en aquellos con un número destacado de centros participantes, pues la emisión del dictamen por un único Comité de referencia permitiría una mayor rapidez en el proceso de evaluación y homogeneidad en el protocolo a seguir en los diferentes centros participantes. No obstante, el tiempo ha mostrado una realidad completamente diferente: el hecho de analizar e incorporar en la medida de lo posible las evaluaciones de otros centros representa a menudo una carga notable de trabajo adicional que no se ve recompensada con una mayor homogeneidad, exhaustividad y agilidad de la evaluación. La marcada heterogeneidad de los diversos CEI en cuanto a composición, opiniones y, por ende, en la evaluación de los protocolos, como se ha comentado ampliamente, en muchas ocasiones conduce a opiniones divergentes y difícilmente aunables.

Imaginemos un estudio en el que participan varios centros. El CEI de referencia analiza las aportaciones de estos Comités, enfrentándose al problema en torno al cuál gira nuestra discusión: la heterogeneidad de valoraciones. Por una parte, los Comités implicados podrían encontrar que, después de evaluar el protocolo y emitir su opinión, algunos o ninguno de sus comentarios o cuestiones se vean reflejados en la evaluación final del Comité de referencia. Este, por su parte, habrá tenido un problema todavía mayor: armonizar la diversidad más o menos florida de opiniones (todas ellas procedentes de CEI

acreditados) en un intento de emitir el requerido «dictamen único».

Según algunos autores¹⁹ se observan tres tendencias en el perfil de CEI de referencia: dictador, sumiso y conciliador. En el caso del CEI dictador, prevalece su opinión, independientemente de lo opinado por el resto de CEI participantes; en el del sumiso, este tiene en cuenta todas las aportaciones realizadas por los distintos CEI implicados y las transmite todas al promotor aunque algunas de ellas se contradigan; por último, el CEI conciliador tiene en cuenta todas las opiniones, pero traslada al promotor un resumen de la evaluación de todos los CEI, pudiendo provocar el consecuente enfado de aquel cuya aclaración se ha descartado. Si bien es cierto que el resultado global de aprobación o denegación de un ensayo clínico por los CEI es coincidente en la mayoría de los casos y, por tanto, el dictamen final sí sería homogéneo, la sensación de heterogeneidad hace referencia a las aclaraciones solicitadas por los distintos Comités implicados en un mismo ensayo clínico. Dicha heterogeneidad conlleva problemas a la hora de actuar como CEI de referencia, puesto que hay que adoptar una de las posturas anteriormente mencionadas.

El distinto perfil de CEI tiene un efecto adicional no buscado, y ha generado picaresca por parte de compañías farmacéuticas, organizaciones de investigación por contrato (*contract research organization*) y promotores independientes. Por un lado, es frecuente la concentración de protocolos en CEI de referencia con los que el promotor confía que tendrá «menos problemas» para obtener una resolución rápida y satis-

factoria. Por otro lado, no es infrecuente que en estudios multicéntricos el protocolo se presente en una primera oleada a algunos centros seleccionados con CEI *resolutivos*, incluyéndose el resto de centros previstos en una segunda oleada, mediante una enmienda relevante al protocolo en la que los nuevos centros implicados no podrán objetar, si no es para decidir que su centro quede excluido del estudio.

Una posible solución por la que abogan algunos autores,²⁰ que además sí simplificaría y armonizaría la evaluación de un ensayo clínico en cada Estado miembro, sería optar por la creación de un único CEI central, encargado de evaluar los aspectos éticos y metodológicos de los ensayos clínicos, y destinar los CEI locales de cada centro únicamente a tener en consideración aspectos relacionados con la idoneidad del investigador principal, su equipo y las instalaciones, y a realizar el seguimiento de los ensayos clínicos asegurando el cumplimiento de las BPC, así como otros aspectos de índole exclusivamente local o propios del centro que no puedan ser evaluados por el CEI central. Hay pocas, si es que hay alguna, diferencias locales que puedan llevar a que los pacientes incluidos en un ensayo clínico aprobado por un CEI central sean tratados en un centro de forma diferente a los pacientes de otros centros y que, el hacerlo, resulte ético.

Mientras siga habiendo CEI que decidan no participar en un ensayo clínico porque el promotor no ha respondido a las aclaraciones que el CEI de referencia no le trasladó por no considerarlo pertinente (cuando el CEI de referencia es conciliador o dictador) y mientras, tras

la aprobación de un ensayo clínico por el CEI de referencia, sigan llegando enmiendas a la hoja de información para el paciente mediante las que el promotor incluye los cambios que algunos CEI implicados le han hecho llegar, saltándose el circuito establecido, como condición para participar en el ensayo clínico, no existirá realmente un dictamen único.

3.5. *¿Cuál «no» es la función de los Comités de Ética de la Investigación?*

Si analizamos la naturaleza de las aclaraciones o modificaciones solicitadas por los CEI al promotor durante la evaluación de un ensayo clínico, es lícito preguntarse si algunos de ellos han entendido realmente cuál es su función. Hemos hecho hincapié previamente en que la función príncips de los CEI es proteger a los pacientes que participan en un ensayo clínico y asegurar que se preserve su bienestar. En numerosas ocasiones, las modificaciones solicitadas persiguen una mayor claridad del texto, ya sea del protocolo o del consentimiento informado que, incluso cuando no son respondidas por el promotor como sería deseable, no impiden que el proyecto obtenga una opinión favorable. Sería deseable que los CEI se centraran principalmente en aquellos aspectos que podrían suponer un riesgo real para los pacientes y evitaran solicitar cambios únicamente para adecuar un protocolo a unas tendencias propias de cada CEI, la mayoría de las cuales vienen determinadas, como se ha comentado, por la característica composición de cada uno de ellos. También es función del CEI ase-

gurar que el diseño y la metodología de los estudios satisface los requerimientos necesarios para alcanzar sus objetivos y asegurar la protección de los pacientes. Esta función no debería malentenderse y transformarse en una suerte de asesoría metodológica, con la que el CEI no solo persigue que el diseño sea adecuado, sino que se ajuste a sus preferencias, no necesariamente las más acertadas. Incurrir en este tipo de juicios puede parecerse mucho a un abuso de poder, puesto que a veces se olvida que estas sugerencias perfectamente opinables, y muchas veces discutibles, se realizan desde una posición dominante, en la que el promotor tiene a veces poco margen de maniobra aunque le asista la razón.

Tener en cuenta estas consideraciones ayudaría a devolver un prestigio, en parte perdido, a los CEI, que a la vista de muchos se han convertido en un puro trámite administrativo que puede demo-

rar más o menos el inicio de un ensayo clínico, pero que al final acaba aceptando la realización de la mayoría de los ensayos clínicos que evalúa.

4. CONCLUSIONES

Los CEI juegan un importante papel en la realización de ensayos clínicos pues abogan por la protección y el respeto de los participantes.

A lo largo de la historia y desde su creación se han hecho varios intentos para, preservando esta función, evitar que sus actividades entorpezcan o enlentezcan la realización de ensayos clínicos. Pero la realidad actual es que, a pesar de que se han conseguido algunas mejoras, sigue siendo necesaria una reforma que minimice la heterogeneidad de opiniones entre los diferentes CEI.

REFERENCIAS

1. CPMP/ICH Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH-135/95).
2. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado el 1 de julio de 2013.
3. Council of Europe. Guide for Research Ethics Committee members. Disponible en: <http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic>. Consultado el 1 de julio de 2013.
4. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra. 2002. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf. Consultado el 1 de julio de 2013.
5. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for protection of human subjects of biomedical and behavioral research. 1979; Washington, DC: US Government Printing Office.
6. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. BOE n.º 108, de 6 de mayo de 1978.
7. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE n.º 306, de 22 de diciembre de 1990.
8. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 114, de 13 de mayo de 1993.
9. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of 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 J Eur Community. 2001; L121: 34-44.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 de febrero de 2004.
11. Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE [COM(2012) 369 final - 2012/192 (COD)].
12. Proyecto de Real Decreto, de 17 de mayo de 2013, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>. Consultado el 20 de junio de 2013.
13. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
14. Decreto 39/1994, de 28 de abril, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia

- de ensayos clínicos con medicamentos. BOCM, de 16 de mayo de 1994.
15. DECRET 406/2006, de 24 d'octubre, pel qual es regulen els requisits i el procediment d'acreditació dels comitès d'ètica d'investigació clínica. DOGC n.º. 4748, de 26 de octubre de 2006.
 16. World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. 2011; Ginebra: WHO.
 17. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med*. 1993; 329: 573-6.
 18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacion-Clinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>. Consultado el 1 de julio de 2013.
 19. Redondo-Capafons S, Salort-Llorca C, Pla-Poblador R, Quintana S. Ensayos clínicos: valoración del tipo de aclaraciones solicitadas y homogeneidad en la revisión por los comités éticos de investigación clínica. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 23-5.
 20. Flynn KE, Hahn CL, Kramer JM, et al. Using Central IRBs for multicenter clinical trials in the United States. *PLoS ONE*. 2013; 8: e54999.

4.3

El paciente y los ensayos clínicos

Reflexiones desde una asociación de pacientes
con enfermedades raras

JORDI CRUZ VILLALBA

SUMARIO

1. Introducción	130
2. Diagnóstico de una enfermedad rara	130
3. Investigación en una enfermedad rara	132
4. El papel de las familias y de las asociaciones de pacientes en la investigación clínica de las enfermedades raras	133
5. Promoción de la investigación clínica y acceso a los resultados	134
6. Los pacientes y su participación en un ensayo clínico	135
7. Acceso de los pacientes a los tratamientos autorizados	137

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. En la investigación clínica, la voz del paciente es muy importante: debemos contar con su sabiduría.
2. Las asociaciones de pacientes deben ser profesionales. En ellas se hace un gran trabajo que no puede decaer nunca. Muchas personas necesitan de su buen funcionamiento y apoyo.
3. Si investigadores y asociaciones de pacientes trabajamos más unidos, unificando esfuerzos y conocimiento, podremos conseguir más y mejores resultados.
4. Es necesario contar con un registro único de pacientes de cada enfermedad rara.
5. Es necesario un único registro de ensayos clínicos que incluya los que obtengan resultados positivos y negativos. Es una buena noticia que España disponga desde 2013 del Registro Español de Estudios Clínicos.
6. Mejoras en la sintomatología y calidad de vida del paciente, aunque sean tan reducidas como del 1%, son un gran paso que debe estimular a los investigadores a continuar su labor.
7. Cuando de enfermedades raras se trata, la salud del paciente es la de toda la familia.
8. Los Presupuestos Generales del Estado deberían ser más generosos y dar mayor apoyo a la investigación clínica. La financiación pública no debería disminuir en circunstancia alguna.
9. Los fármacos se aprueban para su prescripción y uso clínico en los pacientes. La Administración sanitaria debe eliminar las trabas que actualmente tienen los pacientes para el acceso a los medicamentos autorizados.

1. INTRODUCCIÓN

Como miembro de una asociación de pacientes, a lo largo de este capítulo trataré cuestiones que para mí son muy importantes desde la situación que he vivido y estoy viviendo. Estoy seguro, sin embargo, que habrá personas que discrepen de mi opinión y otros que compartan algunas cuestiones, y habrá quienes estarán bastante de acuerdo con lo que comento.

Se me ha brindado esta oportunidad y me halaga poder aportar algo de mi conocimiento o mi experiencia pero *no soy médico*, aunque me he pasado mucho tiempo leyendo artículos médicos, asistiendo a congresos médicos, presenciando tesis doctorales, escuchando conocimiento, visitando hospitales y viendo las diferentes situaciones. *Tampoco soy investigador*, aunque llevo tiempo buscando opciones terapéuticas, caminos que podrían ser factibles en la búsqueda de tratamientos. He conocido bastantes laboratorios farmacéuticos y grupos de investigación, muchos investigadores de universidades y otros independientes, he colaborado en la creación de empresas de este mundo aportando mi granito de arena y asesorando a profesionales en la búsqueda de un camino en la investigación dirigida hacia alguna enfermedad. Pero sí soy *paciente o mejor dicho impaciente*, como padre de una niña con un síndrome raro, como es la mucopolisacaridosis tipo III-A, o síndrome de Sanfilippo A.

Hace 10 años que constituimos la asociación de pacientes, Sanfilippo España. El objetivo primordial, después

de una búsqueda de las principales necesidades, era conocer qué asociaciones existían que se ocupasen de esta enfermedad, qué médicos la estudiaban y trataban, qué investigaciones había abiertas... No encontramos casi nada, un gran vacío, o sea, debíamos comenzar desde cero prácticamente. Después, en 2005, creamos la Asociación MPS España con el objetivo de ayudar a familias con síndromes similares.

También quiero destacar que todos jugamos un papel importante y que somos muy necesarios en esta puesta en escena, tanto todas las especialidades médicas, como enfermeros, investigadores y familias afectadas. Además, cualquier familiar, amigo o vecino nos puede aportar algo positivo en la consecución de nuestro objetivo.

2. DIAGNÓSTICO DE UNA ENFERMEDAD RARA

Cuando uno tiene el diagnóstico de una enfermedad rara, la misma palabra ya le suena a algo aislado, a soledad, a abandono, a falta de interés, a incompreensión, a desconocimiento, a negación... Las familias deben luchar contra todo esto.

En nuestro sistema nacional de salud (SNS), no encontramos a casi nadie —por no decir a nadie— que agrupe conocimiento, que tenga interés, dependiendo de la enfermedad que se trate, y tampoco se facilitan ciertas cuestiones. Los pacientes tenemos, por un lado, dificultades en el reconocimiento de nuestra discapacidad y de nuestros derechos —acompañamiento a la familia, dirigir a la familia o afectado hacia

un experto o un centro de referencia que haya visto algún caso o se documente sobre qué ocurre, qué ocurrirá y qué puede hacer ante esa situación—. Nos encontramos muchas veces con un encogimiento de hombros, o un «esto es lo que hay». Aunque muchos dirían que tenemos un gran SNS, algo que en cierta medida es cierto, no lo es tanto cuando de la creación de grupos profesionales que nos brinden la ayuda requerida se trata. Sé que estamos cerca de ello pero si tuviéramos los tan ansiados centros de expertos, de referencia o unidades a los que una familia con un nuevo diagnóstico de enfermedad rara pudiera acudir, ganaríamos mucho tiempo y ahorraríamos muchos esfuerzos innecesarios tanto a las personas e instituciones involucradas, como a las arcas del SNS.

Cuando un paciente llega a una consulta, si el profesional médico no ha visto nunca esa sintomatología, ese fenotipo en un paciente, seguramente va a solicitar pruebas que cuestan dinero, tiempo y esfuerzo. El punto clave radica en que, en muchos casos, no se solicitan esas pruebas hasta que ya están presentes síntomas más avanzados: se produce, por tanto, un diagnóstico tardío de la enfermedad. Esto tiene consecuencias nefastas en los casos en los que se dispone de tratamiento para la enfermedad, ya que el diagnóstico tardío puede conllevar un daño irreversible. Es importantísimo trabajar hacia un diagnóstico temprano, desde la aparición de los primeros síntomas.

A veces, me encuentro con un gran temor en el mundo sanitario hacia el diagnóstico de un creciente número

de enfermedades, a pesar de que hoy en día se produce con más frecuencia, entre otras cosas, porque, además de que hay más conocimiento, compartimos sinergias entre investigadores y asociaciones de pacientes. Ese temor procede de que el profesional médico solo puede ofrecer tratamiento para un número reducido de enfermedades, y con terapias que, además, son muy caras. Esto llega a producir *pánico* entre los profesionales. Si se centralizase el manejo y tratamiento de los pacientes de cada enfermedad rara en unidades de expertos, todo iría mucho mejor. Además, estas unidades deberían contar con una financiación específica, para que se pensase antes en la salud de los pacientes que en el coste del tratamiento.

No hay que olvidar que un paciente que padece una enfermedad rara está muy condicionado. Debe hacer grandes esfuerzos. Nadie se acercará a él para proponerle algo si él no lo ha propuesto antes. Esto no ocurre con una enfermedad más frecuente o no minoritaria. Es cierto que, a día de hoy, se está produciendo un cambio de tal forma que cuanto más raro es el síndrome, más interés hay en investigarlo. La novedad atrae: a los médicos les gusta trabajar en algo en lo que nadie ha investigado antes, y, sobre todo, poder exponerlo al mundo médico como «A propósito de un caso...». Hay enfermedades ultrararas que afectan a uno o dos casos en España, o a 40 en todo el mundo, y producen una gran desolación en la familia afectada que, además, no encuentra otra familia con la que tratar las cuestiones que le preocupan.

3. INVESTIGACIÓN EN UNA ENFERMEDAD RARA

Dependiendo de la enfermedad de que se trate, en ocasiones es muy difícil encontrar investigadores que estén interesados en trabajar en una enfermedad rara. Puede haber alguno en España o en el mundo pero normalmente es difícil encontrarlo. Una vez identificado, debemos saber qué vías de investigación está desarrollando, si tienen interés para el paciente en el momento presente, e intentar conocer de qué financiación dispone o pudiera contar en el futuro. Debemos pensar que cualquier avance en la búsqueda de respuestas a una enfermedad rara, también puede ser una vía para encontrar solución a una enfermedad más frecuente.

Quiero destacar aquí la importancia de que los investigadores trabajen juntos hacia la consecución de este objetivo y que colaboren con las asociaciones de pacientes y con médicos expertos, si los hubiera. Formar un gran equipo genera conocimiento y ayuda a avanzar. En España, por ejemplo, vemos que hay dificultades para que los investigadores trabajen juntos en el mismo proyecto: debería haber mayor transparencia para avanzar mucho mejor y más rápido. Los egos de los médicos e investigadores, en ocasiones, se priorizan sobre las necesidades del paciente. Así, encontramos médicos que en un mismo hospital no se tratan o tienen dificultades para mantener una conversación sobre un caso y buscar un camino consensuado. Esto no debería ocurrir nunca. En otras ocasiones, encontramos que investigadores de algún centro no son capaces

de tratar algún tema con un *colega* de otro centro, de intentar buscar alternativas, pues quizás piensan que les pueden *robar* alguna idea. Y esto lo he vivido yo y lo sigo viviendo. Todas estas cuestiones hacen mucho daño a los afectados y a sus familiares, pues tenemos ya muchas dificultades y obstáculos que superar, como para añadir las derivadas del prurito profesional mal entendido de los profesionales sanitarios —esta es mi experiencia, aunque hay familias y afectados por una enfermedad rara que nunca llegan a conocer la total realidad, se mantienen al margen por muchos motivos—. Pero en otras ocasiones esto no ocurre: son médicos que anteponen el cuidado y el bienestar del paciente a su ego científico, que colaboran entre sí sin límites. Debemos ir hacia un futuro mucho mejor, de transparencia, de colaboración y de unión de esfuerzos.

Recuerdo que una madre con un hijo afectado por una enfermedad rara, viendo que no había nada que hacer, que no había respuestas, que no encontraba a otras familias con el mismo síndrome, se aventuró a recaudar fondos, a pedir ayuda, a salir en televisión, a generar movimiento e intentar conseguir financiación para cubrir algún proyecto de investigación que le pudiera dar alguna esperanza —algo que no existía en esos momentos—. Creó una asociación y poco después me entrevisté con ella y me pidió que le ayudara a dar más pasos. Lo curioso es que en tres meses de esfuerzo inexplicable de trabajo consiguió 50.000 euros de recaudación, pero no sabía qué hacer con ellos. Yo me preguntaba por qué en primer lugar no había estudiado más sobre la enfermedad,

sobre la búsqueda de especialistas que pudieran ayudarle. Alguna vía, como le dije, debía existir. Conseguí dirigirla hacia grupos de investigación que investigaban otro tipo de enfermedades que podían ayudarle, y así fue, ella dio con un grupo en EEUU que trabajaba sobre ello. También ha conseguido otros interesados en el proyecto. Esta persona consiguió dirigir sus esfuerzos y la aportación económica hacia algo concreto, algo que le provoca una esperanza y una satisfacción personal. Este ejemplo pone de manifiesto un dilema: qué hago primero, recaudo fondos, doy a conocer la enfermedad, busco expertos, busco asociaciones de pacientes que puedan orientarme, participo en conferencias, participo en programas de televisión, radio o prensa. Debemos pensar cómo ordenamos todo esto y por dónde debemos empezar.

4. EL PAPEL DE LAS FAMILIAS Y DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Los familiares se han convertido en grandes expertos en la materia. Son personas que constantemente revisan y leen noticias relacionadas con la enfermedad: son lo que llamamos hoy día «pacientes expertos». Realizan un gran trabajo que seguramente cualquier profesional sanitario no puede hacer debido al tiempo que le ocuparía. En ocasiones, estas familias, con la ayuda de Internet, han conseguido encontrar respuestas. Han conseguido poner en marcha estudios, reuniones, conferencias y un largo etcétera gracias a su esfuerzo personal.

Todo ello, porque el sentido de la vida de estas personas es su familiar afectado por la enfermedad. Apartando y dejando de lado muchas cosas. En mi caso y en el de mi familia, dejamos de lado todas nuestras aficiones, lo que permitió que concentráramos nuestro tiempo e interés sobre lo que realmente en aquel momento nos interesaba y nos interesa: la enfermedad de nuestra hija.

Las asociaciones de pacientes deberíamos debatir ciertas cuestiones y ayudarnos entre todos. Si uno empieza de cero y no tiene ayuda, va a tardar mucho más tiempo en abrirse camino. Si se empieza con consejos fundamentados en la experiencia de personas que han vivido un problema similar y con su colaboración, el camino se hace más deprisa y sin tener que retroceder para rectificar. Las familias muchas veces piensan en el «qué hay de lo mío», solo se interesan en su problema, solo les importa lo suyo. Esto es debido, en gran parte, a que sufren una gran desesperación, a que el reloj de arena va avanzando, el tiempo se va agotando. Pero debemos abrirnos más, conocer muchas cuestiones que después ayudarán a resolver las dudas, si colaboramos con otros nos vamos a ayudar a nosotros mismos. Es mi pensamiento.

Para los familiares y los propios afectados es muy importante saber que algo se está haciendo, que se van dando pasitos y que posiblemente en un futuro pueda haber alguna respuesta. Una respuesta en la búsqueda de soluciones pequeñas, en la mejora de la calidad de vida del paciente. Esto podría ser, por ejemplo, el estudio de sustancias que mejoren la sintomatología del paciente

o que frenen, aunque solo sea un 1%, la evolución de la enfermedad. Para algunos expertos esta forma de pensar es un gran error. Las familias, por el contrario, consideramos que con un uno de aquí, otro de allá y otro del otro sitio, podemos conseguir una pequeña mejora para el paciente. Lo más importante es saber que lo que estamos consiguiendo poco a poco para el enfermo hace que el familiar se sienta mejor y que nosotros, desde la asociación, nos encontremos con más fuerzas para seguir luchando. Para algunos profesionales una mejora tan pequeña no vale la pena, bien porque es un coste para la familia o el SNS, o bien porque no está documentado o publicado científicamente. Pero para la asociación de pacientes, un enfermo con mejor calidad de vida generará menos gasto familiar y sanitario y, lo que tiene más valor, generará menos desgaste familiar. Si no es así, no solo el paciente está enfermo sino que toda la familia y su entorno se encuentran en un estado de enfermedad, bien por ansiedad o por depresión, el estado emocional de la familia y el entorno es un gran factor a tener en cuenta.

Las asociaciones de pacientes deberíamos ser capaces de organizar reuniones con los máximos expertos en una enfermedad o conjunto de ellas, y abrir debates sobre qué podemos hacer, qué soluciones podríamos buscar. He de confesar que lo he hecho en más de una ocasión y el resultado ha sido para mí negativo. Esperas que algún experto abra el camino, pero ves que cuesta pronunciar alguna palabra que estimule una discusión abierta y franca, por miedo, creo yo, a que *copien* o *roben* esa idea.

Estamos en un país en el que aún cuesta mucho unificar esfuerzos, ya que existe un gran egoísmo entre algunos profesionales. Deberíamos trabajar mucho más unidos, pero en mi experiencia no he visto demasiado trabajo en equipo. Esto se puede mejorar a través de la utilización de las redes sociales que a día de hoy están tan de moda. Así, se observa como una persona, un investigador, médicos de diferentes partes del mundo, se ponen a discutir los temas que interesan con tal de buscar caminos hacia la generación de conocimiento. Enhorabuena por ello, es excelente.

5. PROMOCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y ACCESO A LOS RESULTADOS

Un problema de enorme importancia es el relativo a que no toda la investigación clínica que se realiza acaba siendo de dominio público. Como es sabido, los médicos publican los resultados de sus investigaciones en revistas científicas. Sin embargo, en ocasiones, hay estudios que no se acaban por falta de financiación u otra razón, pero que han producido ciertos resultados que no se hacen públicos. En otras ocasiones, el estudio se concluye pero, al no obtener resultados positivos, no se publica. Todo esto debe cambiar ya. Sería importante que los resultados de todos los estudios estuviesen disponibles en algún sitio, pues esto ayudaría a ahorrar mucho tiempo y dinero. Hay estudios de medicamentos que realiza la industria farmacéutica y que, en un momento dado, suspende. Los pacientes deberíamos saber por qué se suspendió la investigación clínica de esos medicamentos, qué falló. Ese

conocimiento podría ser de utilidad un tiempo más tarde para poner en marcha otros estudios. En los últimos años, tanto en Europa como en los EEUU se han implementado normativas que exigen que los ensayos clínicos con medicamentos se registren en registros públicos y se hagan públicos sus resultados. Doy mi más sincera bienvenida a estas regulaciones, y al Registro Español de Estudios Clínicos recientemente puesto en marcha por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Sin embargo, como creo que registrar los ensayos clínicos es una obligación de los investigadores, al igual que lo es realizar la declaración anual de IRPF, el registro de los ensayos debería abarcar no solo a los que estudian los efectos de los medicamentos, sino también a los que se ocupan de evaluar el efecto de la radioterapia o la cirugía, por poner dos ejemplos.

Vemos también que en España se realiza alguna investigación que ya se hizo o se está haciendo en otro país. He llegado a encontrar tres proyectos iguales en diferentes países del mundo, ¿por qué debemos gastar tiempo y dinero en todo esto? ¿Por qué no se unifican esfuerzos o se realiza una investigación pactada entre los diferentes grupos para llegar a un consenso? Todo esto no debería ocurrir, pero ocurre y sigue ocurriendo. De la misma forma, hay fármacos que se han aprobado para un uso, y que en la actualidad sería posible ensayar en otro tipo de enfermedades: esto se está realizando a día de hoy y está dando buenos resultados.

Por otra parte, en nuestro país, el Gobierno debería promover muchísimo

más la investigación en enfermedades, en general, frecuentes y minoritarias. Debemos sembrar para recoger resultados en un futuro, no podemos reducir recursos en esto.

6. LOS PACIENTES Y SU PARTICIPACIÓN EN UN ENSAYO CLÍNICO

«Ensayo clínico», palabra clave para los pacientes y más para los que padecen una enfermedad rara. Para ellos significa mucho que exista la posibilidad de participar en un ensayo clínico y, en nuestro caso, como asociación de pacientes, significa mucho poder incluirlos dentro de un estudio. Ya que quiere decir que puede existir la posibilidad de un tratamiento más cercano y que, por lo menos, pudiera existir alguna posibilidad de mejora en los pacientes que participan en el ensayo. Significa también que ya se realizó un gran recorrido y esfuerzo para llegar a este momento.

Nuestra asociación tiene la gran ventaja de tener una gran relación internacional, y esto nos facilita estar al día de lo que acontece y conocer de primera mano cuándo empezará un ensayo y qué tipo de pacientes se requerirán para él.

En muchos ensayos los criterios de selección son muy exclusivos y están cerrados a unos pacientes con unas características muy determinadas, con lo cual se excluye a algunos enfermos que podrían participar. El promotor busca no fallar en el intento por razones puramente económicas, por lo que se busca que estos pacientes sean de la más corta edad posible y que no tengan casi afectación (ensayo de tratamiento), o ninguna afectación (ensayo de prevención). Esto

es normalmente complicado en algún tipo de enfermedad minoritaria ya que el diagnóstico es muy tardío y generalmente se realiza cuando el paciente ya tiene alguna o varias afectaciones. Estos ensayos deberían estar obligados a incluir un número de pacientes de corta edad sin apenas afectación y a otros en los que la enfermedad haya evolucionado durante bastante tiempo, para observar si se produce mejoría en este tipo de casos. Esto sería importante, sobre todo, en la terapia génica en la que se podría demostrar qué se ha revertido y qué no.

Nos falta mucho para que España sea un país de referencia en la puesta en marcha de ensayos clínicos en enfermedades raras. Debería haber mayor agilidad en los trámites necesarios para ofrecer a las compañías que desarrollan la investigación clínica un lugar idóneo para llevarla a cabo; esto, por mi experiencia, es mucho más rápido en otros países como Holanda, Reino Unido y los EEUU. Siempre que hemos tenido alguna oportunidad de ofrecer España para participar en un ensayo internacional, hemos tenido grandes dificultades. España, como Portugal, son países en donde ciertas enfermedades raras son más prevalentes que en el resto de Europa. Algo a tener muy en cuenta a la hora de ofrecer la puesta en marcha de algún ensayo o la colaboración en ensayos multicéntricos internacionales.

Aunque muchos pacientes españoles con enfermedades raras han participado en ensayos clínicos, lo cierto es que participan más en estudios de fases tardías (fase III) de la investigación de los nuevos tratamientos que en las fases precoces (fases I y II). Los ensa-

yos de las fases precoces no se suelen realizar en España. Ahora bien, he de señalar que, en ocasiones, algunos pacientes españoles han viajado a centros de Reino Unido, Holanda o Alemania para participar en ensayos precoces que se llevaban a cabo en estos países. Una de las grandes dificultades para esos pacientes, y una de las grandes barreras para que sean aceptados para entrar en un ensayo, ha sido y es la diferencia de cultura e idioma. Aunque hay que destacar la gran preparación que ofrecen estos centros, con áreas específicas en el grupo de trabajo que ayudan en todo momento a la familia y al afectado, que hablan su idioma y que están siempre al lado de la familia. Por todo esto, los pacientes que han entrado en uno de estos ensayos han quedado, ellos y su familia, muy satisfechos del trato, la amabilidad y ayuda ofrecidas. En algunos casos les han ofrecido vivienda para quedarse durante un tiempo y, en otras ocasiones, se les han gestionado y financiado los viajes cada semana, para intentar que el ensayo no afecte o rompa el día a día de la familia. Pero claro, muchas veces esto resulta más caro a la compañía farmacéutica que promueve el ensayo. En general, el ensayo clínico ha sido una gran oportunidad y una esperanza para las familias.

Cuando el ensayo es controlado con placebo y a doble ciego, aparece uno de los miedos que tienen los afectados y sus familias, y que a veces se torna un obstáculo para que el enfermo acepte participar. El miedo es que al participante le toque recibir placebo. Pensar que debe viajar repetidas veces a un país extranjero para recibir un tratamiento

que puede ser placebo, es considerado por muchos como un esfuerzo realizado en vano. Se entiende que el uso de placebo deba ser necesario para que el resultado del ensayo sea valorable y el medicamento pueda ser eventualmente autorizado con todas las garantías, pero muchos pacientes tienen el sentimiento de que, a lo peor, el esfuerzo realizado ha sido inútil para ellos mismos. El problema que plantea el uso de placebo en los ensayos clínicos (el miedo a que «me toque») aparece también en los estudios que se realizan en la región de residencia del paciente: la sensación de *inutilidad*. Sin embargo, es más frecuente y mayor si el esfuerzo que se solicita al enfermo es mayor, y esto ocurre cuando debe viajar a un país extranjero.

Algo que yo cambiaría en estos casos es que debería plantearse la posibilidad de que el paciente reciba el tratamiento en su lugar de residencia, pero eso sí, supervisado por el experto del ensayo en colaboración con el médico de la zona a la que pertenece el paciente. Los médicos responsables de los pacientes con estas enfermedades deberían estar siempre informados con detalle de todo lo que se está llevando a cabo. Además, se deberían acortar los plazos de los ensayos, aunque en algunas enfermedades esto ya ocurre —las fases de los ensayos duran un año con extensión a dos en algunos casos, y en otras se han reducido a seis meses—. Pero estas enfermedades no tienen ninguna otra posibilidad y algunas son muy invalidantes y con corta esperanza de vida. Necesitamos que la investigación de los nuevos medicamentos se produzca lo más rápido posible, con toda la seguridad posible.

Dentro de la investigación de los nuevos medicamentos para enfermedades raras, entiendo que las compañías farmacéuticas deberían estar obligadas a poner a disposición de los pacientes el uso compasivo de ese medicamento. Esto debería ser un requisito imprescindible para la posterior autorización de comercialización del producto, sobre todo en los casos en los que los pacientes ya no disponen de otra posibilidad terapéutica. Personalmente, pienso que esta posibilidad debería estar disponible desde el mismo momento en que se inicia la fase clínica de investigación del nuevo medicamento. Mi experiencia me dice que muchas familias estarían dispuestas a aprovechar esa oportunidad con tal de sentir que, como padres, han hecho todo lo que podían hacer por su hijo afectado. Otros no lo consiguieron y fallecieron sin ninguna posibilidad.

7. ACCESO DE LOS PACIENTES A LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

La investigación clínica de nuevos fármacos tiene como último objetivo que acaben estando disponibles para el tratamiento de los pacientes en la práctica clínica. Como es bien sabido, la mayoría de los tratamientos aprobados para su uso en los pacientes con enfermedades raras y ultra-raras son de un elevado coste. Se observa como en el proceso de aprobación de un tratamiento para un paciente, se buscan mil y una cuestiones para conseguir no administrárselo debido al coste del fármaco. Desde mi punto de vista, prima el dinero por encima de la salud. Vemos como hay diferentes comités

de expertos o comisiones de evaluación de fármacos de alta complejidad, o fármacos para enfermedades raras que deben pasar unos criterios que normalmente ningún paciente cumple. Si estos medicamentos se han ensayado en pacientes, han dado unos resultados positivos y han sido aprobados por todas las agencias de medicamentos en todo el mundo, incluso por la AEMPS, por qué a la hora de ponerlo en práctica en el hospital y en el paciente, llega la negación o la búsqueda de excusas para no usar dicho fármaco. Considero que todo paciente tiene derecho al tratamiento disponible, y que este debería ser evaluado por unos expertos en la materia, no en economía, sino en medicina, y poder seguir al paciente durante un tiempo de tratamiento para sacar las conclusiones que sean necesarias.

Tenemos en este país 17 Comunidades autónomas, es decir, 17 *países* diferentes dentro de España, un problema grandísimo para nuestras enfermedades. El Gobierno debería poner herramientas para buscar la unidad de criterio, tratar a todos estos pacientes, estén en el hospital que estén, residan en la Comunidad Autónoma que residan y que no haya impedimento alguno para financiar estos tratamientos. Un paciente con una enfermedad rara no es un paciente diferente a los demás, tiene todos los derechos como cualquier otro: no deben existir fronteras ni barreras a la hora de tratar y seguir a estos pacientes. Todavía nos queda mucho por recorrer, aunque hemos ido avanzando mucho en los últimos años.

5

El consentimiento informado en los ensayos clínicos

Libre e informado, una cuestión de todos

PILAR HEREU
JOSEP MARÍA ARNAU

SUMARIO

1. Introducción	158
2. Códigos éticos, legislación y regulaciones del consentimiento informado en los ensayos clínicos	158
3. Regulación y realidad no van de la mano	160
4. ¿Dónde está el problema? Las posibles tensiones	161
4.1. El equipo investigador	162
4.2. El promotor	164
4.3. El Comité de Ética de la Investigación	164
4.4. El legislador	165
5. Las posibles vías de mejora	166
5.1. El equipo investigador	166
5.2. El Comité de Ética de la Investigación	169
5.3. El promotor	170
5.4. El legislador.	170
6. Conclusiones	171
Referencias	173

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El consentimiento informado en el ensayo clínico es la aplicación práctica del principio de autonomía, uno de los principios básicos de la bioética.
2. La solicitud del consentimiento informado a los pacientes de un ensayo es más que una firma de un documento: es un proceso de comunicación entre el investigador y el paciente que no finaliza con la firma del documento de consentimiento.
3. El proceso del consentimiento informado para ser válido tiene que ser un procedimiento libre e informado. Este continúa cuando el ensayo está en curso: forma parte de su seguimiento.
4. La regulación del consentimiento informado en el ensayo clínico exige la entrega de la hoja de información para el paciente, la información verbal por parte de un miembro del equipo investigador y la firma del documento de consentimiento.
5. Los requisitos reguladores del consentimiento informado son términos sujetos a la interpretación: no hay un consenso sobre cuál es la información relevante para el paciente.
6. La práctica del consentimiento informado en los ensayos clínicos: las exigencias reguladoras y la realidad no van de la mano. Existen múltiples dificultades en el proceso de obtención del consentimiento que afectan a todos los actores implicados.
7. Los esfuerzos de mejora del proceso del consentimiento informado en los ensayos clínicos deberían ir en muchas direcciones: investigadores, promotores, evaluadores, pacientes y legisladores.
8. El investigador tiene un papel central en el proceso de solicitud del consentimiento informado en el ensayo clínico: está en su mano modificar algunos aspectos clave del proceso
9. Las estrategias de mejora pasan sobre todo por una mejor interacción del paciente con el investigador, y una mayor relación del Comité de Ética de la Investigación con los investigadores.
10. Los Comités de Ética de la Investigación deberían prestar más atención al proceso del consentimiento informado y no solo al documento de información escrita.
11. Los Comités de Ética de la Investigación deberían definir unas exigencias de formación a los investigadores de los ensayos clínicos y al mismo tiempo ser un referente en los aspectos de formación en las Normas de Buena Práctica Clínica en los centros.

1. INTRODUCCIÓN

El consentimiento informado (CI) en la investigación biomédica es un proceso de comunicación entre el investigador y el paciente o voluntario (en adelante, paciente) al que se le propone la posibilidad de participar en un estudio de investigación. El CI es la aplicación práctica del principio de autonomía, uno de los principios de la bioética, también llamado principio de respeto por la persona: entendemos por autonomía la capacidad de la persona para tomar sus decisiones de acuerdo a sus valores y sin dependencia de otros. El objetivo del proceso de solicitud del CI es facilitar al paciente competente que su decisión sea libre e informada.

Las decisiones que tiene que tomar el paciente son de distinta índole cuando se trata de su asistencia médica habitual o cuando se trata de decidir sobre su participación en un estudio de investigación. El paciente que tiene que decidir sobre algún aspecto de su asistencia médica —por ejemplo, recibir un determinado tratamiento o ser sometido a una prueba diagnóstica cruenta— deberá valorar aspectos que, en términos generales, solo le afectan a él: ¿qué le va a suponer?, ¿qué le va a aportar? Sin embargo, el paciente que tiene que decidir sobre la participación en un ensayo clínico, tiene que plantearse consideraciones que van más allá de su propia persona: además de qué le puede suponer y qué le puede aportar a él la participación en el estudio, tendrá que considerar otros aspectos del propio ensayo, como ¿qué aportación hará el estudio en términos de mejora del conocimiento?, ¿cuál es la incertidumbre que

existe acerca de las intervenciones que se evalúan?, y ¿en qué medida está dispuesto a colaborar en esto? A priori no parece una tarea simple.

2. CÓDIGOS ÉTICOS, LEGISLACIÓN Y REGULACIONES DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La historia reciente de la bioética viene marcada por errores cometidos en el pasado: las atrocidades cometidas en los campos nazis y la realización de estudios clínicos que vulneraban los principios básicos de la bioética durante el siglo XX en Estados Unidos motivaron la elaboración de distintos códigos éticos, entre ellos, el Código de Nüremberg (1947),¹ y más tarde, la Declaración de Helsinki (1964)² y el Informe Belmont (1978).³ Todos ellos establecieron, entre otras, la necesidad de solicitar el CI de los sujetos que participan en estudios de investigación.

El CI tiene también una dimensión de carácter más legalista: la firma del documento de CI pretende hacer explícito el hecho de que el paciente otorga el consentimiento cuando su decisión es aceptar la participación en el ensayo. La legislación actual de ensayos clínicos⁴⁻⁶ incorpora el cumplimiento de códigos éticos como la Declaración de Helsinki y legisla de forma extensa el proceso de CI, especificando incluso cómo se debe proceder en el caso de solicitar el consentimiento a pacientes con una discapacidad, a menores o en situaciones de emergencia médica (en las que se contempla la posibilidad de incluir a un paciente en un ensayo sin su consentimiento siempre que se cumplan ciertas

condiciones). Además, distintas regulaciones internacionales sobre investigación clínica y ensayos clínicos con medicamentos^{7,8} establecen unos requisitos estrictos en relación al CI: las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización son un ejemplo de ello (tabla 1).

Las exigencias reguladoras sobre el CI en los ensayos clínicos^{5,6} se refieren tanto al proceso de solicitud en sí, como al contenido de la información y al resultado final esperado del procedimiento de solicitud del consentimiento. En cuan-

to al proceso, se define la necesidad de aportar y entregar al paciente información de forma escrita —la hoja de información para el paciente (HIP)—, información oral —a través de una entrevista de un miembro del equipo investigador con el paciente—, y la firma de un documento de consentimiento informado por parte del paciente que accede a participar en el ensayo y de la persona que le ha informado. En relación al resultado final esperado del proceso, las distintas regulaciones exigen también que el paciente haya comprendido la información

Tabla 1. Requisitos de las Normas de Buena Práctica Clínica sobre la información en el proceso de consentimiento informado⁸

- Concepto de investigación.
- Objetivo del ensayo.
- Descripción de los tratamientos y de la probabilidad de recibir uno u otro según la aleatorización.
- Aspectos del ensayo que son experimentales.
- Riesgos esperables.
- Beneficios esperables.
- Tratamientos alternativos, con sus riesgos y beneficios potenciales.
- Compensaciones previstas en caso de daño.
- Pago a los sujetos si procede.
- Gastos previstos para el paciente si procede.
- Voluntariedad y posibilidad de retirada sin pérdida de beneficios.
- Personas que tendrán acceso a su historial médico manteniendo la protección de la confidencialidad de los datos.
- Mantenimiento de la confidencialidad de los datos y de la identidad del paciente en caso de publicación de los resultados.
- Aportación de la nueva información que pudiera ser relevante para su decisión de continuar en el ensayo.
- Datos de la persona de contacto en caso de daño y de la persona a la que pedir información adicional sobre el ensayo y sus derechos.
- Situaciones que podrían llevar a detener su participación en el ensayo.
- Duración prevista del ensayo.
- Número aproximado de pacientes que participan en el ensayo.

relevante que se le ha transmitido. En cuanto al contenido de la información, la mayoría de los documentos especifican que se debe proporcionar la información relevante para que el paciente pueda decidir sobre su participación, e incluso algunos elaboran una lista concreta de los aspectos que se deben incluir en la información al paciente.

A pesar de las fuertes exigencias reguladoras, los términos usados en estas regulaciones son fuente de posible interpretación. No todos los agentes implicados en la realización de los ensayos clínicos interpretan los términos requeridos por las regulaciones de igual modo. Además, incluso todos los agentes implicados pueden tener distintos intereses que pudieran ir en direcciones opuestas. ¿Cuál es la información relevante para un paciente al que se propone participar en un ensayo clínico? ¿Será considerada relevante la misma información por parte de los distintos actores implicados? ¿Qué puede motivar o condicionar que una información sea relevante para unos y no para otros?

3. REGULACIÓN Y REALIDAD NO VAN DE LA MANO

A pesar de existir una regulación a priori formalmente exigente, parece que actualmente el proceso de solicitud del CI es un proceso desvirtuado: por distintos motivos, existe el riesgo de que se vea reducido a un mero trámite en el que se prioriza la firma del documento de consentimiento y no el proceso de discusión en sí.

Distintos estudios de investigación han evaluado cómo se lleva a la práctica el proceso de solicitud del CI en los en-

sayos clínicos. Son estudios realizados con distintas metodologías y en distintos contextos que mayoritariamente han evaluado el CI en un estudio concreto, la mayoría están centrados en el punto de vista del paciente, del investigador o, en menor grado, de un evaluador externo; solo una minoría han contrapuesto en el mismo estudio las distintas visiones de los diferentes actores implicados en el ensayo clínico.^{9,10} Sus resultados ayudan a tener una fotografía de la práctica real del CI en los ensayos, de la cual destacaríamos los siguientes aspectos:

- En general, se cumplen los requisitos formales de solicitud del consentimiento, entrega de la documentación al participante y firma del documento. Sin embargo, es frecuente que se firme en el mismo momento en el que se recibe la información sobre el estudio, sin posibilidad de dar un tiempo al paciente, cuando el ensayo lo permite, para pensar o poder consultar con otras personas ajenas al equipo investigador. Además, una proporción importante de pacientes firma el documento de consentimiento sin haber leído la HIP.^{9,10}

- Las HIP son, en general, documentos muy largos, en los que parece que se prima la cantidad de información y no la calidad de la misma. Se ha documentado en distintos estudios de análisis de las HIP el uso de un lenguaje demasiado técnico y con un grado de dificultad demasiado elevado para facilitar la comprensión del público general.^{11,12}

- Se ha documentado la dificultad de percibir la naturaleza experimental del ensayo clínico.¹³ Es frecuente que el paciente no reconozca la distinta natu-

raleza de la investigación clínica y la práctica médica asistencial. Resulta difícil diferenciar sus distintos objetivos: a) responder una pregunta para mejorar el tratamiento de los futuros pacientes en la investigación clínica, y b) ofrecer el mejor tratamiento a un paciente concreto en la asistencia médica.¹⁰

- Una proporción importante de pacientes que participa en los ensayos clínicos desconoce ciertos aspectos que pueden ser relevantes a la hora de decidir acerca de su participación.¹⁴⁻¹⁶ Uno de los más llamativos y más documentados es el desconocimiento sobre la aleatorización como método de asignación del tratamiento que recibe el paciente: en muchas ocasiones el paciente piensa que es el médico quien decide el tratamiento que recibirá durante el estudio. También es relevante el desconocimiento de la posibilidad de recibir un placebo, o de sufrir acontecimientos adversos a lo largo del ensayo.⁹

- A pesar del desconocimiento objetivo de aspectos relevantes del ensayo clínico, los pacientes tienen, en general, una buena percepción de su conocimiento o comprensión. Además, el grado de satisfacción de los pacientes que han participado en ensayos clínicos es elevado, tanto de la información recibida como del proceso de solicitud del CI en sí. No parece que el grado de satisfacción guarde relación con el grado de conocimiento objetivo del paciente.^{13,17-19}

- La información oral que el investigador proporciona al paciente que debe decidir sobre su participación en un ensayo clínico tiene influencia en su decisión. Y aunque los investigadores

valoran como aspectos relevantes los posibles beneficios y los posibles riesgos, sin embargo, se ha documentado que, en general, valoran como poco importantes, a la hora de informar a los pacientes del estudio, aspectos del diseño como la aleatorización o la utilización del placebo.²⁰ Se ha sugerido que esto podría tener relación con el grado de conocimiento de los participantes de estos aspectos del ensayo clínico.⁹

- La obtención de un beneficio personal es la principal motivación de los pacientes que participan en los ensayos clínicos, mientras que los posibles riesgos son un motivo importante para los pacientes que deciden no participar (véase capítulo 4.3).²¹

- Se ha documentado una tendencia, tanto entre los pacientes participantes como en los investigadores, a sobrevalorar los posibles beneficios y a minimizar los posibles riesgos de la participación en un ensayo clínico.²²

- La evaluación de las HIP por parte de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) conlleva con frecuencia la solicitud de aclaraciones relacionadas con la HIP.²³

4. ¿DÓNDE ESTÁ EL PROBLEMA? LAS POSIBLES TENSIONES

En base a esta aproximación a la realidad del proceso de solicitud del CI en los ensayos clínicos en nuestro entorno, estamos lejos de poder decir que, en general, es un procedimiento válido. Se han documentado algunas limitaciones del proceso que contribuyen, de una manera u otra, a que no sea un procedimiento realmente libre e informado.

Estas dificultades tienen orígenes y condicionantes diversos.

4.1. El equipo investigador

- Burocratización del proceso

En primer lugar, los excesos del pasado han condicionado una regulación exigente del CI en el ensayo clínico que contribuye, entre otros factores, a la burocratización y banalización de este proceso. Se constata que se da más importancia a la cantidad de información que a la calidad de la misma, se hace más énfasis en la información escrita que en la verbal que deben compartir investigador y paciente, y se limita la idea del CI como proceso a un acto más bien de carácter legal que se reduce a la firma de un documento. La complejidad de las exigencias reguladoras en relación a este proceso influye de manera directa en los distintos actores implicados en el ensayo clínico: en la elaboración de los documentos de información al paciente, en los procedimientos de solicitud del mismo, e incluso en la manera de evaluar de los CEI. Las HIP acaban siendo textos excesivamente largos, algo que, junto al uso de un lenguaje demasiado técnico y una redacción poco clara para los pacientes, los convierte en documentos poco atractivos para su lectura y, finalmente, poco útiles en el proceso de información al paciente.

- Equivocación terapéutica

Otro aspecto importante es la confusión a la que pueden estar sometidos tanto el paciente como el investigador en relación a la naturaleza experimental del ensayo clínico: la llamada «equivocación terapéutica» o «falsa concepción tera-

péutica» (*therapeutic misconception*), o la creencia de que el objetivo de la investigación es la obtención del beneficio terapéutico para el paciente más que la generación de nuevo conocimiento, que puede contribuir a mejorar en el futuro el tratamiento de los pacientes.²⁴⁻²⁷ La confusión entre la investigación clínica y la asistencia médica puede condicionar tanto al investigador (en la manera de informar al paciente) como al paciente (en la manera de interpretar la información recibida). Esta confusión entre los dos ámbitos está relacionada con el posible conflicto que sufre el investigador por el hecho de ejercer un doble papel, es decir, ser al mismo tiempo el médico que asiste al paciente y el investigador responsable del estudio en el centro. Se ha documentado que el propio investigador está inmerso en la llamada «equivocación terapéutica»: tiende a minimizar la naturaleza experimental del ensayo y ver la participación del paciente como un acto asistencial.²⁸⁻³⁰ En este contexto, pues, es más probable que el investigador asuma y haga suya la decisión sobre la participación en el ensayo que le delega el paciente. A pesar de que se ha documentado que la inclusión de pacientes en un ensayo es mayor cuando el investigador es el médico habitual del paciente, también se ha observado que la visión que tiene el investigador sobre la participación del paciente en el proceso de solicitud del CI no necesariamente tiene que coincidir con la del propio paciente (véase capítulo 4.1).³¹

- Dependencia del médico

Al hecho antes mencionado, se suma la circunstancia de que los pacientes, en

situación de enfermedad, pueden vivir una cierta dependencia del médico, con la posibilidad de una percepción desigual de la relación médico/paciente. Que el médico que les atiende sea a la vez el investigador del estudio puede contribuir, por un lado, a la delegación en aquel de su decisión de participar en el estudio; y por otro, a que el paciente perciba una cierta obligación de aceptar la invitación a participar, o incluso de continuar en el mismo (véase capítulo 4.4). En este sentido se ha documentado el hecho de que el médico habitual sea el investigador del ensayo clínico es un factor que favorece la mayor inclusión de pacientes en él.³²

- Manejo de la incertidumbre

El manejo de la incertidumbre implícita en el ensayo clínico puede ser otra dificultad para los investigadores que solicitan el CI a los participantes potenciales. El investigador puede estar asumiendo algunas premisas que no siempre le resultan fáciles de sobrellevar: existe una incertidumbre que motiva la realización de un estudio de investigación, y por este motivo se propone al paciente participar en un ensayo que pretende responder a una pregunta concreta. En algunos estudios que han evaluado la percepción del investigador en relación al proceso de CI, se ha documentado que parte de los investigadores opinan que el proceso de información para solicitar el CI puede ocasionar un aumento de la ansiedad de los pacientes.¹⁹ Existe el riesgo de que esta visión del trato de la incertidumbre por parte del investigador condicione la manera de informar a los pacientes que están valorando su participación.^{28,33}

- Valoración de los beneficios y riesgos

Otro aspecto a considerar es que tanto los pacientes como los investigadores pueden estar sujetos a una sobrevaloración de los posibles beneficios de la participación en el estudio y una infravaloración de los riesgos.^{22,26} Existe la posibilidad de que lo que se plantea responder el ensayo sea presentado al paciente como un posible beneficio de su participación. Por ello, es importante prestar atención a la posible influencia o inducción que estos aspectos pueden tener en la decisión del paciente.

- Condicionantes del entorno asistencial

Otros aspectos que pueden condicionar el proceso por parte del investigador pueden ser la falta del tiempo y el espacio necesarios para hacer posible el diálogo o la discusión con el paciente. También, la presión asistencial y la presión para incluir pacientes en el estudio pueden ser determinantes.²⁸ A pesar de que una mayor comprensión del ensayo clínico no tiene por qué ir en detrimento de la voluntad del paciente de participar, este aspecto merece ser considerado como un factor que pudiera tener una influencia.

- Habilidades de comunicación

Las capacidades de los investigadores en el proceso de solicitud del CI son otra posible limitación, tanto por el posible desconocimiento de las exigencias reguladoras, como por la falta de experiencia y de habilidades en la comunicación con el paciente.²⁸ Estas habilidades no se priorizan en las etapas de formación del personal sanitario.

4.2. *El promotor*

La mayor parte de los ensayos clínicos realizados en nuestro entorno son promovidos por la industria farmacéutica. El promotor es responsable de elaborar la HIP y definir la manera como se debe manejar el flujo de información durante todo el estudio. La cantidad de información de las HIP es excesiva y con poca discriminación de lo que es y no es relevante para la decisión del paciente. Se constata a menudo que existe un exceso de información y, en el caso de los ensayos clínicos con medicamentos, la información de seguridad es especialmente extensa y de difícil comprensión. Este aspecto, junto al hecho de que el documento de consentimiento se considera un documento legal, contribuye a que tanto este como la HIP acaben siendo más bien documentos defensivos para el promotor que documentos que ayuden a la valoración por parte del paciente y a su discusión con el investigador. En el caso de los ensayos no promovidos por la industria farmacéutica, en los que el promotor puede ser, por ejemplo, un médico de un centro sanitario, es igualmente usual documentar deficiencias en la redacción de las HIP, pero habitualmente el problema es más bien la falta de información y no el exceso.²³

A pesar de que el CI en los ensayos clínicos ha sido y sigue siendo objeto de mucho debate, no es el único elemento a considerar para poder valorar la ética de un ensayo como proyecto de investigación.³⁴ Otro de los aspectos a tener en cuenta es la valoración de la aparición de nueva información durante el curso del ensayo que pueda ser relevante para la

decisión del paciente de mantenerse en el estudio. La falta de discriminación de la información antes mencionada también afecta a esta nueva información: la regulación exige en estos casos el reconsentimiento de todos los pacientes incluidos en el ensayo, sin embargo, algunos autores han defendido una cierta individualización del reconsentimiento según algunos criterios como el tipo de información nueva, la posibilidad de acciones preventivas, o si el paciente está en el periodo de tratamiento o en el periodo de seguimiento del ensayo.³⁵ A menudo, la aparición de nueva información durante el ensayo, derivada de otros estudios o de un análisis intermedio del propio estudio, es evaluada por un Comité Independiente de Monitorización de Datos que analiza los datos y recomienda al promotor si se debe modificar algún aspecto del protocolo, si se comparte o no la información con los sujetos participantes, e incluso, si es necesario el reconsentimiento. Esta decisión es comunicada a los CEI como una información de seguimiento: la decisión sobre si la nueva información es o no relevante para el participante no es fácil,³⁶ y a pesar de que no hay unas guías claras, se han propuesto algunas recomendaciones.³⁷

4.3. *El Comité de Ética de la Investigación*

Una de las tareas importantes de los CEI en la revisión de los proyectos de investigación, y en especial en los ensayos clínicos, es la revisión de cómo está previsto en el protocolo el procedimiento de solicitud del CI y la información escrita que se va a entregar a los pacientes, es

decir, la HIP y el documento de CI.^{38,39} Para ello, necesitan tener conocimientos acerca de los requisitos normativos sobre el contenido de la información, y sobre cuál es la mejor forma de tratarla. Los CEI, en el ejercicio de su responsabilidad de proteger los derechos de los participantes, revisan las HIP, las cuales a menudo son motivo de solicitudes de aclaraciones en la evaluación inicial del proyecto.²³ Aunque esta revisión contribuye a la mejora de las HIP, existe, sin embargo, el riesgo de que los CEI sean igualmente presos de una visión legalista del CI y se pronuncien más sobre aspectos de carácter formal que sobre aspectos de fondo. También existe el riesgo de que los CEI caigan en una actitud, a nuestro entender, de protección mal entendida del paciente, pues el paciente que decide participar en un ensayo debe tener claro que existe un compromiso por parte de las distintas partes implicadas, incluido él mismo. Entendemos, a modo de ejemplo, que si un paciente a priori no tiene claro que participar en el ensayo clínico implica seguir de manera adecuada la pauta de tratamiento, o informar al médico del ensayo de lo que le suceda durante el periodo de estudio, no es un buen candidato para participar en el ensayo. Por lo tanto, estos aspectos deben quedar claros en el proceso de información y evitar hablar en estos términos, tanto en la información escrita como en la verbal, puede suponer no proteger de manera adecuada a los participantes.

La impresión es que los CEI priorizan en esta tarea la revisión de las HIP, más que el proceso de solicitud en sí. Para poder hacer una evaluación del proceso de solicitud del CI en los ensayos clíni-

cos del centro, el CEI necesitaría, entre otras cosas, disponer de unos recursos de los que en pocas ocasiones dispone, y estar dispuesto a asumir un papel de supervisión más directo del proceso de CI, algo que puede no ser fácil. De hecho, los CEI tienen entre sus responsabilidades el seguimiento de los ensayos clínicos, pero por distintos motivos, priorizan la evaluación inicial de estos más que su seguimiento.

Otro aspecto a tener en cuenta en relación a la tarea de los CEI es la falta de uniformidad en los criterios que utilizan tanto para la formación propia de sus miembros como para la exigida a los equipos de investigación evaluados, o en los que utilizan para la valoración de las HIP.

4.4. El legislador

Ya se ha comentado el riesgo de una excesiva regulación del CI en los ensayos clínicos. Existen algunas leyes y regulaciones que identifican de manera exhaustiva la información que se debe dar al paciente en distintos aspectos relacionados con los ensayos en relación, por ejemplo, a la utilización de las muestras biológicas obtenidas una vez finalizado el mismo.⁴⁰ Debido a que, tanto los promotores que elaboran los documentos de información como los CEI, deben tener en cuenta los requisitos legales de los ensayos, este exceso de regulación puede contribuir a que unos y otros se centren más en determinados aspectos que, aun siendo requisitos legales, quizás no son relevantes para la toma de la decisión de los pacientes. Por último, los CEI, en su tarea de evaluar los aspectos éticos,

metodológicos y legales de los ensayos, pueden también ser presos de las exigencias reguladoras, generándose así tensiones entre lo que consideran adecuado y lo que la ley exige o permite al respecto.

5. LAS POSIBLES VÍAS DE MEJORA

El proceso de solicitud del CI en los ensayos clínicos es, como hemos comentado, un proceso de la investigación biomédica que está muy regulado. Como en muchos otros aspectos de nuestras vidas, los errores del pasado han puesto de manifiesto la necesidad de regular el proceso, y a priori, uno piensa que establecer unas normas es imprescindible y positivo. La incorporación del cumplimiento de los principios éticos en la regulación de la investigación biomédica ha tenido, sin duda, impacto en la manera como se lleva a cabo la investigación. En relación al proceso del CI en los ensayos clínicos, sin embargo, parece existir una disparidad entre lo que las normas exigen y la realidad. Nos encontramos, en general, con la corrección de los procedimientos del CI descritos en los protocolos de ensayos clínicos, pero ante un cierto desconocimiento e inquietud acerca de la realidad del proceso en sí. La sensación es que, en lugar de más regulaciones, lo que necesitamos es modificar ciertos aspectos del proceso desde sus diversas vertientes. Esta es una tarea que debería implicar a muchos de los involucrados en la investigación clínica. Las posibilidades de éxito de las estrategias de mejora serían mayores si se aplicaran desde los distintos ámbitos y de manera coordinada.

5.1. *El equipo investigador*

• Competencia del paciente

Como se ha comentado, para que el proceso de consentimiento sea válido se requiere que el sujeto sea competente y esté capacitado para tomar una decisión libre e informada. En el contexto asistencial, la evaluación de la competencia del paciente para tomar decisiones de salud es una responsabilidad del médico que le atiende. Se ha documentado una infradetección de la falta de competencia de los pacientes para tomar decisiones y una elevada variabilidad entre los médicos al valorarla. Algunos autores han propuesto criterios para evaluar la competencia de los pacientes para tomar sus decisiones de salud, con la idea de ser sistemáticos y asumiendo que es necesario un elevado grado de sospecha para mejorar su detección.⁴¹ Los criterios propuestos incluyen: a) la capacidad para expresar la decisión o elección; b) la comprensión de la información relevante; c) la apreciación de la situación y sus consecuencias, y d) el razonamiento de las otras alternativas terapéuticas. Se considera que la competencia del paciente se debe presumir de entrada, teniéndose que demostrar la incompetencia; por lo tanto, la sospecha de incompetencia es importante y se considera que es necesaria su evaluación, por ejemplo, cuando el paciente acepta con facilidad que se le practiquen procedimientos muy invasivos, molestos o peligrosos sin ponderar los riesgos y los beneficios. Se han desarrollado instrumentos, como el MacArthur Competence Assessment Tool (MacCat-T), que permiten al médico evaluar la

competencia del paciente. En el terreno de los ensayos clínicos, el investigador, que juega un papel fundamental en el proceso del CI, es la persona que debe valorar la competencia del paciente para decidir sobre su participación en el ensayo y, según esta valoración y los procedimientos previstos en el protocolo del mismo, transmitir la información necesaria para ello.

- Hoja de información para el paciente

Existen diversos estudios que han evaluado estrategias para mejorar el conocimiento de los pacientes sobre el ensayo clínico en el que se les propone participar. En relación a la información escrita, se constata que los estudios que han evaluado la eficacia de estrategias de modificación de las HIP (principalmente, reducir la longitud de las mismas) no han documentado un resultado satisfactorio en la comprensión de los sujetos participantes.^{42,43} Sin embargo, la entrega de un documento adicional que explique los aspectos generales, principalmente, la descripción de la naturaleza experimental del estudio, puede ser una estrategia útil para facilitar la comprensión y diferenciación de los aspectos propios de la investigación del ensayo clínico de los aspectos más propiamente asistenciales.

- Información verbal y comprensión de los pacientes

Parece que las estrategias que van dirigidas hacia las actividades del investigador son las que mejores resultados consiguen.^{44,45} Las que más facilitan la comprensión del paciente de los aspectos del ensayo clínico son aquellas

dirigidas a mejorar la interacción del paciente con el investigador, señalando la importancia de la información oral transmitida por este. Como se ha apuntado anteriormente, se ha sugerido una posible relación entre los aspectos del ensayo que son más y menos conocidos por los pacientes con los aspectos del mismo que el investigador valora como de mayor y de menor importancia a la hora de informar a los pacientes.^{9,46,47} Se ha documentado que las estrategias que más pueden mejorar la comprensión de los pacientes son aquellas en las que el investigador evalúa y se asegura de que el paciente ha comprendido los aspectos importantes del estudio antes de tomar la decisión de participar o no.

- Posibles conflictos: doble papel del médico/investigador

La realización de estudios de investigación clínica por parte de médicos que realizan sus tareas asistenciales es un aspecto que ha sido motivo de discusión. A pesar de que la convivencia entre ambas tareas tiene efectos positivos en ambas direcciones, el doble papel del médico-investigador ha sido y es objeto de discusión por la posibilidad de que se presente un conflicto de intereses: dar el mejor tratamiento al paciente y, a la vez, dar respuesta a la pregunta del ensayo. A nuestro entender, la transparencia y la honestidad son una buena manera de afrontar esta problemática.

- La distinción clara entre los objetivos de la asistencia médica y los de la participación en un ensayo debe quedar bien explicitada en el proceso de información al paciente. Además, la incertidumbre (que también aparece

en cierta medida en la práctica clínica asistencial) es un aspecto fundamental, relevante y propio de la realización de un ensayo clínico: la incertidumbre está en el origen del planteamiento del ensayo, y como tal, se debe plantear al paciente antes y durante la realización del mismo. Como se ha comentado, el investigador puede tener dificultades en la transmisión de la incertidumbre,²⁸ pero esta debería ser un elemento clave de la información proporcionada al paciente que tiene que valorar su participación en un ensayo. En este sentido, sería bueno que, cuando fuera factible, se facilitara al paciente la posibilidad de poder consultar con otras personas ajenas a la investigación.³⁰

- Para minimizar la llamada *equivocación terapéutica* sería deseable que tanto la información escrita como la oral proporcionada por parte del médico investigador sirvieran para diferenciar de manera clara qué procedimientos se realizan solo por el mero hecho de participar en el ensayo clínico y cuáles no. Esta es una información concreta que puede ayudar al paciente a situarse en el contexto.
- Es también la incertidumbre acerca de los resultados de las intervenciones evaluadas la que justifica la aleatorización, es decir, la asignación del tratamiento de los pacientes al azar. En muchos estudios se ha evidenciado la dificultad de comprensión y aceptación de la aleatorización por parte de los pacientes, así como la dificultad que supone para los investigadores explicarla. La aleatorización impone un cambio en la relación médico-

paciente, y esto puede explicar ciertas dificultades: a los pacientes les cuesta aceptar que no sea el médico quien les asigne el tratamiento, y a los médicos les cuesta ver la necesidad de explicar la aleatorización a los participantes potenciales. Explicar por parte del investigador en qué consiste y para qué sirve la aleatorización es también una manera de profundizar en la naturaleza experimental del ensayo clínico a lo largo de la discusión.

- Otro aspecto clave en el proceso es la información acerca de la relación beneficio/riesgo de la participación del paciente en el ensayo. La manera en que se presenta al participante la información sobre los beneficios y los riesgos puede ser determinante. Es este un aspecto especialmente susceptible de vulnerar el principio de autonomía, ya que la obtención de un beneficio personal es una motivación importante para los participantes en un ensayo y un elemento importante a considerar en la toma de la decisión de los mismos.²¹ Se ha documentado una tendencia a la sobrevaloración de los posibles beneficios de la participación entre los pacientes que colaboran en los ensayos clínicos. Por otro lado, los riesgos son aspectos importantes y que preocupan a los pacientes a la hora de valorar su participación: en algunos estudios se ha documentado también una tendencia a la infraestimación de los mismos, tanto por parte del paciente como del investigador. Así pues, dotar al paciente de la información necesaria para que pueda hacer una valoración de la relación beneficio/riesgo es un paso nece-

sario para que su decisión sea válida. Ello requiere una explicación clara y concreta de los posibles beneficios para el participante, diferenciando claramente los beneficios potenciales para el paciente concreto de los posibles beneficios en la mejora del conocimiento de cara a los futuros pacientes. Por otro lado, la explicación acerca de los riesgos del participante en el ensayo debería, cuando proceda, diferenciar de manera clara los riesgos inherentes a las intervenciones evaluadas, de los riesgos que se añaden por el hecho de participar en el mismo.

- **Modificación del proceso de solicitud del consentimiento informado**

El investigador tiene un cierto margen de control del proceso de solicitud de CI para favorecer la posibilidad de diálogo con el paciente. Sin embargo, es un requisito imprescindible que el investigador dé al mismo la importancia que merece, superando así la visión burocrática del proceso que se ha observado en algunos estudios. La implicación del investigador en la reivindicación del ejercicio de autonomía real del paciente a la hora de decidir puede tener una influencia importante en los resultados del proceso. El establecimiento de un clima real de discusión con el paciente, que favorezca la posibilidad de efectuar preguntas (en caso de dudas), y animar a consultar con otras personas independientes al estudio (cuando este lo permita), son algunos de los aspectos que el investigador tiene en general en su mano. Otro aspecto en el que el investigador podría tener un papel relevante sería en el de favorecer la lectura

de la HIP por parte del paciente, ya que se ha visto que esto podría mejorar su comprensión de los aspectos clave del ensayo. Sin embargo, a pesar de que los responsables de los centros firman unos documentos conforme a los cuales los investigadores disponen de las condiciones adecuadas para llevar a cabo sus responsabilidades, la realidad es que existen limitaciones de tiempo y espacio para realizar de manera adecuada el proceso de solicitud del CI. Las apretadas agendas asistenciales de los médicos pueden condicionar unas condiciones no favorables a la interacción con el paciente al que se invita a participar en un ensayo clínico.

- **Utilización de medios audiovisuales en el proceso de solicitud del CI**

Se ha evaluado en algún ensayo clínico con asignación aleatoria, pero parece que no hay suficientes pruebas de que su utilización mejore el conocimiento o la satisfacción de los pacientes, ni tampoco parece claro que tenga un efecto en la capacidad de decisión ni en la voluntad de participación.⁴⁹

5.2. *El Comité de Ética de la Investigación*

La revisión de los protocolos de ensayos clínicos incluye la del apartado de aspectos éticos, en los que se describe cómo está previsto realizar el procedimiento de solicitud del CI y la de la información escrita que se entrega al paciente. El seguimiento de los ensayos es también una responsabilidad del CEI. Las tareas de seguimiento más habituales se centran habitualmente en la eva-

luación de las enmiendas al protocolo y la HIP, y en la revisión de la información de seguridad que aparece a lo largo del estudio. Es poco frecuente que los CEI realicen, dentro de sus tareas habituales de seguimiento, la evaluación de cómo se desarrolla en realidad la solicitud del CI. La evaluación de este proceso permitiría conocer de primera mano la realidad del proceso de CI en su centro, pero también permitiría establecer un contacto con el investigador que podría ser objeto de reflexión e intervención, en caso que fuera necesario. Los CEI de los centros deberían ser una referencia para los investigadores en lo relativo a la ética de la investigación, y, en este sentido, el CI es un aspecto nuclear.

A pesar de que tanto los promotores como los CEI tienen unas exigencias de cara a los investigadores, la sensación es que el cumplimiento formal de las mismas —por ejemplo, a través de la presentación de certificados de formación en las Normas de Buena Práctica Clínica, o la demostración de una previa experiencia o participación en ensayos clínicos— no garantiza las habilidades necesarias para llevar a cabo las responsabilidades del investigador, ni en general ni específicamente en el procedimiento del CI.

Creemos que los CEI pueden ser un motor de la formación de los investigadores en sus centros. Sería deseable que las exigencias del CEI acerca de los requisitos que tienen que cumplir los investigadores fueran en paralelo a unas tareas de formación de los mismos. La conveniencia de cubrir estas necesidades de formación parece ser tan relevante en los ensayos promovidos por la

industria farmacéutica como en los de promoción independiente, en los que a menudo el médico investigador es a su vez promotor y, por lo tanto, responsable de definir como se prevé el proceso del CI, elaborar las HIP y llevar a cabo la solicitud del CI a los pacientes.²³

5.3. *El promotor*

Como responsable de la elaboración de las HIP, el promotor tiene en su mano la posibilidad de reducir la extensión y complejidad de las mismas a fin de facilitar su lectura y comprensión. Superar la visión de la HIP como un documento más bien defensivo frente a posibles conflictos con los sujetos que participan en el ensayo clínico es un elemento indispensable para mejorarlas. Además, el promotor, al redactar la HIP, debe seleccionar, de entre toda la información que dispone, cuál es la que incluye en la HIP (tanto en el momento inicial como cuando surge nueva información durante el curso del ensayo). No discriminar la información relevante de la no relevante, y delegar esta tarea al investigador y al paciente (que es el que menos conocimientos tiene para hacerlo) es hacer el trabajo a medias. Un ejemplo de ello es la información de seguridad, que, en general, se incluye de manera muy exhaustiva en la HIP.

5.4. *El legislador*

Cuando lo especificado en la legislación se aleja de la realidad del legislado, es bueno reconsiderar si hay que cambiar la ley o hay que mejorar la realidad. Los aspectos del CI son críticos en la protec-

ción de los pacientes que participan en los estudios de investigación, y en especial, en los ensayos clínicos. Sin embargo, la fotografía actual del proceso lleva a la siguiente reflexión: introducir una mayor flexibilidad en la regulación del CI en el ensayo clínico podría facilitar una mayor capacidad de adaptación a las circunstancias individuales de cada ensayo. Rebajar las exigencias centradas en los aspectos formales del CI pudiera traducirse en una menor burocratización del mismo, y ello podría repercutir en priorizar más los aspectos de fondo. Las características básicas de un CI válido en los ensayos clínicos (esto es, libre e informado) son aspectos nucleares del proceso, que son simples palabras en las leyes pero que son difíciles de conseguir, y especialmente difíciles de demostrar.

6. CONCLUSIONES

El CI informado es la aplicación práctica del principio de autonomía de la bioética. En el contexto de los ensayos clínicos, es el proceso a través del cual un paciente es invitado a participar en un estudio y toma la decisión de participar o no, de manera libre y a partir de la valoración de una información que ha sido capaz de analizar y elaborar de acuerdo con sus valores. Sin embargo, el CI tiene también una dimensión legal que en el contexto de los ensayos clínicos puede condicionar en gran medida la manera como se lleva a cabo. Distintas normativas definen como tiene que ser el CI en los ensayos clínicos utilizando distintos términos que pueden ser objeto de interpretación: parece que existe poco consenso sobre cuál es la

información relevante para el paciente a la hora de tomar la decisión.

El estudio de la realidad del CI en los ensayos clínicos pone de manifiesto que, en general, a pesar de que se verifican los requisitos formales del proceso, no se cumplen los requisitos básicos y de fondo, puesto que existe un desconocimiento de aspectos clave de los ensayos por parte de los pacientes que en ellos participan. La cuestión es: ¿un consentimiento que no sea informado puede ser un consentimiento libre? Son distintos los aspectos de los ensayos que favorecen esta realidad del proceso del CI y sobre los cuáles tendría sentido incidir de manera especial.

- La exigente regulación formal del proceso de CI en los ensayos clínicos no se traduce en una realidad en la que se garanticen los requisitos básicos del proceso.
- Existe una desvirtuación del proceso de CI: se constata una cierta visión burocrática, que reduce el proceso a un trámite centrado en la firma de un documento de consentimiento. La invitación que hace un investigador a un paciente para participar en un ensayo clínico tendría que ser un proceso bidireccional, en el que debería existir una fase de información al paciente por parte del investigador, una discusión entre ambos sobre los aspectos relevantes para la toma de decisión del paciente, y, finalmente, la toma de la decisión por parte del paciente que se ve reflejada en el acto de firma del documento de CI.
- Se prioriza la información escrita, tanto por parte de los investigadores y promotores como de los evaluadores.

Esta información escrita es demasiado extensa y poco adecuada para informar a los pacientes: demasiada información, sin discriminación de lo que es más o menos importante, y elaborada de manera poco comprensible para los pacientes.

- Se prioriza el CI inicial para participar en el ensayo clínico, pero se desatiende, tanto por parte del promotor como del investigador y de los evaluadores, el proceso de información y decisión de continuar en el estudio a lo largo de su curso.

- Existe una interrelación importante entre la asistencia médica y la investigación clínica que es positiva. Sin embargo, se deberían tener muchas precauciones en la correcta diferenciación entre los dos ámbitos cuando se invita a un paciente a participar en un ensayo clínico.

- En la mejora del proceso de CI, se deberían focalizar los esfuerzos en el investigador, ya que tiene un papel central en el mismo. Existen datos que indican la importancia que tiene la información oral que proporciona el investigador en el grado de conocimiento de los pacientes, y a la vez, parece que la mejora de su interacción con el paciente es la mejor estrategia para mejorar el resultado final de la comprensión de los pacientes acerca del estudio en el que participan.

- El investigador tiene la posibilidad de modificar ciertos aspectos del proceso de solicitud del CI que se asocian a una mejor comprensión de los pacientes: dar tiempo para la reflexión en los casos que sea posible, favorecer la formulación de preguntas y la discusión con el paciente, asegurarse de la comprensión de la información relevante, y animar a la lectura de la HIP.

- Las intervenciones dirigidas a modificar las HIP no se traducen de manera clara en una mejora de los resultados del CI en los ensayos clínicos.

- El CEI debería centrar más sus esfuerzos en el seguimiento del proceso del CI en los ensayos clínicos del centro, y realizar acciones dirigidas al investigador. Una forma de realizar acciones de mejora en los CEI sería llevar a cabo estudios sobre la realidad del proceso, establecer circuitos que permitieran una mayor interacción con los investigadores, y establecer una exigencias en términos de habilidades de los investigadores que se acompañen de acciones formativas por parte del CEI.

REFERENCIAS

1. Código de Nuremberg. JAMA. 1997; 276: 1691.
2. Declaración de Helsinki. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. 1979; Washington, DC: US Government Printing Office. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4028b1_06_belmont%20report.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials in medicinal products for human use. 1 May 2001. L 121: 34-44.
5. Real Decreto 223/04, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayo clínicos con medicamentos. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
6. The Common Rule (45 CFR Part 46). Disponible en <https://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
7. CIOMS: International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects (2002). Disponible en: https://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
8. ICH Good Clinical Practice (1996). Disponible en: http://www.aemps.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
9. Joffe S, Cook E, Cleary P, Clark J, Weeks J. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-section survey. Lancet. 2001; 358: 1772-7.
10. Hereu P, Pérez E, Fuentes I, Vidal X, Suñé P, Arnau JM. Consent in clinical trials: what do patients know? Contemp Clin Trials. 2010; 31: 443-6.
11. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. N Engl J Med. 2003; 348: 721-6.
12. Ordovás JP, Lopez E, Urbierta E, Torregrosa R, Jiménez V. Análisis de la hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. Med Clin (Barc). 1999; 112: 90-4.
13. Ordovás P y Grupo Econsec. Estudio observacional y prospectivo del consentimiento informado de los pacientes en ensayos clínicos con medicamentos. Med Clin (Barc). 2008; 131: 422-5.
14. Kodish E, Eder M, Noll RB, et al. Communication of randomization in childhood in leukemia trials. JAMA. 2004; 291: 470-5.
15. Williams BF, French JK, White HD. Informed consent during the clinical emergency of acute myocardial infarction (HERO-2 consent sub-stu-

- dy): a prospective observational study. *Lancet*. 2003; 361: 918-22.
16. Yuval R, Halon DA, Merdler A, et al. Patient comprehension and reaction to participating in a double-blind randomized clinical trial (ISIS-4) in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1142-6.
 17. Bertoli A, Strusberg I, Fierro G, Ramos M, Strusberg AM. Lack of correlation between satisfaction and knowledge in clinical trials participants: a pilot study. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28: 730-6.
 18. Stryke JE, Wray RJ, Emmons KM, Winer E, Demetri G. Understanding the decision of cancer clinical trial participants to enter research studies: factors associated with informed consent, patient, satisfaction, and decisional regret. *Patient Educ Couns*. 2006; 63: 104-6.
 19. Edwards SJ, Lilford RJ, Hewinson JL. The ethics of randomised controlled trials from the perspectives of patients, the public, and the healthcare professionals. *BMJ*. 1998; 317: 1209-12.
 20. Dal-Ré R. Elements of informed consent in clinical research with drugs: a survey of spanish clinical investigators. *J Intern Med*. 1992; 231: 375-9.
 21. Tait AR, Voepel-Lewis T, Malviya S. Participation of children in clinical research. Factors that influence a parent's decision to consent. *Anesthesiology*. 2003; 99: 819-25.
 22. Bergnmar M, Molin Knowledge and understanding among cancer patients consenting to participate in clinical trials. *Eur J Cancer*. 2008; 44: 2627-33.
 23. López-Parra M, Moreno-Quiroga Coloma, Lechuga-Pérez J. Revisión de las observaciones más frecuentes en la hoja de información al paciente para ensayo clínicos. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 176-9.
 24. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep*. 1997; 17: 20-4.
 25. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, et al. Clinical trials and medical care: defining the therapeutic misconception. *PLoS Med*. 2007; 4: e324.
 26. Lidz CW, Appelbaum PS, Grusso T, Renaud M. Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials. *Soc Sci Med*. 2004; 58: 1689-97.
 27. Woodwars B. Challenges to Human Subject Protections in US Medical Research. *JAMA*. 1999; 282: 1947-52.
 28. Ross S, Grant A, Consell C, Gillespie W, Russell I, Prescott R. Barriers to participation in randomized controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 1143-56.
 29. Macklin R. La ética y la investigación clínica. Cuadernos de la Fundación Víctor Grifols y Lucas. 2010; 23. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/polymitaImages/public/fundacio/Publicacions/PDF/cuaderno23.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 30. De Vries MV, Houtlosse M, Wit JM, et al. Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: a narrative review of parent's and physicians' experiences. *BMC Med Ethics*. 2001; 12: 18

31. Tait AR, Voepel-Lewis T, Robinson A, Malviya S. Priorities for disclosure of the elements of informed consent of research: a comparison between parents and investigators. *Paediatr Anaesth*. 2002; 12: 336.
32. Sheber NS, Powe NR, Brauns-stein JB. Personal physicians as study investigators: Impact on patients' willingness to participate in clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2009; 30: 227-32.
33. Chopra V, Davis M. In search of equipoise. *JAMA*. 2011; 305: 1234-5.
34. Emmanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000; 283: 2701-11.
35. Dal-Ré R, Avendaño C, Gil-Agüado A, Gracia D, Caplan AL. When should re-consent of subjects participating in a clinical trial be requested? A case-oriented algorithm to assist in the decision-making process. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 788-93.
36. Miller FG, Wendler D. Is it ethical to keep interim findings of randomised controlled trials confidential? *J Med Ethics*. 2008; 34: 198-201.
37. Peppercorn J, Buss WG, Fost N, Godley P. The dilemma of the data-safety monitoring: provision of the significant new data to research participants. *Lancet*. 2008; 371: 527-9.
38. Comité Director de la Bioética. Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación. Consejo de Europa. 2012.
39. World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. Disponible en http://www.who.int/ethics/publications/research_standards_9789241502948/en/. Consultado el 29 de julio de 2013.
40. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
41. Appelbaum PS. Assessment of patient's competence to consent to treatment. *N Eng J Med*. 2007; 357: 1834-40.
42. Beardsley E, Jefford M, Mileschkin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patients understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol*. 2007; 25: e13-e14.
43. Coyne CA, Xu R, Raich P, et al. Randomized, controlled Trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical Trial participation: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 836-42.
44. Flory J, Emmanuel E. Interventions to improve research participant's understanding in informed consent for research. A systematic review. *JAMA*. 2004; 292: 1593-601.
45. Hazen RA, Drotar D, Kodish E. The role of the consent documents in informed consent for pediatric leukemia trials. *Contemp Clin Trials*. 2007; 28: 401-8.
46. Wade J, Donovan JL, Lane A, Neal DE, Hamdy F. It's not just what you say, it's also how you say it: opening the black box of informed consent appointments in randomised controlled trials. *Soc Sci Med*. 2009; 68: 2018-28.

47. Jefford M, Moore R. Improvement on informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 485-93.
48. Ryan RE, Pictor MJ, McLaughlin KJ, Hill SJ. Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003717.

¿Es necesario que los ensayos clínicos
sean tan complejos?

Un intento de simplificarlos sin menoscabar su calidad

GONZALO CALVO ROJAS
MOHAMMED EZZELDIN SHARAF
JOAQUÍN S. PEÑATARO

SUMARIO

1. Introducción	180
2. La necesidad de un enfoque simplificador	180
3. Algunas propuestas para aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos	182
3.1. Aspectos de diseño	183
3.2. Realización del ensayo clínico	187
4. Reflexiones finales	189
Referencias	191

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los ensayos clínicos actuales se diseñan para responder a diversas preguntas, en ocasiones complejas. Para ello se utilizan diseños innecesariamente complicados, en grupos de pacientes alejados muchas veces de la supuesta población diana final. Los ensayos clínicos a gran escala en enfermedades cardiovasculares constituyen una indicación en la que se ejemplifica particularmente bien este tipo de diseños.
2. Este tipo de estudios complican su ejecución y, con frecuencia, dificultan la obtención de respuestas a preguntas que importan a la comunidad científica y a los pacientes.
3. La optimización y racionalización de los ensayos clínicos, teniendo en cuenta una serie de consejos y pautas simplificadoras, pueden ayudar a facilitar su realización y a abaratar su coste, sin que por ello se perjudique la integridad y robustez de los resultados.
4. Se hace necesaria la colaboración de los diferentes actores-participantes en el ensayo clínico (pacientes, investigadores, monitores, compañías farmacéuticas, reguladores, legisladores...) con el fin de conseguir consolidar un escenario que permita la realización de ensayos clínicos eficientes, con diseño racional y ejecución sencilla, eliminando los obstáculos que actualmente dificultan el desarrollo de la investigación clínica mundial. No solo es importante llevarlo a cabo; también es imprescindible comenzar a desarrollarlo lo antes posible, dada la importancia de sus implicaciones.

1. INTRODUCCIÓN

La obtención de pruebas sólidas de eficacia y seguridad —habitualmente obtenidas a través de ensayos clínicos de gran tamaño— es esencial para la búsqueda de nuevas y mejores terapias. Estos datos son necesarios para el progreso de la ciencia, para sustentar la práctica clínica diaria y la autorización de nuevos medicamentos. La complejidad, el tamaño, la duración y los costes de la realización de ensayos clínicos se han incrementado de forma ininterrumpida durante las últimas décadas, teniendo como resultado una carga enorme de recursos y la limitación de las oportunidades de desarrollo de fármacos en numerosas áreas terapéuticas (véase capítulo 3). Las enfermedades cardiovasculares constituyen un paradigma de este complejo escenario que describimos. En paralelo, la eficiencia de los ensayos clínicos también ha disminuido. Los ensayos clínicos a gran escala se han convertido en estudios demasiado complejos y caros, con un menor potencial para responder a preguntas clínicas importantes, retrasando así la investigación, y finalmente poniendo en peligro su propia viabilidad.¹

Se hace necesario desarrollar maneras más eficientes —y menos caras— de realizar ensayos clínicos con asignación aleatoria, mediante el compromiso de los diversos protagonistas participantes.

2. LA NECESIDAD DE UN ENFOQUE SIMPLIFICADOR

Durante las últimas tres décadas, el manejo basado en la evidencia de las enfermedades cardiovasculares (tanto en

el tratamiento como en la prevención) ha mejorado considerablemente las expectativas y la calidad de vida de los pacientes, especialmente en las dos patologías cardiovasculares más frecuentes, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. Los tiempos en los que estudios relativamente pequeños eran suficientes para mostrar efectos terapéuticos de gran magnitud han llegado a su fin² (tabla 1). Añadido a este factor, en los últimos años se ha producido un incremento progresivo de la complejidad de los ensayos clínicos como un intento de dar respuesta a un problema que se antoja multifactorial: el aumento progresivo de los requerimientos reguladores,^{3,4} la sistemática aversión al riesgo de una industria farmacéutica excesivamente conservadora y de un entorno regulador cada vez más paternalista, junto a las habituales complejidades legales y administrativas asociadas a la realización de los estudios clínicos.

En un cuestionable intento de asegurar la «calidad» se ha puesto un especial énfasis en eliminar cualquier fuente potencial de error, lo cual ha tenido el resultado paradójico e inesperado de disminuir y dificultar la realización de ensayos clínicos, sin que, a su vez, se hayan producido mejoras sustanciales en su calidad.

Este ahínco en pos de la complejidad sí ha tenido, sin embargo, un efecto directo en el incremento de los costes y la carga burocrática, en la predilección por diseños innecesariamente complejos, y en la avidez por obtener datos superfluos y la selección de poblaciones diáspora artificiales.⁵ Diversas estimaciones apuntan a que los costes se podrían re-

Tabla 1. Tratamientos que han demostrado disminuir la mortalidad en enfermedades cardiovasculares. Modificado de Granger y McMurray²

		Reducción del número de muertes		
Terapia	Indicación	N.º pacientes	Relativa	Absoluto
Aspirina	IM	19.077	30%	3,8%
Trombolisis	IM	58.000	18%	1,8%
Beta-bloqueantes	IM	28.970	13%	1,3%
IECAs	IM (fase temprana)	98.500	7%	0,5%
IECAs/ARA-II	IM (fase tardía)	15.100	17%	2,8%
IECAs/ARA-II	Post-IM, IC	5.966	26%	7,0%
Eplerenona	Post-IM, IC	6.632	15%	2,3%
Estatinas	Prevención 2. ^a	20.536	13%	1,8%
IECAs	Prevención 2. ^a	9.297	17%	1,9%
Beta-bloqueantes	IC	10.480	37%	4,8%
Espironolactona	IC	1.663	30%	11,0%
IECAs/ARA-II	IC	2.569	16%	4,5%

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

IC: insuficiencia cardíaca.

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

IM: infarto de miocardio.

Post-IM: postinfarto de miocardio.

ducir de un 80 a un 30%, a través de una serie de medidas sencillas destinadas a mejorar los ensayos clínicos.⁶

A día de hoy, muchos tratamientos en diferentes especialidades médicas, y, en particular, en patología cardiovascular, se basan en la combinación de una gran variedad de instrumentos terapéuticos que, en un buen número de casos, no están sustentados por las pruebas científicas que amparen las condiciones de uso en las que se utilizan. Se hace por

tanto imperiosa la necesidad de invertir la creciente tendencia al aumento de la complejidad de los ensayos clínicos, de tal manera que se pueda responder a preguntas relevantes de forma eficiente y barata. No deja de ser paradójico, a su vez, que las demandas reguladoras tiendan a divergir progresivamente del tipo de información requerida para la toma de decisiones en los sistemas de salud.⁷ La información requerida para la aprobación de un nuevo medicamento no

debería estar muy lejos de la necesaria para posicionarlo en terapéutica, al menos en aquellos grupos de pacientes en los que la necesidad es mayor.

Esta convergencia, al menos parcial, podría evitar en buena medida enfoques redundantes e innecesarios, a la vez que facilitaría a reguladores, clínicos y decisores el disponer de la información necesaria para poder tomar decisiones acertadas. Estos objetivos solo se pueden acometer a través de grandes ensayos clínicos, realizados en ámbitos de asistencia sanitaria representativos de la población a la que van dirigidos, con diseños y ejecución simplificados.

3. ALGUNAS PROPUESTAS PARA AUMENTAR LA EFICIENCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Al final «no es solo el tamaño lo que importa», sino el diseño y la realización del estudio con un enfoque dirigido al uso eficiente de los recursos, a la vez que a garantizar la seguridad de los pacientes. Para ello, habría que preservar aquellas características de los ensayos clínicos que aseguran la obtención de una información no sesgada, en tanto que aparece como perfectamente legítima la opción de simplificar aquellos procedimientos que, sin contribuir de forma esencial a la calidad de los resultados, comprometen de forma importante la viabilidad de los estudios.

Los elementos guía en la planificación y ejecución de estudios más sencillos no difieren, en esencia, de los principios que deben guiar toda investigación clínica razonable, y que en los últimos años se han subvertido en aras

de una pretendida protección de los sujetos participantes.

En palabras sencillas, estos principios deberían estar dirigidos a que:

- los pacientes reciban (y permanezcan en) el tratamiento asignado de forma aleatoria;
- se complete el seguimiento y se maximice la consecución del objetivo principal;
- se adopten suficientes medidas de seguridad contra los sesgos en la determinación de objetivos clínicamente relevantes (aleatorización, análisis por intención de tratar, enmascaramiento);
- se preserven los derechos de los pacientes;
- exista un plan de monitorización adecuado y ajustado a los riesgos, junto a una retroalimentación y mejora continuada de las medidas de calidad durante la realización del ensayo.

La calidad puede convivir (y de hecho tiende a hacerlo) con la sencillez. La planificación y el diseño de proyectos largos, caros y de difícil ejecución solo tiene sentido si se antepone el interés de los beneficiarios últimos, los pacientes. Pasos sencillos, como: a) el planteamiento de objetivos claros, entendibles e importantes, b) el asegurar una estimación robusta de los efectos del tratamiento, o c) la ejecución de los estudios en escenarios clínicos reales, ayudan en gran manera a mejorar la aplicabilidad de los resultados. La búsqueda de la sencillez y la eficiencia en la investigación clínica con medicamentos puede y debe perseguirse en todos los estadios del desarrollo de un estudio (tabla 2).

3.1. Aspectos de diseño

La simplificación de los ensayos clínicos se puede conseguir en muchas áreas, pero debe comenzar por el diseño. Cada ensayo clínico presenta sus propios desafíos y necesidades, en términos de gestión del riesgo y de oportunidades de simplificación. Es esencial identificar las oportunidades de mejora y focalizar el diseño en la obtención de datos de manera eficiente y dirigida, destacando los elementos relevantes y evitando distracciones innecesarias que consumen recursos y penalizan el seguimiento.

3.1.1. Población a estudio

Hoy en día, con demasiada frecuencia, los fármacos se estudian en poblaciones restringidas que no son representativas de la gran mayoría de la población enferma. En algunas ocasiones ello se lleva a cabo para maximizar la probabilidad de detectar el efecto del tratamiento. A veces, es simplemente una estrategia para definir una «población única», que se diferencie de las poblaciones definidas en indicaciones terapéuticas ya aprobadas para otros medicamentos similares. Todo ello está encaminado al cumplimiento de los requerimientos reguladores, al mismo tiempo que se preserva la *singularidad* del nuevo fármaco

Tabla 2. Propuestas para racionalizar el diseño y ejecución de los ensayos clínicos

Diseño	Población a estudio	Población de pacientes representativa de la población general con la enfermedad
	Objetivo principal	Basado en eventos
		Evitar el uso de variables compuestas complejas y exigentes.
		Uso óptimo de eventos clínicos: número total de eventos frente al primer evento
	Asignación	Definición clara de la variable
		Optimización del cuaderno de recogida de datos
		Si la asignación es ineludible, considerar asignación adaptativa/selectiva
	Plan de recogida de datos	Extensión limitada en la recogida de datos
		Monitorización de seguridad adaptada a los riesgos potenciales
		Considerar una monitorización de seguridad más intensiva en subgrupos de pacientes

en un entorno altamente competitivo. Sea cual sea la causa, la consecuencia es la definición de poblaciones *artificiales* muy poco representativas de la población diana que necesita el tratamiento.

Las recomendaciones y el asesoramiento regulador tienen un impacto fundamental en las políticas de desarrollo de fármacos por parte de la industria farmacéutica.⁸ Estas recomendaciones priman los diseños enfocados a demostrar el efecto neto de un fármaco en condiciones idealizadas, en detrimento de la misión básica de la investigación clínica, que es la de determinar el papel de un fármaco concreto en el manejo de los pacientes en la práctica clínica habitual y el valor que añade a las terapias alternativas existentes.

Es verdad que el desarrollo clínico de un medicamento debe contemplar la realización de estudios explicativos, encaminados a determinar la contribución neta del medicamento al efecto terapéutico global. Sin embargo, mantener esa exigencia no es en absoluto incompatible con la incentivación de estudios clínicos en los que al menos pueda estimarse el valor real de esa contribución al manejo práctico de los pacientes.

3.1.2. Objetivo principal

Los estudios basados en eventos con variables compuestas son habituales en ensayos clínicos terapéuticos, y la norma en estudios en patología cardiovascular. La utilización de variables compuestas está plenamente justificada como un intento de integrar el efecto del tratamiento y como un medio legítimo para asegurar un poder estadístico razonable. Los componentes del objetivo compuesto

deberían ser pocos, individualmente de relevancia clínica, y todos ellos deberían contribuir al efecto global del fármaco, de tal manera que el componente más *blando* no sea el que en último término determine los resultados del estudio.^{3,9} En este sentido, los objetivos que se ven afectados en direcciones opuestas por una misma estrategia terapéutica, como es el caso del beneficio neto obtenido por los fármacos antitrombóticos, complican enormemente la interpretación de los resultados de los estudios, al combinar en una misma variable aspectos relacionados con la eficacia y la seguridad.

Eficacia y seguridad son elementos igualmente importantes al determinar la aceptabilidad de un medicamento en una indicación, pero su análisis conjunto debe ser un paso posterior a que ambos aspectos se hayan analizado por separado. Combinar ambos elementos en una misma variable puede tener una enorme influencia en los resultados obtenidos en el análisis primario del estudio, no siempre desprovistos de una intencionalidad a veces discutible. Continuando con el ejemplo del «beneficio neto», modificaciones aparentemente banales en la clasificación de la gravedad de los sangrados pueden cambiar drásticamente el sentido del resultado de un mismo estudio.^{10,11}

Habitualmente, el tiempo hasta el primer evento es el enfoque preferido para analizar los eventos en estudios cardiovasculares, lo cual implica una pérdida substancial de información al ignorar la existencia de acontecimientos recurrentes. Existe un creciente entusiasmo en los métodos de análisis que se enfocan no solo en la prevención

del primer evento, sino también en la reducción del número total de eventos, particularmente para tratamientos que pueden continuarse a pesar de la concurrencia de acontecimientos no mortales. Este hecho podría aumentar la potencia de un estudio en el que muchos pacientes pueden tener múltiples eventos.¹²

3.1.3. Adjudicación

Los principales objetivos de la adjudicación es reducir el sesgo y actuar como un sistema de control de calidad. La necesidad de adjudicar las variables depende de una variedad de factores que incluyen: el grado de enmascaramiento, la naturaleza de la variable en cuestión, la complejidad de su definición y el nivel de experiencia de los investigadores. La asignación, sin embargo, es una actividad costosa y que conlleva tiempo, y a menudo tiene poco efecto en la determinación del efecto del tratamiento en un ensayo clínico. Evaluaciones formales de resultados adjudicados y no adjudicados de los principales estudios cardiovasculares más representativos muestran (al menos para algunos resultados) que la adjudicación no siempre es necesaria.¹³ Mientras que se acepta que la adjudicación es aconsejable en ocasiones, existen diversas estrategias para minimizar el grado de asignación necesaria:

- Definición clara de las variables principales, evitando en la medida de lo posible la interpretación subjetiva de los datos. A este respecto, algunas de las cuestiones reguladoras respecto a la aceptabilidad de la mortalidad cardiovascular como componente del objetivo primario no se sustentan en

la creencia de que el fármaco puede afectar la mortalidad no cardiovascular, sino más bien en el hecho de que la mortalidad cardiovascular a menudo se define de manera subjetiva, excluyendo las causas de mortalidad cardiovascular que podrían estar influenciadas por los tratamientos del estudio, o bien dejando amplio margen a los investigadores para decidir si una muerte puede ser considerada como cardiovascular o no. Este hecho puede ser de mayor envergadura en un ensayo clínico abierto (no enmascarado), mucho más sujeto a errores sistemáticos. Una definición sencilla y, cuando sea apropiado, conservadora de la causa específica de muerte es, en estos casos, de gran ayuda. Un ejemplo podría ser el considerar como muerte cardiovascular, por defecto, a cualquier muerte en la que no se pueda establecer firmemente su origen no cardiovascular.

- Optimizar el diseño de los cuadernos de recogida de datos, ayudando al investigador a recoger los elementos que engloban la definición de los eventos de una forma sistemática. Debe existir una definición clara de cuáles son estos elementos y de cómo disminuir la probabilidad de que se produzcan interpretaciones subjetivas. En muchas ocasiones, una recogida de datos adecuada en el cuaderno simplifica la asignación y facilita un proceso que, en realidad, puede ser automatizado en la gran mayoría de los casos.¹⁴
- Utilizar una adjudicación adaptativa, en la que la adjudicación se aplique en una cohorte inicial de pacientes, para que

después la decisión se tome en función de puntos temporales predefinidos.

- Usar una adjudicación selectiva y simplificada para variables más subjetivas (por ejemplo: hospitalización por causa específica o necesidad de procedimientos de revascularización) o en base a una selección aleatoria de los pacientes (véase capítulo 9).

3.1.4. Recogida y captura simplificada de datos

La extensión de los requerimientos de la recogida de datos en un ensayo clínico variará en función de la naturaleza del fármaco, de la indicación, y de que el perfil del fármaco ya se haya establecido adecuadamente (por ejemplo, fases tempranas del desarrollo clínico frente a tardías o ensayos pre-autorización frente a ensayos post-autorización). Los estudios confirmatorios de eficacia actuales en enfermedades cardiovasculares tienden a recoger una cantidad inmensa de datos de pacientes individuales, la mayoría de ellos innecesarios para el propósito de demostrar la eficacia y seguridad del fármaco. La recogida excesiva de datos incrementa los costes y puede tener un impacto paradójico en la integridad de los datos, dado que incrementa la complejidad del seguimiento de los pacientes.^{15,16}

Las razones que subyacen a esta práctica ineficiente son multifactoriales. Por una parte, frecuentemente el desarrollo de fármacos es más propenso al miedo al riesgo que al «manejo del riesgo». La detección de las señales de seguridad se ha convertido en ocasiones en una obsesión más que en una actividad científicamente guiada, tanto para

la industria como para los reguladores. Pero la obsesión por la seguridad no es la única razón. Con frecuencia, los investigadores académicos de los ensayos clínicos tienden a abogar por la recogida de datos que son útiles para satisfacer su curiosidad científica, particularmente cuando es otro quien está pagando estas actividades. Esta estrategia tiende a ser contraproducente, dado que aumenta la complejidad de los ensayos sin contribuir a la consecución de respuestas a la pregunta científica esencial que motivó el estudio, comprometiendo seriamente la integridad del conjunto de datos.

La realización de procedimientos de cribado (*screening*) simplificados y la limitación de la cantidad de los datos recogidos a los estrictamente necesarios durante el seguimiento deberían ser la regla en estudios grandes, sin perjuicio de poder considerar una recogida de datos más intensiva en subgrupos predefinidos de pacientes. Un ejercicio útil es limitar la recogida de datos a un número limitado de variables, por ejemplo de 200 a 300.

Esto no solo afecta a la naturaleza de los datos recogidos, sino también a la frecuencia de las visitas y al modo en el que la información de seguridad es manejada a lo largo del estudio. En un escenario ideal, el tipo de información y la frecuencia de las visitas de seguimiento deberían imitar (en la medida de lo posible para mantener la calidad del seguimiento) el esquema que normalmente se sigue en el manejo clínico rutinario de la población diana.

Este aspecto es de relevancia crucial también en relación con la información recogida en materia de acontecimientos

adversos. En estudios grandes, y especialmente en situaciones en las que la información de seguridad del fármaco del estudio es razonablemente conocida, la información en materia de seguridad se debería enfocar a acontecimientos adversos predefinidos y clínicamente importantes (por ejemplo, en relación con la familia del fármaco, síntomas asociados con la enfermedad o la población en estudio), recogidos de un modo sistemático, directo, estructurado y basado en definiciones predeterminadas (tabla 3).

MedDRA, por otra parte, es un sistema empleado para categorizar acontecimientos que es complejo y considerablemente poco útil. La filosofía que subyace en el MedDRA está más enfocada a su intento clasificador que a traducir la relevancia clínica de los efectos adversos encontrados. Otros aspectos susceptibles de mejora están siendo valorados en la actualidad en iniciati-

vas reguladoras que intentan adaptar la monitorización de la seguridad a los riesgos que implica cada ensayo individualmente considerado. Medidas como, por ejemplo, eximir de la necesidad de realizar notificaciones expeditivas y de desenmascarar el tratamiento en situaciones en las que el evento forme parte de la evaluación primaria del estudio, o en reacciones adversas relacionadas con la enfermedad. En los últimos años se han conseguido algunos avances a este respecto,^{17,18} pero todavía existen diferencias importantes entre regiones.

3.2. Realización del ensayo clínico

3.2.1. Intensidad variable de la monitorización; monitorización central frente a monitorización local

La monitorización de los datos tiene la finalidad última de asegurar que se cumple el protocolo, y que los datos son

Tabla 3. Ejemplo de apartado del cuaderno de recogida de datos sobre continuación del estudio y medidas para mejorar la información recogida durante el seguimiento

¿Está de acuerdo el paciente en continuar tomando la medicación del estudio?	Sí ☐ No ☐
Si el paciente desea no seguir recibiendo la medicación, ¿acepta alguna de las siguientes medidas para evitar perder información importante para el resultado final del estudio?	
Acudir a una o más visitas clínicas de acuerdo con el plan del estudio.	Sí ☐ No ☐
Recibir una o más llamadas del investigador o del coordinador del estudio.	Sí ☐ No ☐
Permitir al investigador obtener información de su estado de salud de los registros médicos.	Sí ☐ No ☐
Permitir al investigador obtener información de los registros nacionales de salud.	Sí ☐ No ☐

fiables y correctos. Las visitas de monitorización a los centros participantes también se pueden emplear para fines de motivación y entrenamiento. Los ensayos clínicos se monitorizan a través de frecuentes visitas, a menudo verificando prácticamente la totalidad de los datos de todos los pacientes. Ello implica una enorme inversión, sin que los resultados justifiquen la cantidad de tiempo y dinero que se consumen. Existen iniciativas en marcha a ambos lados del Atlántico destinadas a racionalizar los requerimientos de monitorización, adaptándolos al escenario del estudio.^{17,18}

Los ensayos clínicos de gran tamaño son el mejor ejemplo de estudios en los que se hace necesaria la monitorización centrada en el riesgo. En ellos se llevan a cabo estrategias de monitorización reducida (en las que se monitorizan muestras aleatorias y seleccionadas de centros, pacientes y resultados) en ensayos clínicos con cientos de centros participantes y miles de pacientes. Este enfoque es normalmente suficiente para asegurar que no se excede una tasa predefinida de errores, de manera que no se comprometa la credibilidad de los resultados del estudio. Un cierto nivel de error aleatorio es aceptable e inevitable. El impacto de la monitorización intensiva in situ de los resultados del estudio en ensayos clínicos de gran tamaño es mínimo, si lo hubiere.

Los ensayos clínicos grandes deberían considerar rutinariamente la monitorización estadística central como una herramienta poderosa para minimizar errores sistemáticos, y sobre todo, la falsificación de los datos. Un plan estadístico de monitorización adecuado

debería prever la creación de indicadores clave que conduzcan a estrategias de monitorización dirigidas.

3.2.2. Reducción de las «pérdidas de seguimiento»

Completar el seguimiento de tantos pacientes como sea posible es crucial. Este asunto debería ser de vital importancia tanto para el Comité Ejecutivo del ensayo como para los promotores del mismo, pero requiere el apoyo y la aprobación de los reguladores. También es importante obtener tanta información en el seguimiento de cada paciente como sea posible, incluso si el paciente deja de recibir el fármaco en estudio, ya sea por decisión propia o como consecuencia de un acontecimiento adverso. Deberían realizarse esfuerzos para reducir el número de pacientes que retiran su consentimiento, con el fin de, al menos, poder obtener información sobre los objetivos principales del estudio y el estado vital de los pacientes. En este sentido, debería considerarse la posibilidad de entablar una discusión ética acerca de si sería posible recabar el permiso de los pacientes para obtener datos de seguimiento sobre acontecimientos relevantes y estado vital, sin menoscabo de sus derechos a renunciar a la participación en el estudio.

El hecho de no hacerlo reduce el valor de la participación de cada uno de los otros pacientes y pone también en peligro la solidez de los datos que guiarán el tratamiento de futuros pacientes, como ejemplos recientes han puesto de manifiesto.¹⁶ Es discutible si los derechos colectivos deben prevalecer sobre las decisiones individuales, pero acce-

der a esa información básica, disponible incluso a través de bases de datos poblacionales, no debería suponer una violación de los derechos del paciente, y constituye, en cambio, una pieza fundamental para la integridad y la robustez de los resultados de los estudios.

Educación en la relevancia del seguimiento continuado es de una importancia capital. Esta debería estar dirigida a todo el personal implicado en el ensayo clínico, incluyendo las organizaciones de investigación por contrato, promotores, coordinadores, investigadores, clínicos (incluyendo incluso a aquellos no implicados directamente en el estudio, pero que pueden tratar a los pacientes si padecen un acontecimiento adverso), enfermeras (especialmente aquellas involucradas en la recogida de la información de seguimiento) y, por supuesto, a los pacientes y sus familias.

La educación de los pacientes es de especial importancia. Los pacientes necesitan conocer el significado de su papel en el ensayo clínico y los beneficios de continuar en el mismo. Además de la relevancia de expresar en el consentimiento que se realizará un seguimiento (de alguna forma) en todos los casos, los pacientes deberían ser plenamente conscientes del nivel de compromiso requerido y de la importancia que su participación implica no solo para los otros pacientes del ensayo, sino también para los futuros pacientes cuyo tratamiento podría variar de acuerdo a los resultados encontrados. Esto podría ir acompañado de una carta personal dirigida a cada paciente incluido en el ensayo, no solo agradeciéndoles su participación, sino

también subrayando la importancia de su implicación y compromiso en el mismo.

Aunque no es posible impedir que los pacientes retiren su consentimiento, es posible pedirles que permitan recoger algunos datos fundamentales para los fines del estudio, obtenidos bien directamente de ellos (visitas o llamadas de seguimiento), de los proveedores de la atención médica o de registros públicos (tabla 3). La mayoría de los pacientes autorizan a que se recojan sus datos «desde la distancia», incluso aunque no deseen continuar participando en el estudio. Como mínimo, su estado vital debería evaluarse. Recientemente la agencia de regulación de los EEUU (FDA) ha recomendado a los promotores que excluyan de los ensayos a países en los que no sea posible recoger información clave para el estudio, una vez el paciente retira su consentimiento, especialmente aquella que hace referencia al estado vital.¹⁹

4. REFLEXIONES FINALES

Mientras que el espíritu original de las Normas de Buena Práctica Clínica era proteger los derechos de los pacientes, y garantizar la integridad y fiabilidad de los resultados de los estudios clínicos, queda cada vez más claro que dicha intención ha derivado en una complejidad innecesaria y en el desvío de los recursos limitados a actividades que no mejoran la calidad de los ensayos clínicos y que disminuyen la eficiencia de los mismos. La expansión de la industria del ensayo clínico, incluyendo los departamentos de registros de las compañías farmacéuti-

cas y las compañías de investigación por contrato, incrementa la complejidad de los ensayos clínicos. La ausencia de directivas reguladoras claras, consistentes y armonizadas en torno a las necesidades específicas de los ensayos clínicos simplificados y racionalizados, ha supuesto efectivamente un impedimento importante para hacer más eficientes estos ensayos.

En la Unión Europea, el desarrollo heterogéneo de legislación secundaria a través de los diferentes países ha hecho la situación particularmente compleja. Compatibilizar la protección eficiente de los derechos de los pacientes, asegurando al mismo tiempo altos estándares de calidad de los datos encajan perfectamente con un enfoque simplificador y racionalizador en los ensayos clínicos. Recientemente se han iniciado iniciativas a ambos lados del Atlántico en este sentido, de forma más prominente en Estados Unidos que en Europa. Esta es una oportunidad única para realizar reformas fundamentales en la regulación y en los estándares de los grandes ensayos clínicos.

Todo ello no es únicamente responsabilidad de los legisladores, sino que debe ser una empresa conjunta, en la que todas las partes interesadas (pacientes, investigadores, academia, industria farmacéutica y reguladores) compartan la responsabilidad de asegurar la sostenibilidad de la investigación clínica en los respectivos países.

No solo tenemos que proceder, además debemos hacerlo más rápido. Las alternativas, por el contrario, serían tanto renunciar a la responsabilidad de realizar los ensayos clínicos necesarios para mejorar la salud pública, como vernos excluidos de ensayos clínicos globales que se desplazarían a países y entornos en los que son posibles enfoques más eficientes.

REFERENCIAS

1. Yusuf S, Bosch J, Devereaux PJ, et al. Sensible guidelines for the conduct of large randomized trials. *Clin Trials*. 2008; 5: 38-9.
2. Granger C, McMurray J. Using measures of disease progression to determine therapeutic effect: a siren's song. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 434-7.
3. ICH-E9 Harmonised tripartite guideline. Statistical principles for clinical trials. Dispo16,251 ptnible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf. Consultado el 9 de julio de 2013.
4. ICH-E10 Choice of control group and related issues in clinical trials. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf. Consultado el 9 de julio de 2013.
5. Califf RM. Clinical trials bureaucracy: unintended consequences of well-intentioned policy. *Clin Trials*. 2006; 3: 496-502.
6. Eisenstein EL, Podesta O, Reid ED, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials*. 2008; 5: 75-84.
7. Lundkvist J, Jönsson B, Rehnberg C. The costs and benefits of regulations for reimbursement of new drugs. *Health Policy*. 2006; 79: 337-44.
8. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration Cardiovascular Assessment Requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2011; 34 S2: S101-6.
9. Pocock SJ. Clinical trials with multiple outcomes: A statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. *Controlled Clin Trials*. 1997; 18: 530-45.
10. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemostasis*. 2005; 3: 692-4.
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson M, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123: 2736-47.
12. Anker SD, McMurray JJV. Time to move on from «time-to-first»: should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012; 33: 2764-5.
13. Heckbert SR, Kooperberg K, Safford MM, Psaty BM, et al. Comparison of self-report, hospital discharge codes, and adjudication of cardiovascular events in the women's health initiative. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 1152-8.
14. Nolen TL, Dimmick BF, Otrrosky-Zeichner L, et al. A web-based endpoint adjudication system for interim analyses in clinical trials. *Clin Trials*. 2009; 6: 60-6.
15. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *NEJM*. 2012 ; 366: 9-19.

16. FDA Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) for Xarelto® (Rivaroxaban) oral tablets. 23 de mayo, 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM304755.pdf#page=192>. Consultado el 9 de julio de 2013.
17. Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials. EMA/INS/GFP/394194/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf. Consultado el 9 de julio de 2013.
18. Guidance for industry oversight of clinical investigations - A risk-based approach to monitoring. Draft Aug 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM269919.pdf>. Consultado el 9 de julio de 2013.
19. Guidance for industry determining the extent of safety data collection needed in late stage premarket and postapproval clinical investigations. Draft guidance. Febrero de 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291158.pdf>. Consultado el 9 de julio de 2013.

Cuestiones éticas y reguladoras
de la finalización prematura de los ensayos clínicos

Causas, consecuencias y guías para la finalización prematura

EMILIO VARGAS CASTRILLÓN
ANA ISABEL TERLEIRA FERNÁNDEZ
ANTONIO GÓMEZ OUTES

SUMARIO

1. Introducción	196
2. Causas de terminación prematura	197
2.1. Desaparición del interés estratégico por parte del promotor	197
2.2. Problemas logísticos y de reclutamiento	198
2.3. Demostración prematura de beneficio	199
2.4. Finalización prematura por falta de beneficio (futilidad)	203
2.5. Finalización prematura por evidencia de daño	203
3. Aspectos estadísticos: análisis intermedios y guías para la finalización pre- matura del estudio	206
4. El papel del Comité Independiente de Monitorización de Datos	208
5. Implicaciones operativas	210
6. Implicaciones reguladoras	211
7. Conclusiones	211
Referencias	213

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El ensayo clínico que termina prematuramente plantea multitud de interrogantes. Algunos afectan a los agentes directamente relacionados con su ejecución (v.gr., pacientes, investigadores, empresas farmacéuticas), mientras que otros implican a quienes tienen que tomar decisiones en función de sus resultados (v.gr., agencias reguladoras, profesionales sanitarios, administraciones sanitarias).
2. Desde un punto de vista social y ético, el promotor que se compromete a llevar a cabo un ensayo clínico no debe olvidar las responsabilidades que tiene con los pacientes, los investigadores y la sociedad. La firma del consentimiento informado por parte del sujeto tiene el sentido de un «contrato moral» para conseguir que su participación sea útil para la comunidad.
3. La decisión del promotor de interrumpir el estudio debe estar basada en argumentos científica y estadísticamente válidos. En los ensayos clínicos grandes, es necesario el concurso de un Comité Independiente de Monitorización de Datos de seguridad y eficacia que traslade sus recomendaciones al promotor.
4. La ejecución de un análisis intermedio y su evaluación por el Comité Independiente de Monitorización de Datos, debe ser un proceso completamente confidencial dado que se manejan datos y resultados que pueden afectar la integridad del ensayo.
5. La responsabilidad principal del Comité Independiente de Monitorización de Datos es recomendar, tras la evaluación realizada en cada análisis intermedio, si el ensayo debe continuar, ser modificado o ser interrumpido prematuramente.
6. La terminación prematura de un ensayo clínico debe centrarse en razones relacionadas con la eficacia y la seguridad de las intervenciones en estudio.
7. El principal problema de la terminación temprana es que se den por buenos unos resultados que no son correctos. La rápida difusión de los resultados puede modificar la práctica clínica y hacer persistir en el tiempo estrategias terapéuticas que no son realmente adecuadas.
8. Si un ensayo se interrumpe prematuramente, el promotor deberá informar de la decisión rápidamente al investigador, a la institución, al Comité de Ética de la Investigación y a las autoridades reguladoras, así como de las razones que la motivaron.

1. INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos son una herramienta metodológica óptima para evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas o preventivas, y constituyen una base fundamental para avanzar en el conocimiento científico y el cuidado de los pacientes.

Conseguir el tamaño muestral previsto es un factor clave para que el ensayo clínico tenga validez científica y pueda cumplir sus objetivos, dando respuesta a las preguntas que motivaron su realización. En este sentido, cuando el ensayo se termina prematuramente se plantean multitud de interrogantes. Algunos de ellos afectan a los agentes directamente relacionados con su ejecución (pacientes, investigadores, empresas farmacéuticas, etc.), mientras que otros implican a quienes tienen que tomar decisiones en función de sus resultados (agencias reguladores, profesionales sanitarios, administraciones sanitarias, etc.).

La terminación prematura de los ensayos clínicos es relativamente frecuente. En un estudio realizado en Suiza en el que se analizaron 531 ensayos evaluados entre 1989 y 1998 encontraron que 57 (11%) fueron finalizados prematuramente,¹ y en otro estudio realizado en Alemania, 74 de 299 ensayos evaluados en el año 2000 (25%) no finalizaron o no alcanzaron el tamaño muestral previsto.² Existen indicios que sugieren que puede ser un fenómeno creciente y así, en un meta-análisis realizado sobre las interrupciones por beneficio temprano, se indicaba que la proporción de ensayos clínicos publicados que se terminaban prematuramente fue el doble en

el periodo 2000-2004 que en el periodo 1990-1994.³ Por otro lado, en un trabajo realizado sobre los ensayos clínicos de fase III autorizados en Suecia entre los años 2002 y 2008, se observó que el 8% de los ensayos fueron terminados prematuramente, siendo el último año del estudio en el que más ocurría este fenómeno, aunque los autores indican que este incremento fue debido a la finalización prematura de ensayos clínicos con rimonabant y otros antagonistas de receptores cannabinoides.⁴ No obstante, la información disponible sobre este problema es fraccionada y, en algunos casos, antigua, lo que ha llevado a plantear un estudio⁵ en el que se pretende analizar una cohorte de cerca de 1.000 ensayos clínicos autorizados por seis Comités de Ética de la Investigación (CEI) de Suiza, Alemania y Canadá. En esta cohorte se intentará analizar cómo finalizaron los ensayos y si ulteriormente fueron publicados, además de evaluar los factores relacionados con la existencia de dificultades en el reclutamiento. Sin duda, los resultados de este proyecto permitirán conocer con mayor profundidad la magnitud y las características del problema, y permitirán diseñar estrategias que traten de minimizar sus potenciales consecuencias.

En la tabla 1 se muestran las causas que habitualmente motivan la terminación prematura de un ensayo clínico, las cuales incluyen motivos estratégicos, logísticos, y relacionados con la demostración temprana de beneficio, de falta de beneficio (futilidad) o daño para los sujetos del estudio. En el siguiente apartado analizaremos las causas de finalización prematura de los ensayos y, pos-

teriormente, se plantearán una serie de medidas que, en el caso de que se tenga que interrumpir el estudio, se deben llevar a cabo salvaguardando la salud de los sujetos y basadas en criterios metodológicamente aceptables.

2. CAUSAS DE TERMINACIÓN PREMATURA

Según se muestra en la tabla 1, las posibles causas son:

2.1. *Desaparición del interés estratégico por parte del promotor*

El interés por los resultados de un ensayo puede modificarse durante el desarrollo del mismo. En algunas ocasiones este cambio puede responder a motivaciones científicas, pero en otras la causa se fundamenta en otro tipo de consideraciones. Las empresas farmacéuticas pueden reorientar el desarrollo y/o el posicionamiento del producto, perdiendo interés en los ensayos clínicos que

se estaban realizando en ciertas enfermedades. Puede ocurrir que el principio activo empiece a comercializarse como medicamento genérico, lo que lógicamente limita la rentabilidad comercial de nuevas indicaciones y de la búsqueda de nuevas pruebas que resalten el valor terapéutico del medicamento. En el caso de grupos farmacológicos extensos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, hipolipemiantes, etc.), el producto que primero logra demostrar beneficios relevantes en ciertas indicaciones suele acaparar una gran cuota de mercado, y los que se comercializan con posterioridad difícilmente pueden desplazarlo. Como, con productos similares, la compañía farmacéutica que demuestre efectos favorables en primer lugar tiene mayor probabilidad de llegar antes al mercado, a las otras compañías puede que no les interese seguir desarrollando ese producto y decidan terminar los ensayos clínicos.

Tabla 1. Causas de finalización prematura de un ensayo clínico

1. Pérdida de interés estratégico: potencial de mercado insuficiente, autorización de nuevos fármacos que compiten en la misma indicación, posicionamiento en otras indicaciones, etc.
2. Problemas logísticos: el promotor determina que no es posible reclutar a los sujetos previstos u obtener el número de eventos necesario.
3. Demostración prematura de beneficio: el tratamiento experimental muestra tal beneficio en un análisis intermedio, que no sería ético continuar el ensayo en los sujetos del grupo control (v.gr., tratados con placebo).
4. Ausencia de beneficio (futilidad): el tratamiento experimental no presenta el beneficio esperado frente al control en un análisis intermedio, concluyéndose que el ensayo clínico, si se continuara con el mismo, no tiene suficiente poder estadístico para mostrar diferencias estadística o clínicamente relevantes entre tratamientos.
5. Demostración prematura de daño: el tratamiento experimental presenta un riesgo inaceptable para los sujetos del ensayo en el análisis intermedio.

Desde un punto de vista social y ético, esto plantea fuertes interrogantes, ya que el promotor al llevar a cabo un ensayo no debe olvidar las responsabilidades que tiene con los pacientes, los investigadores y con el conjunto de la sociedad. Los pacientes aceptan participar para ayudar a futuros enfermos y, en cierta medida, la firma del consentimiento informado tiene el sentido de un «contrato moral» para conseguir que su participación sea útil para la comunidad. La discontinuación por motivos no científicos impide la obtención de potenciales beneficios para el paciente y/o la comunidad, por lo que los riesgos a los que se ha sometido a los participantes se vuelven dominantes y el balance se vuelve claramente desfavorable.⁶ Por otro lado, y desde la perspectiva de los profesionales sanitarios, explicar a los enfermos que el estudio ha finalizado prematuramente puede resultar difícil ya que estos pueden interpretar que se ha debido a problemas de seguridad, lo que puede hacerles perder confianza en el médico que les incluyó en aquel. Por otra parte, en cierta medida, también supone una pérdida del trabajo realizado hasta ese momento.

Las posibles soluciones para evitar estas situaciones son complejas, pero en todo caso parece claro que en grandes ensayos clínicos con una variable de evaluación de alta relevancia clínica (v.gr., mortalidad), la decisión del promotor de interrumpir el estudio debe estar basada en argumentos científicos y estadísticamente válidos. En este sentido, en este tipo de estudios, la existencia de un Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) de

seguridad/eficacia es claramente necesaria a la hora de establecer dichas recomendaciones. El papel de los CIMD será evaluado posteriormente en el capítulo. Por otro lado, la participación de representantes de los pacientes en estos comités podría asegurar la defensa de sus intereses.

2.2. Problemas logísticos y de reclutamiento

La aparición de problemas logísticos y/o de reclutamiento durante el desarrollo de un ensayo no es infrecuente. Algunos estudios han investigado estos problemas, pero la mayoría de ellos se centran en ensayos con unas determinadas características, lo cual dificulta saber cómo de frecuente es esta complicación. Así, un estudio que analizó 114 ensayos clínicos financiados por el Medical Research Council y la Health Technology Assessment de Reino Unido encontró que menos de un tercio de ellos alcanzaba el tamaño muestral previsto,⁷ mientras que otro que valoraba 133 ensayos publicados en seis revistas de alto impacto señala que el 21% no logró reclutar el tamaño muestral previsto en el momento de la aleatorización, y el 48% no lo alcanzó en el momento de finalización del seguimiento.⁸ A veces estos problemas pueden solventarse prolongando el periodo de reclutamiento, ampliando el número de centros, modificando aspectos del protocolo como los criterios de inclusión/exclusión o la variable principal del estudio, pero en ocasiones obligan a la finalización prematura. Recientemente, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos

reveló datos sobre estudios activos entre los años 2000 y 2004: en un 36% de los de fase II y en un 62% de los de fase III no se alcanzaron las metas de reclutamiento que se habían fijado.⁹

Como es lógico, este tipo de situaciones deben estar previstas antes de iniciar el estudio para minimizar su impacto, ya que su solución durante el desarrollo del ensayo siempre resulta problemática. No es ético someter a los pacientes a un riesgo sin que se obtenga ningún beneficio para la sociedad en su conjunto. Por otro lado, debemos recordar que los fondos para la financiación pública de estudios son limitados y no deben ser gastados en proyectos de dudosa viabilidad. Posiblemente, cuando el ensayo clínico que tiene que enfrentarse a estos problemas es promovido por investigadores independientes, las soluciones se encuentran con mayor dificultad que si el estudio estuviera promovido una compañía farmacéutica. Esto se debe a que los investigadores independientes no suelen estar tan habituados a estas situaciones, ni disponer de tantos recursos como los que pueden tener las empresas farmacéuticas. En esta misma línea, debemos recordar que la obtención de la autorización para la realización de un ensayo es un proceso difícil y complejo, ya que requiere la autorización de los CEI y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En este sentido, el desarrollo de estructuras que apoyen a los investigadores del sistema nacional de salud para solventar estos aspectos es especialmente necesario. Así, la oficina de apoyo a la investigación clínica independiente que hace unos años se puso

en marcha en la AEMPS ha resultado ser bastante útil para los investigadores independientes.

En todo caso, debemos señalar que la publicación de este tipo de estudios que indican los problemas detectados y las causas que llevaron a la terminación prematura son importantes, ya que pueden evitar que otros investigadores vuelvan a caer en los mismos problemas y repliquen los errores.

2.3. *Demostración prematura de beneficio*

La publicación de ensayos clínicos finalizados prematuramente por haberse detectado beneficios relevantes en análisis intermedios no es un fenómeno infrecuente, y se ha incrementado en los últimos años. Una revisión sistemática realizada por Montori *et al.*³ encontró que en los años 90, un 0,5% de los ensayos publicados en revistas de alto impacto finalizaron por este motivo, mientras que en los primeros años de este siglo la proporción se incrementó al 1,2%. En los ensayos clínicos se cuida especialmente el salvaguardar metodológicamente la posible aparición de sesgos, pero también habría que tener presentes los motivos por los que se puede terminar el estudio de forma prematura. Entre ellos debería incluirse la plausibilidad del efecto del tratamiento, el tamaño muestral que se ha planeado, el número de análisis intermedios después de los cuales se podrá interrumpir el ensayo, y los métodos estadísticos utilizados para el seguimiento del ensayo y para ajustar las estimaciones del valor de la *p* y los intervalos de confianza. En una revisión

sistemática de ensayos clínicos con terminación prematura, Montori *et al.*³ observaron que en tan solo un 47% de los 143 ensayos revisados se especificaban los puntos que se consideraban críticos para tomar la decisión de finalizarlos prematuramente: no alcanzar el tamaño muestral previsto, el análisis intermedio después del cual se puede tomar la decisión de parar el estudio, y las reglas para terminar con el estudio de forma prematura. En tan solo ocho ensayos, además de los puntos críticos mencionados, se añadía otro considerado importante, como es el ajuste estadístico en caso de que se llevase a cabo un análisis intermedio o una terminación prematura.

Existen dos razones que justifican la terminación prematura de un ensayo cuando en el análisis intermedio se encuentra un beneficio sustancial de una de las intervenciones en estudio. La primera es que no sería ético seguir asignando aleatoriamente pacientes si tenemos la convicción de que uno de los tratamientos es más eficaz que el otro. La segunda, que no tiene sentido seguir consumiendo recursos si se ha alcanzado cierto grado de certeza sobre la respuesta. No obstante, y frente a estas causas, existen otros factores que no son razonables pero que pueden orientar la decisión hacia la finalización temprana. Los ensayos clínicos terminados prematuramente por razones de eficacia tienden a publicarse en revistas de alto impacto,³ por lo que tienen una gran difusión. Esto produce que los agentes implicados en la decisión puedan tener cierto sesgo en el momento de tomar una determinación. En estudios promovidos por la industria farmacéutica, este tipo de publicación supone la rá-

pida diseminación de un resultado favorable de su producto, lo que llevará a una más rápida aceptación como estrategia terapéutica de primera línea por parte de la comunidad científica y a la incorporación de los resultados en guías de práctica clínica y/o protocolos de utilización. Lógicamente, esto se transforma en un incremento de la cuota de mercado y de los beneficios de la empresa. Esta situación también puede generar una serie de incertidumbres a los médicos relacionados con el estudio. Publicar en este tipo de revistas conlleva un alto prestigio y en ocasiones atrae el interés de los medios de comunicación, lo que puede otorgarles un reconocimiento público de su actividad. Por otro lado, puede servir para desarrollar su carrera profesional y facilitar la obtención de financiación pública o privada de nuevos estudios.

El principal problema de la terminación temprana es que se den por buenos unos resultados que no son correctos. Es decir, reduce la validez científica del estudio e incrementa la posibilidad de obtener resultados equivocados y magnificar las diferencias entre los tratamientos. Además, la rápida difusión de los resultados puede modificar la práctica clínica y hace persistir en el tiempo estrategias terapéuticas que no son realmente las mejores.

Existen numerosos ejemplos de ensayos clínicos terminados tempranamente para los que, posteriormente, se demostró lo erróneo de sus resultados y conclusiones. Un buen ejemplo de la obtención de resultados con grandes expectativas asociados a la finalización prematura de un estudio lo constituye el ensayo que evaluó el uso de la proteína C re-

combinante (drotrecogina alfa activada, Xigris®) en pacientes con sepsis grave con fallo multiorgánico. El estudio original (PROWESS), publicado en 2001, se finalizó prematuramente tras el segundo análisis intermedio que mostraba una diferencia aparente en mortalidad.¹⁰ Hasta dicho momento se había asignado aleatoriamente a 1690 pacientes (850 con drotrecogina alfa y 840 con placebo), y a los 28 días de tratamiento, la tasa de mortalidad global fue del 24,7% para el grupo tratado con Xigris® y del 30,8% para el grupo tratado con placebo ($p=0,005$). El medicamento fue autorizado en la Unión Europea el 22 de agosto de 2002. En 2004, la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, una iniciativa mundial para mejorar el manejo de pacientes con sepsis, recomendaba el uso de drotrecogina alfa como parte del tratamiento de la sepsis.¹¹ Un año más tarde se advirtió sobre el riesgo de sangrado asociado a drotrecogina alfa y se plantearon dudas acerca de la reducción en la mortalidad en el ensayo inicial.¹² Sin embargo, la drotrecogina alfa continuaba recomendándose en diversas publicaciones.¹³ Finalmente, un nuevo ensayo confirmatorio (PROWESS-SHOCK trial) mostró ausencia de beneficio en la supervivencia.¹⁴ En este estudio, que incluyó 1.697 pacientes, la mortalidad a los 28 días fue similar con drotrecogina alfa y con placebo (26,4% vs. 24,2%; RR 1,09; IC 95%: 0,92 a 1,28; $p=0,31$), con resultados similares a los 90 días y en los diversos subgrupos analizados. El titular de la autorización de comercialización anunció la retirada del mercado de Xigris® en 2011. Este caso ilustra las consecuencias de la interrupción prematura de un estu-

dio, incluyendo cambios y recomendaciones de su uso a nivel mundial.

Un típico ejemplo de estudio que, aunque podría haber sido terminado precozmente, se continuó hasta el final es el estudio OPTIMIST.¹⁵ En el análisis intermedio planteado en el protocolo se halló que tifacogin parecía proporcionar un beneficio clínico estadísticamente significativo en la supervivencia comparado con placebo (29,1% vs. 38,9%, $p=0,006$). No obstante, la diferencia en la supervivencia no era lo suficientemente grande como para activar las reglas predefinidas para finalizar prematuramente el ensayo. Al finalizar el periodo preestablecido del estudio, esas diferencias estadística y clínicamente significativas se desvanecieron (34,2% vs. 33,9%, $p=0,88$). Así pues, la mejor manera de explicar esos resultados positivos observados en el análisis intermedio es el azar. En otras palabras, el efecto que fue detectado en el grupo del tifacogin era lo que se denomina un pico aleatorio (*random high*), y al finalizar el estudio el efecto detectado fue inexistente por lo que se denomina regresión a la media.

En el ejemplo anterior las diferencias en la supervivencia no se consideraron lo suficientemente grandes como para interrumpir el estudio, pero hay otros ejemplos en la literatura en los que se hallaron diferencias lo suficientemente importantes y que cumplían con los criterios predefinidos en el protocolo para interrumpir el ensayo y, aún así, se decidió continuar. En el estudio denominado MRC AML12¹⁶ para la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico de alto riesgo, se llevaron a cabo

dos análisis intermedios y en los dos se encontró un efecto muy beneficioso en el régimen de administración de quimioterapia de cinco ciclos con respecto al de cuatro ciclos —*Odds ratio* del 53% (IC 95%, 23% - 71%; $p=0,003$) en el primer análisis y del 45% (IC 95%, 20% - 62%; $p=0,0002$) en el segundo análisis—. Encontrando estos resultados «demasiado» favorables, el CIMD recomendó continuar con el ensayo clínico que al final demostró una tendencia a favor de la administración en cuatro ciclos. Así pues, la finalización del ensayo antes de lo previsto podría haber llevado a administrar el tratamiento en cinco ciclos, incrementando así la posibilidad de toxicidad sin producir ningún beneficio adicional.

Para tratar de valorar si los ensayos finalizados prematuramente por beneficio sobrestimaban el efecto de la variable principal, se llevó a cabo un meta-análisis¹⁷ que comparó el efecto del tratamiento en ensayos controlados con asignación aleatoria con terminación prematura, con un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria que evaluaban el mismo objetivo pero que se habían concluido. Además, también se evaluaron ciertos factores asociados que podrían sobrestimar el efecto. En el análisis se incluyeron 91 ensayos con terminación prematura que respondían a 63 cuestiones diferentes, y 424 ensayos clínicos apareados sin terminación prematura. La razón combinada del riesgo relativo de los estudios con terminación prematura frente a los ensayos apareados sin terminación prematura fue de 0,71 (IC 95% 0.65 - 0.77), es decir, una reducción relativa del riesgo del 29%. Esta

diferencia era independiente de la presencia de reglas estadísticas predefinidas de terminación prematura y de la calidad del ensayo, valorada por tener métodos adecuados de aleatorización y mantenimiento del enmascaramiento. Sí se observó una relación cuando el ensayo clínico se finalizaba prematuramente con un número de eventos por debajo de 500. Así pues, las diferencias halladas implican que sí, por ejemplo, el riesgo relativo de los estudios no terminados prematuramente es de 1, es decir, no existe evidencia de beneficio, esto significaría que en promedio los ensayos terminados prematuramente tendrían un beneficio del 29% al valorar esa misma pregunta.

Por último, la inclusión de ensayos clínicos con terminación prematura en revisiones sistemáticas o meta-análisis sin identificarlos de manera adecuada, puede conducir a una sobrestimación del efecto que podría influir en los clínicos o en las personas que confeccionan las guías de práctica clínica. Así, en un estudio llevado a cabo en 2007, se observó que de 96 revisiones sistemáticas analizadas, el 71% no describía de manera adecuada que alguno de los ensayos incluidos en esas revisiones se había terminado de manera prematura al observar beneficio.¹⁸ Es más, en el caso de 72 revisiones sistemáticas con meta-análisis, en un 74% tampoco se mencionó la terminación prematura de algunos ensayos clínicos.¹⁸

En los ejemplos mencionados previamente podemos observar que, en la valoración del efecto en los estudios con una terminación prematura, pueden aparecer determinados sesgos, ya que las fluctuaciones debidas al azar son

mayores cuanto más tempranamente se realice el análisis intermedio durante el desarrollo del estudio. Por otra parte, ciertos modelos estadísticos han puesto de manifiesto que los estudios con una terminación prematura sobrestiman sistemáticamente el efecto,¹⁹ y ciertos datos empíricos demuestran que los ensayos clínicos que terminan de forma prematura muestran unos efectos tan beneficiosos que son en gran medida inverosímiles.³ En este sentido, como el efecto que se hubiese obtenido de haber concluido el ensayo como estaba previsto no se conoce, no se puede saber si el efecto observado está sesgado o no. Así pues, que el ensayo se termine de manera prematura tampoco es una prueba de que el efecto observado esté equivocado.

Finalmente, también se puede decidir terminar prematuramente un estudio por demostración de beneficio en ensayos similares. Un ejemplo de esta situación ocurrió en un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular en los que se valoraba el beneficio del tratamiento con warfarina. En este caso, el Comité Ejecutivo del ensayo decidió la interrupción del ensayo sin analizar los datos ya que durante su desarrollo se publicaron los beneficios de la warfarina en otros dos ensayos clínicos previos.²⁰

2.4. Finalización prematura por falta de beneficio (futilidad)

Un motivo de terminación prematura se produce cuando, en un análisis intermedio de un ensayo clínico de superioridad, la diferencia entre los tratamientos es tan exigua que la probabilidad de en-

contrar diferencias con el tamaño muestral previsto es muy baja. Un ejemplo de esto lo constituye un ensayo en el que se comparaba un tratamiento ultracorto de zidovudina asociada a nevirapina frente a nevirapina en monoterapia en la transmisión del HIV en neonatos.²¹ El objetivo de un análisis intermedio para descartar futilidad es ahorrar la exposición innecesaria a un nuevo fármaco o régimen terapéutico potencialmente ineficaz, particularmente si tiene efectos adversos importantes, a la vez que supone una medida eficiente para el promotor, en el sentido en el que se interrumpe un ensayo con muy poca probabilidad de demostrar diferencias relevantes entre tratamientos.²²

2.5. Finalización prematura por evidencia de daño

Otra de las causas de finalización prematura de un ensayo clínico es que se evidencie una tasa inaceptable de efectos adversos en uno de sus grupos. Un ejemplo lo proporciona la finalización de un ensayo que evaluaba el efecto de la hidrocortisona sobre la supervivencia en la prevención de la displasia broncopulmonar en recién nacidos de alto riesgo. El ensayo se finalizó porque el grupo de hidrocortisona presentó una mayor incidencia de perforación gastrointestinal.²³ La toma de la decisión no planteó muchas dudas ya que el efecto adverso había sido observado en un estudio previo, el cual también había terminado de forma prematura por este motivo,²⁴ y también se había identificado como factor de riesgo la utilización concomitante de corticosteroides jun-

to con antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la broncodisplasia pulmonar.

La decisión de finalizar el ensayo por un exceso de mortalidad es más compleja cuando no hay una razón biológica plausible que justifique este incremento, y cuando no hay datos externos al ensayo que apoyen esta decisión. Por ejemplo, el estudio ACCORD, que comparaba el efecto de control intensivo de la glucemia frente al tratamiento estándar, es un caso controvertido. Se terminó prematuramente porque en la rama de tratamiento intensivo la mortalidad era mayor (257 frente a 203 muertes; $p=0,01$).²⁵ No obstante, no existía una justificación biológica clara para ese exceso de mortalidad. Posteriormente, un meta-análisis,²⁶ que incluía el ACCORD y otros ensayos clínicos similares, no encontró exceso de mortalidad en el tratamiento intensivo, lo que añadió peso a la hipótesis de que el exceso de mortalidad en el ACCORD pudo ser debido al azar.

Cuando existe alguna explicación biológica que justifique el exceso de mortalidad la decisión suele ser más sencilla. Así, en el ILLUMINATE, ensayo que evaluaba el efecto de torcetrapib frente a placebo,²⁷ el CIMD del estudio que evaluaba su seguridad recomendó finalizarlo prematuramente porque había una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento activo (82 vs. 51 muertes; $p=0,007$). Este incremento excedía el error alfa predefinido ($p=0,01$), pero además se detectó un exceso de eventos cardiovasculares en el grupo de torcetrapib, que podían justificar ese aumento de mortalidad. Es decir, el in-

cremento de la mortalidad no era por causas heterogéneas.

Por otro lado, cuando además de los datos del ensayo existe información suplementaria externa que apoya y da coherencia al aumento de la mortalidad en el tipo de población incluida en él, la decisión de terminación prematura es todavía más sólida y menos cuestionable. La relativamente reciente finalización del estudio PALLAS²⁸ puede ser un ejemplo de esta situación. El estudio comparaba dronedarona frente a placebo en pacientes con fibrilación auricular permanente y factores de riesgo adicionales ($\approx 69\%$ presentaban insuficiencia cardíaca), detectándose en un análisis intermedio un incremento de la mortalidad en el grupo del fármaco activo (25 frente a 12; $p=0,03$), acompañado de un aumento consistente en el riesgo de otros eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca e ictus). Los datos de mortalidad fueron consistentes con los de un ensayo previo de dronedarona, también terminado prematuramente, en pacientes con insuficiencia cardíaca,²⁹ aunque dicha tendencia no se observaba en otros estudios que incluían a pacientes con otros tipos de fibrilación auricular (persistente, paroxística), o sin insuficiencia cardíaca.³⁰ Tras la finalización prematura del estudio PALLAS, las medidas reguladoras incluyeron su restricción a tratamiento de segunda línea en pacientes estables con fibrilación auricular paroxística o persistente, e inclusión de contraindicaciones en fibrilación auricular permanente e historia de insuficiencia cardíaca.³⁰

Otro aspecto a considerar en la decisión de terminación prematura por

motivos de seguridad es el nivel de *aceptación* por la comunidad científica del tratamiento sobre el que *recaen* las malas noticias. Con frecuencia, a los profesionales sanitarios les resulta bastante difícil aceptar que un tratamiento que utilizan desde hace mucho tiempo no es bueno, y por este motivo, el nivel de certeza que se pide para la finalización prematura es muy alto. Esta situación se dio en el estudio CRASH.³¹ En él se evaluaba el efecto de los corticosteroides en pacientes con traumatismo craneo-encefálico. Los corticoides eran un tratamiento ampliamente aceptado en esta situación clínica, sin embargo, los resultados de CRASH indicaban un incremento de la mortalidad. A pesar de este incremento, la decisión de finalización del ensayo solo se tomó cuando la convicción de que los corticoides incrementaban la mortalidad era muy consistente (902 frente a 716; $p=0,0014$).

Otra situación en la que se tuvieron en cuenta los resultados con el tratamiento estándar fue la que motivó la finalización prematura del estudio FEAST en niños africanos.³² En este caso se comparaban, para el tratamiento del *shock* o baja perfusión, los expansores de plasma en bolo (albúmina o solución salina) utilizados de manera rutinaria en países desarrollados frente al tratamiento estándar en países africanos que consiste en la administración de forma continua de solución salina. Como se pensaba que la utilización de bolos de expansores solamente podría ser beneficiosa, en el CIMD solo se establecieron reglas de finalización del ensayo en caso de que hubiese un beneficio, y no en caso de que se produ-

jese un daño. Así pues, aunque la única base para terminar el estudio era la del beneficio de los nuevos tratamientos en bolo, el ensayo tuvo que ser finalizado prematuramente porque con los datos disponibles era imposible que los dos grupos de administración en bolo fuesen superiores al tratamiento habitual y no porque el tratamiento estándar fuese superior. Además, a esto se le unió un aumento significativo de la mortalidad en los tratamientos en bolo, de tal manera que continuar con el estudio solo podría resultar en un perjuicio para los niños que recibieran ese tratamiento.

A veces, un ensayo clínico puede interrumpirse debido a la identificación de un problema de seguridad en otros ensayos clínicos y/o la revisión sistemática de estos. Por ejemplo, en el caso del estudio en pacientes con cáncer de próstata a los que se les administraba celecoxib, se decidió su interrupción prematura debido a la información sobre los riesgos cardiovasculares del fármaco obtenido de la revisión de los estudios que había en marcha.³³

Las anteriores situaciones ilustran la tensión que existe entre la protección de los pacientes en un ensayo y la protección colectiva de los futuros pacientes, por lo que se deben obtener pruebas suficientemente robustas para tomar decisiones con el mayor conocimiento de causa posible.

3. ASPECTOS ESTADÍSTICOS: ANÁLISIS INTERMEDIOS Y GUÍAS PARA LA FINALIZACIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO

Los análisis intermedios se establecen para comparar los grupos de trata-

miento con respecto a eficacia o seguridad durante el transcurso del ensayo clínico con el objetivo de decidir si se interrumpe el ensayo clínico. Dichos análisis deben preestablecerse en el protocolo, ya que pueden afectar a la integridad del estudio y la interpretación de los datos. Normalmente, se acompañan de la utilización de un diseño secuencial en el cual se establecen guías y criterios estadísticos de terminación prematura del ensayo por superioridad clara del tratamiento experimental (por beneficio), por imposibilidad de demostrar una diferencia relevante entre tratamientos (por futilidad) o por encontrarse diferencias inaceptables en efectos adversos (por daño). Generalmente se requiere una significación estadística muy alta (análisis más conservador) para considerar la interrupción por beneficio en comparación con los límites para considerar la finalización prematura por daño, particularmente cuando se trata de medicamentos no autorizados. La ejecución de un análisis intermedio debe ser un proceso completamente confidencial, dado que se manejan datos y resultados no enmascarados. Los investigadores y el promotor deben permanecer al margen, dado que el conocimiento de los resultados intermedios puede llevarles a reclutar pacientes de unas determinadas características o a introducir sesgos en las comparaciones de los tratamientos.³⁴

Cuando se realizan varios análisis intermedios y se emplea el mismo nivel de significación en cada uno de ellos, la probabilidad de que alguna vez el análisis produzca resultados significativos solo por azar será mayor que el nivel de signi-

ficación que había sido seleccionado, es decir, aumenta la probabilidad de cometer un error de tipo I o error alfa. Existen varias estrategias o guías prospectivas que se utilizan para establecer criterios de «interrupción positiva» (finalización prematura por beneficio). Los métodos más frecuentemente utilizados son el límite de O'Brien-Fleming³⁵ y de Peto-Haybittle,³⁶ y las funciones de gasto de alfa de Lan-DeMets.³⁷ Los dos primeros fijan un límite estadístico para terminar con el ensayo clínico en cuanto a la variable principal se refiere. En el caso de O'Brien-Fleming lo que se propone es emplear valores de alfa variables en cada análisis intermedio, de manera que en los primeros análisis, cuando hay pocos pacientes, sea difícil rechazar la hipótesis nula y en los análisis sucesivos sea más fácil. El método de Peto-Haybittle simplemente requiere un valor de $p < 0,001$ en cada análisis intermedio para terminar el ensayo de manera prematura. El método de Lan-DeMets permite a los investigadores decidir cuánto quieren gastar en el error de tipo I durante el desarrollo del estudio. Este método conlleva que al finalizar el ensayo clínico el total del error de tipo I tiene que ser el que se había especificado como valor de alfa en el protocolo. Así pues, en el protocolo se pueden incluir umbrales de p rigurosos (0,001) que, si se alcanzan tras realizar un análisis intermedio, podrían producir la interrupción del ensayo. Pero lo que ocurre con este procedimiento es que, si el análisis intermedio se lleva a cabo cuando ha acontecido un número de eventos pequeño, el efecto hallado casi con certeza estará sobrestimado. Para comprender esta sobrestimación Bassler

et al. lo ilustran con el siguiente ejemplo (figura 1).³⁸ Imaginemos 1.000 ensayos clínicos de un tamaño idéntico que investigan la misma cuestión en los que las variaciones de los resultados entre los distintos estudios dependen solo del azar. Los ensayos terminados prematuramente se encuentran en el extremo superior de la distribución aleatoria de los resultados, y tal y como se ha mencionado anteriormente, la sobrestimación de este tipo de estudios se debe fundamentalmente a un error aleatorio. Si dichos ensayos clínicos continuasen hasta alcanzar el tamaño muestral previsto, debido a lo que Pocock ha denominado «regresión a la verdad», aún producirían una sobrestimación del efecto, pero sería de

menor tamaño que la que aparecería si el ensayo hubiese terminado de manera anticipada. Así pues, como puede verse en la figura 1, las diferencias debidas al azar son mayores al inicio del estudio cuando el tamaño muestral es pequeño. Por lo tanto, los ensayos que se detienen de manera prematura, debido a criterios de terminación extremos establecidos muy por encima de lo que realmente se espera, a menudo tienden a estimar el efecto muy por encima de lo que sería real. Es más, cuanto menor es el tamaño de la muestra y, en particular, el número de eventos, mayor necesita ser el efecto observado para cumplir las reglas de interrupción prematura, y en consecuencia, es más probable que sea mayor la

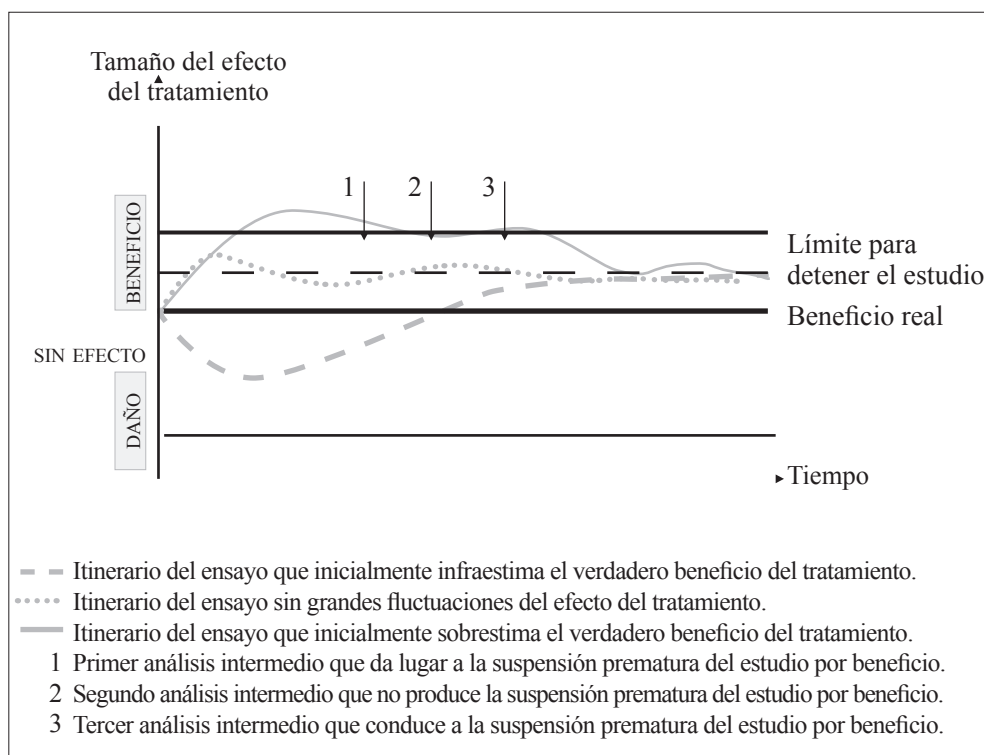


Figura 1. Sobrestimación del efecto con la terminación prematura de los ensayos clínicos³⁸

sobrestimación del efecto. Por lo tanto, lo que se debe exigir es un número suficiente de eventos antes de que se lleve a cabo algún análisis intermedio. Y aquí surge otra pregunta: ¿cuántos eventos serían necesarios para evitar la sobrestimación del efecto? Mueller *et al.*³⁹ sugieren que se podrían minimizar los resultados seriamente engañosos con unos 200-400 eventos antes de aplicar las reglas de interrupción prematura y con un valor de $p < 0,001$, además de continuar la inclusión y seguimiento de los participantes durante otro periodo de tiempo para estar seguro de que la tendencia se mantiene.

También se utilizan procedimientos estadísticos para establecer criterios de «interrupción negativa» (por falta de beneficio o futilidad). La finalización prematura de un ensayo por falta de beneficio se ha discutido desde los años 80 y cada vez hay más estudios que incorporan el análisis de futilidad en sus protocolos. Los dos métodos principales para evaluar la futilidad son los del poder condicional y función de gasto del error tipo II.^{40,41} El ensayo clínico se interrumpiría prematuramente cuando, dados los resultados obtenidos, la probabilidad de obtener un valor de $p < 0,05$ al final del estudio fuese muy baja. El intervalo de confianza de la diferencia entre intervenciones en el análisis intermedio debería excluir la diferencia mínima clínicamente relevante, con el objeto de no descartar un fármaco que pudiera ser eficaz de manera relevante frente al tratamiento estándar si se utilizase un tamaño muestral adecuado.

Aunque los métodos estadísticos son a menudo herramientas útiles, la recomendación final de finalizar prematu-

ramente el ensayo clínico dependerá de la evaluación del CIMD, tras valorar la totalidad de las pruebas disponibles, correspondiendo la decisión final al promotor.

4. EL PAPEL DEL COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS

Teniendo en cuenta que, en la mayoría de las ocasiones, en los ensayos clínicos el seguimiento se realiza a largo plazo, se plantea la necesidad de contar con un grupo de expertos independientes que velen por la seguridad de los participantes y porque el ensayo continúe el tiempo suficiente para poder responder a los objetivos planteados. Esta es la misión principal de los denominados CIMD. La necesidad de estos Comités y sus responsabilidades se encuentran recogidas en una guía de la Agencia Europa de Medicamentos.⁴² Respecto a la necesidad de contar con un CIMD, hay que valorar aspectos tales como la indicación del medicamento, el objetivo del ensayo clínico y la duración del mismo, así como la población a incluir. En el caso de enfermedades de alta mortalidad, la existencia de dichos Comités esta indicada por razones éticas. Conviene mencionar que, en el caso de poblaciones pediátricas, estos Comités pueden ser necesarios ya que los niños no son capaces de expresarse como lo podría hacer cualquier adulto para detectar una posible situación de riesgo. El mismo caso se produciría en poblaciones con enfermedades mentales.⁴² También se pueden considerar necesarios cuando es conocido, o se sospecha

con una alta probabilidad, que el tratamiento tenga un alto potencial de causar algún daño al sujeto, aunque se haya mostrado más eficaz que otros tratamientos disponibles. Por último, otra situación tiene lugar cuando en el diseño del estudio se considera la necesidad de realizar un análisis intermedio (por seguridad o eficacia) que podría dar lugar a la terminación prematura del estudio, o en estudios con diseños más complejos en los que se plantea la modificación de los mismos en función del análisis de los datos. En estos casos, la utilización de estos Comités da mayor credibilidad al proceso. No obstante, conviene precisar que la modificación del diseño del estudio tras un análisis intermedio de los datos disponibles hasta un momento determinado se considera algo excepcional y que suele requerir la aceptación de manera anticipada de las autoridades reguladoras.

La responsabilidad principal de los CIMD (tabla 2) es realizar recomenda-

ciones sobre como llevar a cabo el estudio (continuar, modificar o interrumpirlo). Para llevar a cabo estas tareas en algunas ocasiones los CIMD necesitan acceso de manera no enmascarada a los datos de eficacia, para realizar una valoración de la relación beneficio/riesgo del tratamiento en investigación. Posteriormente, y teniendo en cuenta los criterios que han sido preespecificados en el manual de procedimiento del CIMD y en el protocolo, se podría llegar a la terminación prematura del ensayo clínico. Los CIMD también pueden utilizar datos provenientes de otros ensayos para realizar sus recomendaciones, sin embargo, esto debería realizarse bajo circunstancias excepcionales.

Hay que hacer dos consideraciones importantes con respecto a los procedimientos de trabajo de los CIMD. La primera es que no se pueden dar a conocer los resultados de los análisis intermedios realizados,⁴² para de esa manera mantener la integridad del estudio, evi-

Tabla 2. Responsabilidades del Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD)⁴¹

1. Cumplimiento del protocolo.
2. Monitorización de la seguridad del estudio.
3. Valoración de la relación beneficio/riesgo.
4. Valoración de la ausencia de beneficio (futilidad) del tratamiento.
5. Cumplimiento de las reglas predefinidas para la terminación prematura del estudio.
6. Aplicación de métodos estadísticos adecuados para disminuir la posibilidad del error de tipo I.
7. Valoración con cautela de la relevancia de los resultados de otros ensayos clínicos de la misma área y evaluados por otros Comités.
8. Recomendación sobre continuar, modificar o interrumpir el estudio.
9. Asegurar la integridad y credibilidad del ensayo en marcha.

tando posibles sesgos. En este sentido, en mayo de 2007 se publicó un meta-análisis de ensayos clínicos con asignación aleatoria que indicaba un aumento del riesgo cardiovascular entre los pacientes diabéticos en tratamiento con rosiglitazona comparado con pacientes que no lo estaban tomando.⁴³ A continuación, GlaxoSmithKline se dirigió al CIMD de un estudio que tenía en marcha, en el que se evaluaban regímenes terapéuticos con y sin rosiglitazona para la diabetes, y se llevó a cabo un análisis intermedio.⁴⁴ Los resultados de este análisis intermedio concluían que los datos eran insuficientes para demostrar si existía o no un riesgo cardiovascular con la administración de rosiglitazona, debido a la baja potencia estadística para poder detectar diferencias al haber realizado el análisis antes de lo que se tenía planeado. Se ha criticado que se publicasen los resultados del análisis intermedio con los datos proporcionados por el Comité de Seguridad,⁴⁵ ya que si se consideraba que no existía ningún tipo de riesgo, el ensayo debería haber continuado sin ningún tipo de perturbación para no alterar la integridad del estudio.

El segundo es que, si se toma la decisión de interrumpir el ensayo de manera prematura, se puede estar incrementando el error de tipo I, es decir, el pensar que hay diferencias entre los tratamientos cuando en realidad no las hay. Por lo tanto, en los procedimientos de trabajo de los CIMD y en los protocolos debe quedar precisado cómo se tiene planeado evitar este tipo de error.

A pesar de la existencia de los CIMD, hay que tener en cuenta que tan-

to el promotor como los investigadores son los responsables últimos de que el ensayo clínico se lleve a cabo de una manera apropiada, pero siempre teniendo en cuenta que la terminación temprana debe centrarse en razones relacionadas con la eficacia y la seguridad de las intervenciones del estudio.

5. IMPLICACIONES OPERATIVAS

Desde un punto de vista operativo, los protocolos de los ensayos clínicos deberían incluir una sección que detallase los procedimientos aplicables en previsión de que el estudio sea interrumpido prematuramente. Los puntos a describir en este apartado deberían incluir:⁴⁶ a) procedimientos para comunicarse con los sujetos del estudio y establecer visitas de fin del estudio; b) procedimientos para comunicarlo rápidamente a los CEI; c) plan para derivar a los pacientes a otros tratamientos alternativos en caso de falta de eficacia o daño; d) preparación de un formulario de consentimiento informado para inclusión en una fase de extensión abierta (no enmascarada) a largo plazo, con el objetivo de minimizar el lapso de tiempo para derivar al paciente a recibir una terapia eficaz; e) procedimientos para recoger de manera rápida los datos pendientes, visitas pendientes y datos fuente para adjudicación de eventos; f) procedimientos para agilizar la evaluación de las adjudicaciones de eventos pendientes, manteniendo los estándares de calidad en la adjudicación; g) plan de confidencialidad que permita facilitar la información necesaria para tratar a los pacientes adecuadamente sin poner en peligro la integridad

del estudio, la presentación o publicación de los resultados.

6. IMPLICACIONES REGULADORAS

De acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica,⁴⁷ si un ensayo finaliza prematuramente, el promotor deberá informar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades reguladoras, tanto de la finalización como de las razones que la motivaron. Además, «el promotor o el investigador/institución deberán informar rápidamente al CEI y facilitarle la justificación de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos legales pertinentes».⁴⁷ Cuando se finaliza prematuramente un ensayo clínico, el promotor deberá asegurarse de que los informes del mismo se preparan y se facilitan a las agencias reguladoras. Tal y como se especifica en la legislación vigente,⁴⁸ en la solicitud de registro de un nuevo medicamento debe incluirse «toda la información pertinente para la evaluación del medicamento correspondiente, tanto si resulta favorable como desfavorable al producto. En concreto, deberán ofrecerse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos clínicos farmacotoxicológicos o clínicos incompletos o abandonados relativos al medicamento y/o ensayos completos relacionados con indicaciones terapéuticas no cubiertas por la solicitud».

La evaluación de los datos por parte de las autoridades reguladoras, particularmente si el motivo ha sido debido a problemas de seguridad, debe realizarse con prontitud y tomando en consideración la totalidad de las pruebas disponi-

bles, tanto en el ensayo en cuestión como en el resto de ensayos clínicos que puedan aportar pruebas directas o indirectas sobre el problema detectado, pudiendo ser necesario adoptar medidas cautelares previas a tomar una decisión final sobre el medicamento. Cuando se sospeche un efecto de clase, la revisión del problema identificado en un ensayo puede tener que realizarse en conjunto para todos los fármacos del mismo grupo terapéutico. En caso de medicamentos autorizados, las medidas reguladoras pueden incluir: modificación de las indicaciones, inclusión de nuevas precauciones o contraindicaciones, paso a prescripción médica restringida (v.gr., uso hospitalario, diagnóstico hospitalario, especial control médico), o incluso suspensión o revocación de la autorización de comercialización.⁴⁸

7. CONCLUSIONES

Como hemos visto a lo largo del capítulo, cada vez es más frecuente la terminación prematura de los ensayos clínicos fundamentalmente debido a un supuesto beneficio. Tanto los investigadores, como los pacientes o las organizaciones de pacientes, los CEI y los promotores de los estudios pueden tener diferentes puntos de vista, pero al final, pueden existir factores que favorezcan la toma de decisión de interrumpir anticipadamente un ensayo clínico. Como ejemplos se han mencionado el gran impacto que tiene en publicidad o en las publicaciones en las revistas científicas, sin menospreciar el ahorro que puede suponer la terminación prematura de un ensayo, o el estar tratando a pacientes con un tratamiento que parece no ser el mejor. Como consecuen-

cia, se puede producir una sobrestimación del efecto que haga una valoración del balance riesgo/beneficio inadecuada, e incluso llevar a implementar en la práctica clínica un tratamiento insuficientemente contrastado. Así pues, tanto los promotores como los CIMD tienen que tomar la difícil decisión de equilibrar sus obligaciones éticas con los sujetos que están participando en el ensayo (ofrecer el tratamiento activo a los pacientes que están en el grupo de placebo) con sus obligaciones para los futuros pacientes, mediante la obtención de datos precisos y exactos. Ciertos estudios de simulación estadística¹⁹ han observado que los ensayos clínicos pueden sobrestimar la magnitud del efecto del tratamiento dependiendo del momento en que se decide interrumpirlo (es decir, en función del número de sujetos incluidos con respecto al planeado o el número de eventos esperado).

Los criterios para interrumpir prematuramente un ensayo clínico deben ser muy exigentes tanto en términos de error alfa asumido como de magnitud del efecto. Esta situación solo suele

encontrarse con un número de eventos acumulados superior a 200. Por otra parte, también debe ser tenido en cuenta que tanto el ajuste como la precisión de la estimación (o el valor de p) —basados en el número de análisis intermedios de los datos (utilizando métodos conocidos como funciones de gasto de alfa)— pueden proporcionar una comprensión del verdadero efecto del tratamiento en los ensayos clínicos que terminan de forma prematura. Por último, aunque no menos importante, la terminación prematura de ensayos confirmatorios de eficacia (fase III) para registro limita la información sobre sus efectos adversos

En conclusión, hay que ser consciente de los sesgos que puede implicar el interrumpir un ensayo clínico de forma prematura. En los protocolos se tienen que prever medidas que minimicen esta posibilidad y considerar el daño potencial que se puede hacer a los futuros pacientes con la decisión de terminar un ensayo de forma precipitada.

REFERENCIAS

1. Von Elm E, Rollin A, Blume A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138: 197-203.
2. Blumle A, Antes G, Schumacher M, Just H, von Elm E. Clinical research projects at a German medical faculty: follow-up from ethical approval to publication and citation by others. *J Med Ethics*. 2008; 34: e20.
3. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005; 294: 2203-9.
4. Hedenmalm K, Johansson A, Bäckman K, Öhagen P. Prematurely ended phase III trial in Sweden during the years 2002-2008. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 869-75.
5. Kasenda B, von Elm EB, You J, et al. Learning from failure – rationale and design for a study about discontinuation of randomized trials (DISCO study). *BMC Med Res Methodol*. 2012; 12: 131.
6. Lièvre M, Ménard J, Bruckert E, et al. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility. *BMJ*. 2001; 322: 603-6.
7. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006; 7: 9.
8. Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. *Trials*. 2009; 10: 52.
9. Cheng SK, Dietrich MS, Dils M. A sense of urgency: evaluating the link between clinical trial development time and the accrual performance of cancer therapy evaluation program (NCI-CTEP) sponsored studies. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 5557-63.
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 699-709.
11. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 858-73.
12. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1332-41.
13. Sepsis treatment in the emergency department: an evidence-based review. *Medscape Emergency Medicine*. 2009. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/587247>. Consultado el 6 de junio de 2013.
14. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2055-64.
15. Abraham E, Konrad R, Opal S, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in severe sepsis. A Random-

- ized controlled trial JAMA. 2003; 29: 238-47.
16. Wheatley K, Clayton D. Be skeptical about unexpected large apparent treatment effect: the case of an MRC AML 12 randomization. *Control Clin Trials*. 2003; 24: 66-70.
 17. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010; 303: 1180-7.
 18. Bassler D, Ferreira-Gonzalez I, Briel M, et al. Systematic reviewers neglect bias that results from trials stopped early for benefit. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60: 869-73.
 19. Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. *Control Clin Trials*. 1989; 10(Suppl 4): 209S-21S.
 20. Laupacis A, Connolly SJ, Gent M, et al. How should results from completed studies influence ongoing clinical trials? The CAFA Study experience. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 818-22.
 21. Thistle P, Spitzer RF, Glazier RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of combined nevirapine and zidovudine compared with nevirapine alone in the prevention of perinatal transmission of HIV in Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 111-9.
 22. Jitlal M, Khan I, Lee SM, Hackshaw A. Stopping clinical trials early for futility: retrospective analysis of several randomised clinical studies. *Br J Cancer*. 2012; 107: 910-7.
 23. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infant. *J Pediatr*. 2005; 146: 632-7.
 24. Watterberg K, PROPHET Study group. Prophylaxis of early adrenal insufficiency (AI) to prevent BPD: multicenter trial. *Pediatr Res*. 2004; 55: 465A.
 25. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2008; 358: 2545-59.
 26. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373: 1765-72.
 27. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Eng J Med*. 2007; 357: 2109-22.
 28. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011; 365: 2268-76.
 29. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2678-87.
 30. Multaq. Ficha Técnica Autorizada. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>. Consultado el 10 de junio de 2013.
 31. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous cortico-

- steroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1321-8.
32. Todd J, Heyderman RS, Musoke P, et al. When enough is enough: how the decision was made to stop the FEAST trial: data and safety monitoring in an African trial of fluid expansion as supportive therapy (FEAST) for critically ill children. *Trials*. 2013; 14: 85.
33. Smith MR, Manola J, Kaufman DS. Celecoxib versus placebo for men with prostate cancer and a rising serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2723-8.
34. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf. Consultado el 10 de junio de 2013.
35. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979; 35: 549-56.
36. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976; 34: 585-612.
37. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrics*. 1983; 70: 659-63.
38. Bassler D, Montori VM, Briel M, et al. Reflections on meta-analyses involving trials stopping early for benefit: Is there a problem and if so, what is it? *Stat Methods Med Res*. 2013; 22: 159-68.
39. Mueller PS, Montori VM, Bassler D, et al. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 878-81.
40. Snapinn S, Chen MG, Jiang Q, Koutsoukos T. Assessment of futility in clinical trials. *Pharm Stat*. 2006; 5: 273-81.
41. DeMets DL. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees. *Clin Trials*. 2006; 3: 522-9.
42. Guideline on data monitoring committees (2005) EMEA/CHMP/EWP/5872/03. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf. Consultado el 10 de junio de 2013.
43. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71. (Erratum, *N Engl J Med*. 2007; 357: 100)
44. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; 357:28-38.
45. Drazen JM, Alastair JJW. Don't mess with the DSMB. *N Engl J Med*. 2010; 363: 477-8.
46. Zannad F, Gattis Stough W, McMurray JJ, et al. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 294-302.
47. Normas de Buena Práctica Clínica. CPMP/ICH/135/95. Disponible en: <http://ichgcp.net/pdf/ich-gcp-es>.

- pdf. Consultado el 10 de junio de 2013.
48. Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE n.º 267 de 7 de noviembre.

Aspectos metodológicos y éticos
de los ensayos clínicos en conglomerados

Cuando lo que se distribuye aleatoriamente
son grupos de personas y no casos individuales

ESTHER PRIETO MARTÍN DE LOS SANTOS
ANTONIO PORTOLÉS PÉREZ

SUMARIO

1. Introducción	220
2. ¿Qué son los ensayos clínicos en conglomerados?	220
3. Algunos retos de los ensayos clínicos en conglomerados	221
3.1. Metodología	221
3.2. Ética	229
4. Comunicación y publicación	237
Referencias	239

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los ensayos clínicos en conglomerados son una modalidad de ensayo clínico con asignación aleatoria en la que la unidad de aleatorización son grupos en vez de individuos. Deben conocerse bien sus limitaciones para no cometer errores.
2. En los ensayos clínicos en conglomerados, la unidad de aleatorización, la unidad de intervención y la unidad de observación pueden ser diferentes.
3. Este tipo de ensayo es adecuado en ciertos escenarios, como por ejemplo, en el ámbito de la salud pública o de intervenciones comunitarias.
4. Siempre que sea factible, viable y adecuado, el ensayo clínico tradicional con aleatorización de individuos es preferible al del ensayo clínico en conglomerados.
5. Las particularidades de los ensayos clínicos en conglomerados, entre ellas la no independencia de las observaciones, requieren cálculos y análisis estadísticos específicos, pues no son aplicables los empleados en los ensayos tradicionales.
6. El diseño de aleatorización de conglomerados plantea el debate sobre quién debe considerarse el sujeto de investigación pues, en ocasiones, se distribuye aleatoriamente, se interviene y se evalúa a elementos diferentes.
7. Ante la cuestión de quién es el sujeto de investigación y cuál es la naturaleza de la intervención, en ocasiones se puede llevar a cabo un ensayo de este tipo sin obtener el consentimiento informado de los participantes.
8. En los ensayos clínicos en conglomerados surge una nueva figura, denominada mecanismo de representación del conglomerado, que velará por los intereses y derechos de los sujetos y del conglomerado.
9. La manera de comunicar y publicar resultados de estos estudios también es específica, y debe seguir las recomendaciones de la declaración CONSORT.

1. INTRODUCCIÓN

La importancia de los ensayos clínicos en conglomerados (*cluster randomized trials*) como método de investigación ha venido incrementándose en los últimos tiempos. Las limitaciones económicas y prácticas de ciertas intervenciones, así como la insuficiente relevancia científica de otras si no se analizan sobre grupos en vez de sobre individuos, hacen que este tipo de ensayos sean una opción más a tener en cuenta por los investigadores y los promotores de investigación clínica.

Sin embargo, los ensayos clínicos en conglomerados no están exentos de limitaciones que deben ser tenidas en consideración. Los sesgos a los que están expuestos, las particularidades estadísticas, tanto para determinar los tamaños muestrales como para realizar el análisis de los datos obtenidos, y la forma de comunicar los resultados hacen que la elección de un ensayo clínico en conglomerados deba restringirse únicamente a determinados tipos de intervenciones. A esto hay que añadir la preocupación sobre los aspectos éticos, en especial la polémica sobre la no obtención de consentimiento informado en algunos de ellos e incluso sobre si se informa y cómo a los individuos que componen cada grupo de intervención. Todos estos elementos éticos requieren de una adecuada formación y experiencia para la evaluación de este tipo de diseños.

2. ¿QUÉ SON LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN CONGLOMERADOS?

Los ensayos clínicos tradicionales suponen la aplicación de una determinada in-

tervención experimental —v.gr., un tratamiento farmacológico— a determinados individuos distribuidos al azar a recibir dicha intervención y en comparación con otros de características similares pero que recibirán otra (intervención control) por asignación igualmente aleatoria. En estos ensayos clínicos, la unidad de aleatorización, intervención y evaluación es el individuo participante.

En los ensayos clínicos en conglomerados la unidad de aleatorización es un grupo social cuyos componentes comparten una característica común —v.gr., vivir en un pueblo, pertenecer a un área sanitaria, ser asistidos en un centro de salud, o acudir a un instituto—. Es decir, serán diferentes grupos los que sean asignados aleatoriamente a recibir la intervención experimental y la control, y posteriormente comparados. La unidad de intervención, no obstante, podrá ser el grupo en su conjunto (v.gr., una campaña de salud nacional en medios de comunicación, en la que la unidad de intervención será el conjunto de ciudadanos de ese país) o los individuos que forman el grupo (v.gr., un programa de vacunación, en el que la unidad de intervención es cada uno de los individuos que recibe la vacuna). Con frecuencia la unidad de evaluación será cada uno de los individuos del conglomerado, y debe tenerse en cuenta que las observaciones en cada uno de ellos no son independientes entre sí (a diferencia de lo que ocurre en los ensayos clínicos clásicos), por lo que es más probable que los individuos de un mismo conglomerado muestren resultados parecidos ya que todos reciben la misma intervención.¹⁻³ Además, es también muy probable que los individuos de

un conglomerado experimenten interacciones entre ellos que influyan en el resultado observado, haciendo inadecuado un ensayo clínico tradicional. Por ejemplo, en el caso de una campaña en colegios para la prevención de embarazos no deseados, es altamente probable que los adolescentes hablen entre ellos del programa y se produzca un refuerzo positivo o negativo de aspectos del mismo que influirá finalmente en las observaciones. Dicha interacción haría inadecuado optar por un ensayo clínico con aleatorización de individuos, pues el riesgo de contaminación es muy elevado, siendo más conveniente en este caso optar por un diseño en conglomerados.

Por otra parte, los ensayos en conglomerados son más eficientes desde el punto de vista administrativo y en ellos el cumplimiento de los participantes suele ser mejor, por lo que son apreciados en el ámbito de la salud pública a pesar de que su poder estadístico es menor que el de los ensayos clínicos tradicionales con igual número de individuos. También en el ámbito de la investigación clínica con vacunas tienen interés especial, dado que permiten evaluar tanto los efectos directos como los indirectos de la intervención.⁴

Así pues, existen diferentes situaciones en las que es adecuado considerar la aleatorización por conglomerados y no por individuos,⁵ como se muestra en la tabla 1. En la práctica esto se traduce en que los ensayos clínicos en conglomerados sean pertinentes solo en los siguientes escenarios:⁶

- traslación del conocimiento;
- mejora de la calidad asistencial;

- intervenciones comunitarias
- salud pública, y
- países en vías de desarrollo.

En este sentido, merece la pena señalar que los ensayos clínicos en conglomerados en el ámbito de la salud pública y, más concretamente, en los países en vías de desarrollo, son de enorme utilidad. Así, cuando en ciertas comunidades se prevé que realizar una aleatorización por casos individuales puede conllevar muchas dificultades debido a las creencias y actitudes de los participantes potenciales, el ensayo en conglomerados resulta más fácilmente realizable, ya que distribuir aleatoriamente comunidades o pueblos —en estos casos contando con el apoyo de los líderes locales— es más adecuado y viable, además de que se logra un mejor cumplimiento y compromiso con el estudio por parte de los participantes.

Los ensayos clínicos en conglomerados son, por tanto, estudios de corte pragmático en los que se evalúa la efectividad más que la eficacia,⁷ y que no deben suponer la primera opción por las limitaciones que presentan, salvo que el diseño del estudio como ensayo clínico tradicional sea imposible, bien por motivos prácticos, bien por motivos científicos, lo que deberá justificarse adecuada y suficientemente.^{1,8}

3. ALGUNOS RETOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN CONGLOMERADOS

3.1. Metodología

Un aspecto clave de los ensayos clínicos en conglomerados, como se comentó an-

teriormente, es que no se puede asumir que las observaciones realizadas sobre cada uno de los individuos que forman parte del conglomerado son independientes, dado que los individuos de cada uno de los distintos conglomerados ten-

derán a presentar resultados similares. La consecuencia es que en ellos no son aplicables las técnicas de cálculo de tamaño muestral y análisis estadístico habituales. De hecho, el número de conglomerados es un aspecto esencial, pues un

Tabla 1. Escenarios adecuados para un diseño de aleatorización por conglomerados

Escenario	Ejemplo
Cuando la intervención debe aplicarse al grupo	Efecto de la fluoración del agua de la red de suministro público sobre la salud bucodental (no se puede distribuir aleatoriamente a ciudadanos individuales a que les llegue el agua fluorada o no, sino que deben asignarse aleatoriamente pueblos, ciudades...).
Cuando la intervención implica entrenamiento o educación de profesionales sanitarios para evaluar la repercusión en el conjunto de sus pacientes	Entrenamiento a una serie de psicólogos en una determinada técnica de psicoterapia grupal para compararla con otra. Se asignan aleatoriamente diferentes centros de salud mental, de forma que unos realizarán la terapia de grupo de un modo y el resto de otro, para valorar su repercusión en el conjunto de los pacientes.
Cuando se desea disminuir el efecto de la contaminación del tratamiento	Campaña informativo-educativa en centros de salud sobre el lavado de manos en la prevención del contagio del resfriado común. Es previsible que los pacientes hablen entre ellos en la sala de espera, al salir de la consulta, etc.; por lo que si, dentro de ese centro de salud, unos recibieran la intervención y otros no, los resultados estarían contaminados ya que aun sin recibir la intervención podrían conocerla e incluso practicarla, lo que afectaría a los resultados.
Cuando se desea evaluar el efecto de la intervención tanto a nivel individual como grupal	Efecto de un determinado programa de vacunación. Se asignan aleatoriamente diferentes áreas sanitarias o diferentes ciudades, provincias, etc., a recibir la vacuna o no, y se evaluarían tanto el efecto y la seguridad sobre el individuo como la efectividad (repercusión real sobre el conglomerado: inmunidad colectiva, incidencia de infección en la comunidad, etc.).

número escaso puede dar como resultado una pobre precisión estadística y una elevada probabilidad de desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Otro aspecto importante es que la unidad de inferencia puede considerarse a nivel individual mientras que la aleatorización sucede a nivel grupal.¹

En último término, las particularidades de los ensayos clínicos en conglomerados hacen que su comunicación a la comunidad científica y publicación deban seguir unas normas adaptadas, lo que ha ocasionado que se haya publicado una extensión de la declaración CONSORT para este tipo de estudios.⁸

3.1.1. Consideraciones de diseño

Una vez que se ha optado por un diseño en conglomerados, al igual que en el caso de los ensayos clínicos en individuos, se puede optar por diferentes modos de aleatorización en función de:¹

- el número de conglomerados disponible;
- el grado de heterogeneidad entre los conglomerados, y
- la posibilidad de lograr un adecuado emparejamiento entre los conglomerados para las variables fuertemente asociadas con el resultado.

Aunque la aleatorización simple puede resultar conveniente cuando se cuenta con un gran número de conglomerados, no lo resulta si, como suele ocurrir, el número de estos es escaso, debido al elevado riesgo de desequilibrio entre sus características en situación basal. Para evitarlo se puede recurrir a una asignación restrictiva, bien por estratificación, bien pareada.¹

En los diseños estratificados —es decir, con más de dos conglomerados por estrato— la variabilidad intergrupos se puede estimar directamente, ya que el efecto del conglomerado puede separarse de los efectos de la intervención y del estrato.¹ Mediante la aleatorización sistemática en estratos relativamente homogéneos se reduce el grado de variabilidad dentro de la muestra, haciendo más eficientes las pruebas de inferencia estadística.⁹

Los diseños con solo dos conglomerados por estrato proporcionan un excelente balance de factores pronósticos en situación basal potencialmente importantes, pero cuentan con varias limitaciones. Es difícil estimar el coeficiente de correlación intraconglomerado (CCI, *intra-cluster correlation coefficient*) sin hacer asunciones especiales, y el incremento de la potencia puede verse contrarrestado por la falta de información sobre la variabilidad interconglomerado si el número de parejas es pequeño.¹ En estos casos, además, la pérdida en el seguimiento de un solo componente de la pareja puede suponer un impacto importante en el poder estadístico ya que la pareja completa quedaría invalidada para el análisis.⁴

Realmente, cuando se debe optar por una asignación restrictiva en vez de por una aleatorización simple, es más conveniente considerar menos estratos de mayor número de conglomerados que muchos «estratos-pareja» de dos conglomerados. Por ejemplo, Ray *et al.*¹⁰ llevaron a cabo un estudio sobre un programa educativo dirigido a médicos de atención primaria para reducir el consumo de antiinflamatorios no esteroideos entre los ancianos. Los 220 médi-

cos participantes se clasificaron en 110 estratos, compuestos cada uno por dos médicos (cada médico actuaría como un conglomerado al llevar aparejados los pacientes de su consulta); cada uno de los componentes del estrato fue asignado aleatoriamente a recibir el programa educativo o al grupo control. En este caso, salvo que realmente cada uno de esos 110 estratos hubiera representado un riesgo en situación basal diferente, no existe ninguna ventaja estadística en la metodología aplicada. Habría sido más conveniente hacer, por ejemplo, cinco estratos de tamaño 44 que 110 de tamaño 2, dado que no podemos calcular la variabilidad de un grupo tan reducido.¹⁰

3.1.2. Consideraciones estadísticas

Los ensayos clínicos en conglomerados presentan dos elementos de variabilidad debidos a la relación de las respuestas de los participantes dentro de cada conglomerado, las anteriormente mencionadas variabilidades inter e intraconglomerado. Deben tenerse en cuenta para calcular el tamaño de la muestra y se pueden estimar mediante el concepto de CCI.^{1,11}

El CCI puede definirse como «la proporción de la variabilidad total real en el resultado que puede atribuirse a las diferencias entre conglomerados». Si los individuos de un conglomerado determinado no tuvieran ninguna probabilidad más de tener resultados similares que los de otro, el CCI sería 0. En cambio, si todos los individuos de un conglomerado tuvieran el mismo resultado el CCI sería 1.⁹ El CCI tradicional representa la correlación entre respuestas de individuos del mismo conglomerado en un momento determinado.^{1,12}

Un segundo CCI sería la correlación entre esos mismos participantes en diferentes momentos en el tiempo.¹² Aunque el análisis sobre el CCI excede el propósito de este capítulo, es necesario saber que debido a esta correlación entre participantes o, dicho de otro modo, debido a la «no independencia» de las observaciones resultantes, la aleatorización por conglomerados posee menor poder estadístico que su equivalente por individuos.^{11,12}

El *cálculo del tamaño muestral* es un elemento de cierta dificultad en estos estudios que requiere de técnicas diferentes a las habituales. El hecho de que las observaciones tiendan a ser más parecidas entre los participantes de un mismo conglomerado que entre los de dos conglomerados diferentes, hace que se requiera un mayor tamaño muestral y análisis estadísticos que lo tengan en cuenta.¹³

Debido a la variabilidad intergrupos de las observaciones, la aleatorización de conglomerados es menos eficiente que la aleatorización de individuos, incrementándose el error en la estimación del efecto del tratamiento.¹¹ En los ensayos clínicos en conglomerados, el tamaño muestral para la aleatorización calculado desde el nivel individual debe multiplicarse por un factor denominado «efecto del diseño» para proporcionar un tamaño de muestra de igual potencia que el equivalente con aleatorización por individuos. Para calcular el efecto del diseño es necesario estimar primero el CCI. Cuanto mayor es el CCI, mayor es el efecto del diseño y, por tanto, mayor el tamaño muestral necesario para igualar la potencia del ensayo clínico en individuos equivalente.⁹

Aunque obviamente el cálculo del tamaño de la muestra es específico de cada estudio, se puede asumir como criterio válido de eficiencia del diseño la varianza del efecto estimado. Aunque no entraremos en su cálculo matemático, como norma general se debe tener en cuenta que, conforme aumenta el CCI, aumentan el efecto del diseño y el error estándar del efecto del tratamiento. Dicho de otro modo: si el CCI fuera 0, el efecto del diseño sería 1 y, por tanto, el error estándar del efecto del tratamiento tras la aleatorización por conglomerados sería el mismo que el obtenido con la aleatorización por individuos.¹¹

Asimismo, tanto el incremento del número de individuos, n , de un conglomerado como el del número de conglomerados, K , disminuyen el error estándar y aumentan el poder y la precisión estadísticos. Cuando se tiene que optar por aumentar uno de los dos, n o K , es más efectivo incrementar K , pues el incremento de n va asociado a su vez a un incremento del efecto del diseño.¹¹ La limitación a este proceder es que el aumento del número de conglomerados suele suponer un aumento importante de los costes que no siempre puede asumirse. Por tanto, es necesario tener todos estos factores en cuenta en la fase de diseño del estudio para optimizar la eficiencia de un ensayo de este tipo.^{9,11}

Debido a que este tipo de ensayos clínicos son estudios de corte pragmático en los que se evalúa la efectividad más que la eficacia, se debe contemplar cuidadosamente tanto la validez interna como la externa. Es sabido que un insuficiente tamaño de la muestra es un obstáculo para la *validez interna*, dado que

pone en riesgo la capacidad del estudio para detectar diferencias que existen realmente, pero también existen otras limitaciones relacionadas con el enmascaramiento. En ocasiones, los conglomerados son distribuidos aleatoriamente antes de que se hayan identificado y/o reclutado los individuos que los formarán, por lo que si quien asume esa tarea de identificación y reclutamiento no es ajeno a la asignación de las intervenciones a los conglomerados, se pueden introducir sesgos. Lo mismo sucede con la evaluación de las observaciones, la ausencia de enmascaramiento en el evaluador se considera habitualmente una de las fuentes de sesgos más importantes.⁷

En la valoración de la *validez externa* de un ensayo clínico en conglomerados, en tanto se refiere al grado de aplicabilidad de los resultados del estudio a individuos o grupos ajenos al estudio, es esencial determinar si la muestra es representativa de la población de interés, para lo cual la muestra debe ser adecuadamente obtenida y estar convenientemente descrita. Del mismo modo, los conglomerados incluidos deben describirse correctamente con el fin de valorar si son representativos de contextos más amplios, y si las intervenciones se aplican como en la práctica clínica real y durante un periodo similar. La información sobre las características de los profesionales sanitarios o las organizaciones que se incluyen en los estudios son especialmente importantes ya que el impacto que pueden tener en los resultados finales es mayor que el esperable en los ensayos clínicos en individuos.⁷

A menudo, en la literatura sobre ensayos clínicos en conglomerados falta

información suficiente para poder juzgar la validez externa de estos estudios. Glasgow *et al.*¹⁴ desarrollaron en 1999 un marco para caracterizar el impacto de las intervenciones en la salud pública denominado marco RE-AIM (tabla 2) que ha sido usado en multitud de publicaciones sobre este tipo de ensayos hasta la actualidad.¹⁵ Cuatro de las cinco dimensiones del marco RE-AIM están relacionadas con la validez externa: alcance, adopción, implementación y mantenimiento. Una revisión sistemática llevada a cabo por Eldridge *et al.*⁷ sobre un total de 34 ensayos clínicos en conglomerados con el fin de evaluar su validez interna y externa puso de manifiesto ciertas deficiencias.

Así, en cuanto a la primera dimensión, observaron defectos principalmente en el enmascaramiento de los participantes en la asignación y en la evaluación de la variable principal con

enmascaramiento para la asignación, pues solo en un 56% y un 44% de los casos, respectivamente, se siguieron los procedimientos para mejorar la validez interna. En cuanto a la segunda dimensión, se evidenciaron deficiencias especialmente en cuanto a la discusión sobre cómo los conglomerados analizados pueden diferir de otros que no se incluyeron en el análisis, y a la comparación de las características entre los conglomerados reclutados y los no reclutados, con un 12% y un 33% respectivamente de cumplimiento con los procedimientos para mejorar la validez externa.

3.1.3. Sesgos

En un ensayo clínico en conglomerados, a los riesgos potenciales de los ensayos clínicos en individuos, hay que añadir los específicos propios de su diseño. El control de los sesgos es esencial desde el punto de la validez interna, hasta el

*Tabla 2. Marco RE-AIM. Dimensiones de evaluación.
Adaptado de Glasgow et al.¹⁴*

Dimensión*	Nivel
Alcance (proporción de la población diana que participó en la intervención)	Individual
Eficacia (tasa de éxito si se implementó como se indica en las guías, definida como resultados positivos menos resultados negativos)	Individual
Adopción (proporción de centros, consultas y planes que adoptarán la intervención)	Organización
Implementación (grado en que se implementa la intervención en la práctica habitual)	Organización
Continuidad (grado en que un programa se mantiene en el tiempo)	Individual

* El producto de las cinco dimensiones da como resultado la puntuación del impacto en salud pública (efecto basado en la población).

punto de que esta puede considerarse como el grado en que el diseño y el desarrollo de un estudio ha contemplado y prevenido dichos sesgos.¹³ En este sentido es fundamental poner atención a los sesgos de selección.

En cualquier ensayo clínico se pueden introducir sesgos si la pérdida de pacientes para el seguimiento es elevada o no se hace un análisis por intención de tratar, pero en los ensayos clínicos en conglomerados existe una fuente adicional de sesgos de selección derivada del hecho de que, en muchas ocasiones, la asignación aleatoria de los conglomerados se lleva a cabo antes del reclutamiento de los participantes en cada uno de ellos, lo que puede dar como resultado que se pierdan los beneficios de la aleatorización.^{13,16}

Dentro de los ensayos clínicos en conglomerados pueden considerarse diferentes escenarios:^{16,17}

a) Ensayos en los que no se reclutan individuos, sino directamente conglomerados

En estos casos se pueden introducir sesgos si quien identifica a los participantes conoce la asignación.

Como ejemplo de este caso, se puede comentar el ensayo clínico en conglomerados llevado a cabo por Feder *et al.*¹⁸ para mejorar la seguridad de mujeres que sufrían violencia doméstica. En él se asignaron aleatoriamente 51 equipos de centros de atención primaria de Londres a la intervención experimental —una formación específica para esos equipos que posteriormente pondrían en práctica en sus centros— o al control —ausencia de intervención—. Los participantes a

reclutar fueron los médicos de atención primaria, no las mujeres en situación de violencia doméstica. En este ejemplo, si el encargado de identificar a estas mujeres conoce la asignación puede mostrar diferente interés en que participen en función del grupo asignado y, por tanto, poner en riesgo la comparabilidad de los grupos (v.gr., si sabe que están en el grupo control puede considerarlo poco interesante para las mujeres y dar lugar a un bajo número de componentes de ese conglomerado).

b) Ensayos que identifican o reclutan participantes individuales antes de la aleatorización del conglomerado

En este caso se podrían evitar o minimizar los desequilibrios en el número y características de los integrantes de cada conglomerado identificando primero una cohorte según factores de riesgo, y asignando aleatoriamente con posterioridad los conglomerados.

Como ejemplo de este caso, en un estudio en Ghana¹⁹ sobre una intervención educativa para reducir el consumo de sal y evaluar su impacto en la prevención de ictus, se seleccionaron 1.896 individuos entre 40 y 75 años de los censos locales y se estratificaron por edad y sexo. De ellos, 1.013 (53%) otorgaron su consentimiento. Cuando se concluyó el reclutamiento de dos aldeas completas se llevó a cabo la aleatorización al grupo experimental y al control.

c) Ensayos en los que se identifica o recluta a los participantes tras la aleatorización de los conglomerados

Los reclutadores, entonces, deben ser ajenos a la asignación (esto es, deben

estar enmascarados), pues de lo contrario existe riesgo de sesgos de selección (abandonos y/o conglomerados vacíos) que se manifestarán en el tamaño del efecto obtenido.

Así, en un estudio en India²⁰ en el que se pretendía evaluar los efectos del consejo médico en los cuidados que se proporcionaba en las familias a los niños enfermos, los encargados del reclutamiento de los niños y sus madres eran personas ajenas a los médicos que desconocían los objetivos exactos del estudio, solo sabían que se iba a evaluar la carga de las enfermedades infantiles y la respuesta de las familias frente a ella.

Debido a la arquitectura jerárquica de los ensayos clínicos en conglomerados, las desviaciones de protocolo o las pérdidas de seguimiento pueden producirse en el nivel grupal —es decir, afectar a uno o varios de los conglomerados en su conjunto— o en el individual, por lo que debe revisarse si aquellas son comparables en ambos niveles. La retirada prematura o las pérdidas de seguimiento de un conglomerado o de integrantes de un conglomerado se maneja del mismo modo que si ocurriera en un ensayo clínico tradicional, esto es, empleando un análisis estadístico *ad hoc* para datos ausentes. El cambio de participantes de un conglomerado a otro o la fusión de conglomerados son hallazgos específicos de este tipo de ensayos que no suponen problemas per se, ya que pueden manejarse manteniendo los conglomerados para el análisis tal y como se asignaron aleatoriamente.¹³

Por otra parte, si el número de individuos que participan en los conglome-

merados del grupo control y del grupo de intervención es diferente, puede producirse un efecto de dilución.¹⁶ Por ejemplo, si la tasa de individuos participantes en el grupo experimental es baja o sustancialmente inferior a la del grupo control, el efecto de la intervención quedará diluido y podría repercutir en la validez interna del estudio.

Para reducir los sesgos, además de intentar identificar a los participantes antes de la aleatorización de los conglomerados o hacer que sea una persona ajena a la asignación (enmascarada) quien realice el reclutamiento, debe procurarse que las pérdidas de seguimiento estén equilibradas en los dos —o más— grupos del estudio y que el análisis estadístico se realice por intención de tratar (ITT).¹⁶

La principal diferencia, en cuanto a la aplicación del ITT, entre los ensayos clínicos en conglomerados y los ensayos clínicos con individuos estriba en que en estos últimos se conoce qué pacientes se asignaron aleatoriamente y esto debe tenerse en cuenta en el análisis, mientras que en los primeros se conoce qué conglomerados se asignaron aleatoriamente, pero con frecuencia no se sabe con exactitud qué participantes han sido incluidos en cada conglomerado. Aunque a este respecto existen matices en función de si el estudio es un ensayo clínico en conglomerados puro (es decir, no admite reclutamiento individual debido a que la intervención es grupal per se), o con reclutamiento activo (porque la intervención se aplica al individuo), en ambos casos este es el principal reto para aplicar el ITT y preservar que los grupos sean comparables.¹³

En los ensayos clínicos en conglomerados puros se debe poner especial cuidado en el cumplimiento del protocolo por parte de los encargados del reclutamiento de los conglomerados antes de su aleatorización, pues actualmente no se dispone de métodos estadísticos para limitar el sesgo debido a conglomerados vacíos. En aquellos con reclutamiento activo, por su parte, se puede optar por asignar aleatoriamente los conglomerados solo cuando está identificado el primer participante (caso índice), o enmascarar a los reclutadores para la asignación, como se ha comentado previamente. De esta manera se podrían prevenir tanto los conglomerados vacíos como las desigualdades en el reclutamiento.¹³

3.2. Ética

Nuestro conocimiento actual sobre la ética de la investigación clínica se basa principalmente en los ensayos clínicos de aleatorización por individuos, en los que estos son simultáneamente la unidad de aleatorización, experimentación y observación. Dado que la diana es el individuo, la ética se enfoca a proteger la libertad y el bienestar del individuo particular.^{1,5} Los ensayos clínicos en conglomerados plantean aspectos éticos complicados porque, por una parte, se trata de grupos, no simplemente de individuos (y nuestro conocimiento del valor moral colectivo es incompleto), y por otra puede darse que la unidad de aleatorización, la de intervención y la de observación sean diferentes (v.gr., la intervención puede ser aplicada a médicos y la variable resultado situarse en los pacientes).²

Desde el punto de vista ético, los retos de los ensayos clínicos en conglomerados están íntimamente relacionados con quién es considerado el sujeto de investigación y, por extensión, cómo se protegen sus intereses y derechos, entre otras cosas, cuándo y cómo se proporciona información y se obtiene el consentimiento.

Los principios éticos que rigen la investigación clínica en general se basan en los tres principios fundamentales recogidos en el Informe Belmont más un cuarto de especial relevancia en los ensayos clínicos en conglomerados^{21,22} (tabla 3). Las consecuencias prácticas de estos principios requieren ajustes específicos para los ensayos en conglomerados. Así, por ejemplo, el principio de beneficencia, que justificaría la finalización prematura de un ensayo clínico en individuos sobre la base de las pruebas observadas en un análisis intermedio, puede ser de más difícil valoración en el caso de este tipo de ensayos, debido a las diferencias en los datos acumulados entre diferentes conglomerados.^{1,5}

Por otra parte, en cuanto al principio de respeto por las personas (o autonomía), adquieren una relevancia especial el papel que jugará, en primer lugar, el mecanismo de *representación* del conglomerado —*gatekeeper* o guardián, la figura que, como se verá en el apartado 3.2.3, debe requerirse para velar por los intereses de los participantes y/o del conglomerado en su conjunto antes y durante el estudio, y que constituye la puerta de acceso a dichos participantes (decisivo en la identificación de los participantes potenciales del conglomerado)— y, por último, el interés de los

Tabla 3. Principios éticos fundamentales aplicables a los ensayos clínicos en conglomerados

Respeto por las personas o autonomía ²²	Deriva de la teoría moral deontológica que establece que el ser humano tiene un valor moral intrínseco, a diferencia de los objetos cuyo valor únicamente está en función de su utilidad. Las personas son fines en sí mismas, y no medios, y por tanto autónomas y responsables de tomar sus propias decisiones. De este principio deriva la necesidad moral del consentimiento informado y la confidencialidad.
Beneficencia ²²	El principio de beneficencia obliga a no perjudicar innecesariamente a los sujetos de investigación (no maleficencia) y a procurar su beneficio siempre que sea posible.
Justicia ²²	El principio de justicia puede definirse como la obligación ética de distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de manera equitativa. De él emana por ejemplo, la necesidad de que los criterios de selección de los pacientes estén justificados para intentar garantizar que la muestra sea un reflejo fiel de la población a la que se extenderá el uso de la intervención y, por otra parte, evitar la discriminación de unos pacientes con respecto a otros (v.gr., poblaciones vulnerables).
Respeto por la comunidad ³²	Este principio implica que los investigadores tienen la obligación de respetar los valores de la comunidad a la que pertenece el individuo, proteger y fortalecer las instituciones sociales y, cuando proceda, cumplir con las decisiones tomadas por las autoridades comunitarias legítimas.

promotores, dado que puede darse el caso de que los individuos no tengan la opción de otorgar su consentimiento. No obstante se debe solicitar dicho consentimiento siempre que en la práctica sea factible, aunque el mero hecho de un diseño en conglomerados pueda intrínsecamente descartarlo.¹

Debido a esto, el papel del Comité de Ética de la Investigación (CEI) resulta fundamental, al igual que el de la figura que debe velar por los intereses de los sujetos dado que este en muchas ocasiones carecerá de información sobre el estudio. A diferencia de

lo que ocurre en los ensayos clínicos tradicionales, esta figura normalmente no recaerá en el investigador, sino en alguien ajeno al equipo investigador, siendo responsable de velar porque no se alteren los principios éticos básicos en el contexto de un ensayo clínico en conglomerados.

3.2.1. Sujeto de investigación

En este punto la primera consideración se refiere a quién es considerado «sujeto de investigación». La legislación federal estadounidense, en lo referido a la protección del sujeto de investiga-

ción,²³ lo define como «individuo vivo del que un investigador que lleve a cabo un estudio obtiene: 1) datos resultantes de una intervención o interacción con el individuo, o 2) información personal no anonimizada (identificable)».

La legislación española no contempla una definición de «sujeto de investigación», sino únicamente del «sujeto del ensayo», que resulta de lo contemplado en las Normas de Buena Práctica Clínica,^{24,25} esto es: «individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control». Tampoco la Ley de Investigación Biomédica²⁶ define ni hace mención al «sujeto de investigación» pero sí, en cambio, contempla a los «sujetos participantes en la investigación» como «las personas a las que se solicita su participación en un proyecto de investigación». Es decir, implica y queda restringido el concepto a que la intervención afecte *directamente* al sujeto, como queda previamente reflejado en el preámbulo cuando se establece que «esta regulación completa el marco normativo de nuestro ordenamiento jurídico sobre investigaciones en las que los seres humanos son sujetos participantes *directos*».²⁶

McRae *et al.*⁶ por su parte proponen la siguiente definición: «Un sujeto de investigación es cualquier individuo cuyos intereses pueden verse comprometidos como resultado de alguna intervención llevada a cabo en el contexto de un estudio de investigación», e incluye toda persona:

- sobre la que un investigador interviene directamente;

- sobre la que un investigador interviene mediante la manipulación de su entorno;
- con quien un investigador interactúa o de la que obtiene información personal para hacer una recogida de datos.

Según la Declaración de Ottawa sobre ensayos clínicos en conglomerados,² el sujeto de investigación debe quedar claramente identificado en el protocolo. En este caso, cuando la intervención es grupal, pero existe una aplicación directa sobre los individuos que forman parte del conglomerado, estos deben considerarse sujetos de investigación. En el caso de estudios de traslación de conocimiento en los que el objetivo son los profesionales sanitarios, estos deben considerarse participantes de la investigación pero no así sus pacientes, a menos que se intervenga directamente sobre ellos o se recoja información personal identificable para el estudio.

No obstante, la identificación del sujeto de investigación en un ensayo clínico en conglomerados puede llegar a plantear claras dificultades. Un ejemplo lo constituye el estudio llevado a cabo por Sochantha *et al.*²⁷ en el que se pretendía evaluar el impacto de la distribución de mosquiteras de cama tratadas con insecticida sobre la morbilidad y la mortalidad del paludismo en áreas remotas de Camboya. Se incluyeron 36 pueblos que fueron emparejados según la prevalencia de paludismo y cada pueblo de la pareja se asignó aleatoriamente al grupo experimental o al control —no recibir mosquiteras durante el estudio, aunque sí las recibieron una vez conclui-

do—. Se identificaron voluntarios para controlar la intervención en los pueblos y se les entrenó para que pudieran reconocer los síntomas del paludismo, realizar las pruebas diagnósticas y administrar los tratamientos. Recogieron información sobre la edad y el sexo de los pacientes, los resultados de las pruebas y los tratamientos administrados. La variable principal fue la incidencia y la prevalencia de paludismo tras la intervención, estimadas, respectivamente, mediante el número de consultas positivas de entre el total de habitantes (según los censos locales) y mediante muestras de sangre recogidas transversalmente de 250 habitantes al azar de cada pueblo antes y después de la intervención.²⁷ Por lo tanto: ¿quién es el sujeto de investigación en este estudio? ¿Todos los habitantes de los pueblos de los grupos experimental y control? ¿Los que recibieron las mosquiteras? ¿Los que proporcionaron las muestras de sangre?

3.2.2. Consentimiento informado

En la literatura sobre ensayos clínicos en conglomerados es habitual que la necesidad de obtención del consentimiento informado (CI) de los individuos del conglomerado dependa de si la intervención se aplica a nivel del grupo o del individuo. Así pues, en general, pueden diferenciarse dos tipos de intervenciones en el contexto de un ensayo en conglomerados:^{1,21}

- Tipo A. Intervenciones cuya aplicación es grupal y no se contempla la posibilidad de elección individual, ya que la intervención se realizaría aunque hubiera individuos que la rechazaran (v.gr., fluoración del suministro de agua, vídeos educativos en una sala de espera).

zaran (v.gr., fluoración del suministro de agua, vídeos educativos en una sala de espera).

- Tipo B. Intervenciones cuya aplicación es individual y, por tanto, existe posibilidad de elección por parte del individuo (v.gr., estudio sobre un programa de vacunación).

Dado que se debe partir de la norma general de que el CI del sujeto debe obtenerse siempre en un estudio de investigación, independientemente del tipo de este, parece existir consenso acerca de que cuando la intervención se aplica en el nivel individual (tipo B) el CI puede y debe obtenerse.^{1,5,21} No obstante, incluso cuando el consentimiento individual para la participación sea necesario, es posible que la aleatorización de los conglomerados se haya producido antes de que los participantes hayan sido identificados por lo que, aun pudiéndose obtener el consentimiento a recibir la intervención, no sería posible obtener el consentimiento para la aleatorización. A este respecto, como norma general, deberá buscarse el CI en cuanto ello sea posible, de manera que, aunque el conglomerado ya se haya asignado aleatoriamente, el sujeto pueda decidir, antes de exponerse a la intervención, si desea participar.²¹

Sin embargo, en los que implican intervenciones grupales (tipo A), teniendo en cuenta que en muchos casos será imposible para los sujetos evitar la exposición en caso de rechazar la participación, el CI carecerá de sentido al no poder respetarse la decisión de no participar (y, por tanto, de no exponerse a las intervenciones) de quienes así lo decidieran. Siendo este enfoque correcto,

aún pueden aducirse dos justificaciones adicionales:^{5,21}

- Los requisitos éticos y reguladores acerca del CI se aplican solo a sujetos de investigación. Si se asume que, por ejemplo, los participantes solo se van a ver indirectamente afectados por la intervención, el CI de hecho no se necesita ya que no se considerarían *sujetos de investigación* (según la definición de la regulación estadounidense).
- El requisito de obtención del CI puede eximirse si se cumplen cuatro condiciones: i) la investigación no plantea más riesgo que el mínimo; ii) los derechos y el bienestar de los sujetos no se ven perjudicados; iii) la investigación no puede llevarse a cabo de otra manera, y iv) los sujetos serán informados de la existencia y posible participación en el estudio en cuanto sea posible.

La base para ello procede de la normativa estadounidense que ampara a todos los sujetos de investigación y permite a los CEI eximir del deber de obtención del CI de los participantes en los siguientes casos:^{21,23}

- La investigación no implica más riesgo que el mínimo. Ello significa que los pacientes se someterán a un riesgo equivalente al de los procedimientos de asistencia sanitaria habituales que requeriría su situación o al de las actividades de la vida diaria en su más amplio sentido. Por ejemplo, las entrevistas, las encuestas, la revisión de historias clínicas o una exploración física, son consideradas como de mínimo riesgo.

- La exención no perjudica los derechos y el bienestar de los sujetos. Complementa al anterior en el sentido de que la exención no debe suponer el incumplimiento de ninguna norma legal. El hecho de que la investigación no implique más riesgos que el mínimo puede entenderse como una base para justificar que los intereses de los sujetos están adecuadamente protegidos.
- La investigación no puede tener lugar en la práctica sin la exención del CI. En general es lo que sucede cuando las intervenciones son intrínsecamente grupales o cuando se manejan tamaños de conglomerado muy grandes.
- Los participantes recibirán toda la información pertinente sobre el estudio en el momento que sea apropiado. Aun cuando se pueda eximir del CI en un estudio, los investigadores deberán proporcionar información a los participantes acerca del mismo.

Todo esto, no obstante, plantea preguntas adicionales sobre cuándo se puede considerar que se dan esas circunstancias y se refleja en la información aportada en las publicaciones. Giraudeau *et al.*²⁸ llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar los problemas respecto al CI encontrados en los ensayos clínicos en conglomerados. Se revisaron 173 ensayos en conglomerados en los que faltaba al menos una parte de información respecto a la aprobación del CEI y el CI del participante. Se contactó con los autores para recabar información al respecto y se consiguió respuesta de 113 (65,3%). De estos 113 estudios solo el 33,9% tenían la aproba-

ción del CEI, el CI del participante y el consentimiento para la administración de la intervención. En más de la mitad de los estudios el CI se limitaba solo a la recogida de datos. Solo el 56,6% de los 113 ensayos estaban libres de potenciales sesgos de selección.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) establece en sus guías que «la exención de CI debe tenerse por excepcional y debe ser autorizada siempre por un CEI».²⁹ Además de los argumentos anteriormente expuestos sobre las particularidades de los ensayos clínicos en conglomerados que dificultan la obtención del CI de los participantes, el CIOMS añade algunas más:

- La estructura jerárquica que implica dos niveles de consentimiento: el de los participantes de cada conglomerado, pero también el del *guardián* (o tutor, quien ejerce de «mecanismo de representación del conglomerado»), que debe estar de acuerdo en la participación y la aleatorización.
- La aleatorización de conglomerados grandes como hospitales, pueblos, áreas geográficas, etc., implica dificultades logísticas que hacen imposible obtener el CI de los participantes.
- Dar toda la información al participante del conglomerado puede comprometer la validez interna del estudio por producir sesgos de selección (inducidos por la ausencia de enmascaramiento si la aleatorización ha tenido lugar antes del reclutamiento de los sujetos) y contaminación del grupo.

Ante esto, tanto el CIOMS como diversos autores han venido considerando la

posibilidad de transferir la obtención del CI del nivel individual al del conglomerado, es decir, a su *guardián*, de modo que este tendría potestad para autorizar a que el conglomerado participe en el estudio y sea asignado al azar a un grupo u otro del mismo.^{1,28,29}

3.2.3. Mecanismo de representación del conglomerado

El mecanismo de representación del conglomerado (*gatekeeper* o *guardián*) puede ser una persona o un organismo que representa los intereses del conglomerado, y se rige por el principio ético de actuar de buena fe y solo en pro de los intereses del conglomerado al que representa. Sería el equivalente a un tutor o representante legal o legitimado, que debe ser independiente del equipo investigador y evitar cuidadosamente posibles conflictos de intereses.¹

Dado que existe un consenso cada vez mayor acerca de la responsabilidad de los investigadores con las comunidades que participan en investigaciones, pues se asume un valor moral intrínseco en las mismas, la relación entre el investigador y la comunidad debe entenderse como una colaboración en la que la consulta a la comunidad y la negociación son aspectos clave. Si la comunidad tiene una autoridad política legítima autorizada para hablar en nombre de sus miembros, los investigadores pueden necesitar su consentimiento para participar en el estudio, lo cual no sustituye al consentimiento individual cuando este sea posible.⁵

Por su parte, Hutton *et al.*³⁰ definen a los *guardianes* como «personas con responsabilidades políticas o administrativas que están capacitados para pres-

tar consentimiento» por los integrantes del conglomerado que se asigna aleatoriamente. Sin embargo, no parece estar claro en la literatura quién constituye el mecanismo de representación cuando no existen estructuras políticas o administrativas reconocidas.

El Consejo de Investigación Médica de Reino Unido (MRC) define su papel como análogo al de los individuos en la toma de decisiones individual, debiendo considerar la participación en función de los intereses del conglomerado en su conjunto y de cada uno de sus miembros individualmente, cuando así procede.^{1,5} Así, el MRC establece que:

- Los investigadores deben identificar un representante de cada conglomerado.
- El representante debe generar un documento formal para el conglomerado que certifique y establezca su capacidad en cuanto al conocimiento de las circunstancias, creencias y valores de los miembros del conglomerado, ser alguna autoridad delegada por o para el conglomerado, y la ausencia de conflictos de interés. Debe especificar claramente si el *guardián* considera la

participación en el ensayo clínico de interés para el conglomerado como colectividad y/o para cada uno de los miembros individualmente.

- Debe mantenerse adecuadamente informado y activo.
- El representante tiene esencialmente los mismos derechos que un paciente en un ensayo clínico con asignación aleatoria de individuos, incluyendo su retirada en el momento que lo desee sin repercusión negativa para el conglomerado, en caso de decidir que el estudio no es en interés de la colectividad.
- La aprobación por parte del CEI estará sujeta a la confirmación por el representante de que el estudio tiene interés para el conglomerado.

Gallo *et al.*³¹ llevaron a cabo una revisión sobre 300 publicaciones de ensayos clínicos en conglomerados al azar en la que identificaban los diferentes papeles que afectaban al *guardián* del conglomerado y los clasificaron en tres categorías (tabla 4). La primera se refería a la *protección de los intereses de los sujetos* e incluía:³¹

Tabla 4. Responsabilidades del guardián del conglomerado³¹

1. Protección de los intereses de los sujetos: • autorizar la aleatorización. • consentir en representación de los componentes del conglomerado. • autorizar el acceso a los componentes del conglomerado. 2. Protección de los intereses del conglomerado: • autorizar la participación del conglomerado. • consulta del diseño y ejecución del estudio • aprobación del protocolo. 3. Protección de los intereses de la organización.

- Autorizar la aleatorización. En los casos en los que se deben asignar aleatoriamente los conglomerados antes de que se hayan identificado los miembros de cada uno.
- Consentimiento por representación de los componentes del conglomerado. En los casos de ensayos clínicos en conglomerados puros en los que la intervención es intrínsecamente grupal y no es factible obtener el CI de los sujetos. Aun así sería posible que no se evaluaran datos procedentes de sujetos que rechazaran ser evaluados, una vez que se les hubiera informado del estudio.
- Autorizar el acceso a los componentes del conglomerado. Por ejemplo, personal de recursos humanos o médicos de centros participantes.

Según los autores,³¹ la necesidad de cubrir estos roles queda muy limitada porque si las personas solo se van a ver indirectamente afectadas por la intervención y no se va a recoger información personal sobre su salud, no se pueden considerar sujetos de investigación y, por tanto, no se requeriría obtener su CI. Por otra parte, tampoco sería necesario el CI por representación en los casos en los que el CEI autorizase una exención. En último lugar, si es posible obtener el CI de los participantes antes de recibir la intervención aunque ya se haya seleccionado aleatoriamente el conglomerado, defienden que no sería necesario el CI del representante para la aleatorización, pues queda protegido el derecho individual a rechazar la participación en el estudio y no recibir la intervención.

Ante el interrogante de quién puede tener potestad suficiente para otorgar

permiso para la aleatorización o para otorgar el CI en representación cuando los miembros de los conglomerados entran dentro de la consideración de sujetos de investigación, los autores sugieren que nadie tiene autoridad para poder decidir en nombre de personas competentes y capacitadas para hacerlo, y que, por tanto, no se deberían realizar ensayos clínicos en conglomerados basados en el permiso o el consentimiento por representación de sujetos de investigación capaces de otorgarlo por sí mismos.³¹

La segunda categoría incluía tareas relevantes sobre la *protección de los intereses del conglomerado*:³¹

- Permiso del conglomerado. Una autoridad determina si da permiso para que el conglomerado participe en el estudio —v.gr., un alcalde o un representante del gobierno local o de la comunidad—.
- Consulta del diseño y ejecución del estudio. Aunque puede producirse al mismo tiempo que el permiso anterior, en realidad se refiere a solicitar al representante opinión sobre el diseño y ejecución del estudio, pero no incluye el permiso para realizarlo.
- Aprobación del protocolo. Aunque es competencia del CEI, los representantes de los conglomerados también deben dar su visto bueno para asegurar que es consistente con los valores y las prioridades de los mismos.

La tercera y última categoría se refiere a que cuando un ensayo clínico en conglomerados afecta a los *intereses de una organización*, y un representante tiene autoridad suficiente para tomar decisiones en su nombre (teniendo en cuenta

disponibilidad de personal, implicaciones económicas de la participación, probabilidad de aceptación de los miembros, etc), debe obtenerse el permiso institucional.³¹

Una reflexión a este respecto es que los intereses del individuo, del colectivo, y de la organización pueden no ser los mismos y entrar en conflicto, lo que plantea una nueva duda: en tal caso ¿cómo se deben equilibrar?

4. COMUNICACIÓN Y PUBLICACIÓN

El grupo CONSORT se creó con el fin de mejorar la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos con asignación aleatoria y controlados de grupos paralelos (véase capítulo 3). A lo largo del tiempo se han producido revisiones y actualizaciones de estas recomendaciones y de otras específicas para la comunicación de resúmenes.

*Tabla 5. Declaración CONSORT
para los ensayos clínicos en conglomerados. Adaptado de Campbell et al.⁸*

- El título debe identificar correctamente que se trata de un ensayo clínico con asignación aleatoria en conglomerados.
- Se debe justificar y argumentar el diseño en conglomerados.
- Se deben especificar qué objetivos, qué intervenciones y qué resultados se refieren al nivel grupal, cuáles al individual y cuáles a ambos.
- Se debe definir el conglomerado y describir cómo se aplican a los conglomerados las características del diseño.
- Hay que mencionar los criterios de elegibilidad para los conglomerados.
- Se debe explicar cómo se ha calculado el número de conglomerados, el tamaño de cada uno, el coeficiente de correlación intraconglomerado y una indicación de su error o variabilidad.
- Se deben mencionar las técnicas de emparejamiento o estratificación si las hubiera.
- Hay que especificar cómo se generará la secuencia de aleatorización, quién reclutará los conglomerados y quién asignará las intervenciones a los conglomerados.
- Se deben mencionar los mecanismos por los que se incluirán a los individuos en los conglomerados.
- Se debe mencionar de quién se obtendrá el consentimiento (del representante del conglomerado, del individuo o de ambos) y si se hará antes o después de la aleatorización.
- En cuanto al análisis estadístico, se debe explicar cómo será tenido en cuenta el conglomerado.
- Hay que mencionar en la sección de resultados el número de conglomerados que se asignaron, cuántos recibieron el tratamiento o intervención y cuántos fueron analizados en cuanto al objetivo principal.
- Hay que informar de las pérdidas o exclusiones de conglomerados y/o individuos.

De hecho, las particularidades que presentan los ensayos clínicos en conglomerados han hecho que la declaración CONSORT se haya ocupado recientemente de este tipo de estudios.⁸ Los aspectos clave se muestran en la tabla 5 y se refieren en general a la informa-

ción aportada sobre el tipo de estudio, la identificación y características de los conglomerados, el diseño, los aspectos estadísticos en cuanto a la muestra y al análisis de los resultados y el consentimiento informado.

REFERENCIAS

1. Medical Research Council. Cluster randomised trials: methodological and ethical considerations. 2002. Disponible en: <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002406>. Consultado el 23 de julio de 2013.
2. Taljaard M, Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, the Ottawa Ethics of Cluster Randomised Trials Consensus Group. The Ottawa statement on the ethical design and conduct of cluster randomised trials: précis for researchers and research ethics committees. *BMJ*. 2013; 346: f2838.
3. Taljaard M, Weijer C, Grimshaw JM, et al. Ethical and policy issues in cluster randomized trials: rationale and design of a mixed methods research study. *Trials*. 2009; 10: 61.
4. Donner A, Klar N. Pitfalls of and controversies in cluster randomization trials. *Am J Public Health*. 2004; 94: 416-22.
5. Weijer C, Grimshaw JM, Taljaard M, et al. Ethical issues posed by cluster randomized trials in health research. *Trials*. 2011; 12: 100.
6. McRae A, Weijer C, Binik A, et al. Who is the research subject in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2011; 12: 183.
7. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ*. 2008; 336: 876.
8. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne D, Altman DG. Consort 2010 statement: extensión to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012; 345: e5661.
9. Christie J, O'Halloran P, Stevenson M. Planning a cluster randomized controlled trial. *Nurs Res*. 2009; 58: 128-34.
10. Ray WA, Stein CM, Byrd V, et al. Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons. *Med Care*. 2001; 39: 425-35.
11. Van Breukelen GJP, Candel MJJM. Calculating simple sizes for cluster randomized trials: we can keep it simple and efficient! *J Clin Epidemiol*. 2012; 65: 1212-8.
12. Preisser JS, Reboussin BA, Song EY, Wolfson M. The importance and role of intracluster correlations in planning cluster trials. *Epidemiology*. 2007; 18: 552-60.
13. Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000065.
14. Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the Public Health Impact of Health Promotion Interventions: The RE-AIM Framework. *Am J Public Health*. 1999; 89: 1322-7.
15. Gaglio B, Shoup JA, Glasgow RE. The RE-AIM framework: a systematic review of use over time. *Am J Public Health*. 2013; 103: e38-46.
16. Hahn S, Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Methodological bias in cluster randomised trials. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 10.
17. Eldridge S, Kerry S, Torgerson DJ. Bias in identifying and recruiting partici-

- pants in cluster randomised trials: what can be done? *BMJ*. 2009; 339: b4006.
18. Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and referral to improve safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 1788-95.
 19. Kerry SM, Capuccio FP, Emmett L, Eastwood JB, Plange-Rhule J. Reducing selection bias in a cluster randomised trial in 12 West African villages. *Clin Trials*. 2005; 2: 125-9.
 20. Mohan P, Iyengar SD, Martinez J, Cousens S, Sen K. Impact of counselling on careseeking behaviour in families with sick children: cluster randomised trial in rural India. *BMJ*. 2004; 329: 266.
 21. McRae A, Weijer C, Binik A, et al. When is informed consent required in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2011; 12: 202.
 22. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>. Consultado el 12 de julio de 2013.
 23. Common Rule for the Protection of Human Subjects. Health and Human Services. EEUU. 2009. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>. Consultado el 22 de julio de 2013.
 24. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf. Consultado el 23 de julio de 2013.
 25. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
 26. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
 27. Sochantha T, Hewitt S, Nguon C, et al. Insecticide-treated bednets for the prevention of *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: a cluster-randomized trial. *Trop Med Int Health*. 2006; 11: 1166-77.
 28. Giraudeau B, Caille A, Le Gouge A, Ravaud P. Participant informed consent in cluster randomized trials: review. *PLoS ONE*. 2012; 7: e40436.
 29. Council for International Organizations of Medical Sciences. Disponible en: <http://www.cioms.ch/>. Consultado el 23 de julio de 2013.
 30. Hutton JL. Are distinctive ethical principles required for cluster randomized controlled trials? *Stat Med*. 2001; 20: 473-88.
 31. Gallo A, Weijer C, White A, et al. What is the role and authority of gatekeepers in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2012; 13: 116.
 32. Weijer C, Emanuel EJ. Protecting communities in biomedical research. *Science*. 2000; 289:1142-4.

Nuevos diseños en investigación clínica

Desafíos y oportunidades

CARIDAD PONTES

JOSÉ RÍOS

FERRAN TORRES

SUMARIO

1. Introducción	244
2. Nuevos diseños en investigación clínica	245
2.1. Métodos secuenciales	245
2.2. Métodos adaptativos	251
2.3. Aproximaciones bayesianas	253
2.4. Modelización y simulación	254
2.5. Diseños enriquecidos	255
2.6. Alternativas a los ensayos controlados paralelos	256
3. La necesidad de cambios	259
3.1. Aumentar la eficiencia del proceso de investigación	259
3.2. Fusión de programas exploratorios y confirmatorios	260
3.3. Ensayos clínicos en poblaciones pequeñas	260
4. Importancia de validar la selección del diseño	262
5. Conclusiones	262
Referencias	264

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los diseños flexibles, principalmente de tipo secuencial y adaptativo, destacan como alternativas al diseño clásico, de grupos paralelos con asignación aleatoria en condiciones de doble ciego.
2. Los métodos flexibles no son medios para reducir la rigurosidad de la planificación a priori de los ensayos clínicos, sino herramientas para gestionar situaciones experimentales complejas.
3. Los diseños adaptativos permiten modificar de manera preespecificada el diseño del estudio durante su ejecución.
4. Los diseños secuenciales permiten definir la finalización de un estudio basándose en la información que se va obteniendo durante su ejecución.
5. Los diseños bayesianos emplean tanto la información previa como la obtenida en el estudio para obtener información integrada de la evidencia acumulada.
6. Los modelos biológicos y estadísticos permiten establecer predicciones y refinar el diseño de los ensayos clínicos.
7. Los sistemas de información han eliminado obstáculos a la implementación práctica de las aproximaciones secuenciales y adaptativas.
8. En poblaciones pequeñas, raras o pediátricas, los métodos alternativos pueden aumentar la viabilidad y la eficiencia de los ensayos clínicos.
9. Debe mantenerse un equilibrio apropiado entre las necesidades de eficiencia estadística y las de obtener resultados clínicamente relevantes e interpretables.

1. INTRODUCCIÓN

El diseño comparativo de grupos paralelos es un diseño robusto, intuitivo y sólido, que implementa literalmente la formulación del método científico: dos o más grupos entran simultáneamente en un mismo proceso de tratamiento y seguimiento, de duración constante, manteniendo como diferencia un único factor en estudio, la intervención estudiada. La asignación aleatoria de las intervenciones en condiciones de enmascaramiento de la identidad controla el riesgo de sesgos de asignación y evaluación. El diseño establecido prospectivamente y ejecutado conforme a un protocolo detallado permite establecer una selección a priori de los márgenes de errores estadísticos aceptables, y la conducción en paralelo asegura que los grupos reciben las intervenciones en estudio y son evaluados en condiciones semejantes. Las diferencias entre los grupos al final del proceso serán atribuibles exclusivamente al factor diferenciador, es decir, a las intervenciones en estudio, permitiendo establecer relaciones de causalidad.^{1,2}

Existen multitud de diseños experimentales distintos al clásico estudio con asignación aleatoria de grupos paralelos, cuya finalidad es adaptar los estudios a ciertas particularidades de las situaciones estudiadas. Por ejemplo, en los estudios cruzados completos o incompletos los pacientes reciben más de un tratamiento, de manera que se optimiza el análisis a partir de la variabilidad intra-individual; son útiles en patologías poco frecuentes cuando los factores en estudio son independientes de la evolución temporal.³ En los ensayos clínicos con

asignación aleatoria por conglomerados (*clusters*) no se realiza la asignación de individuos a las distintas intervenciones, sino que se asignan grupos de pacientes que comparten características comunes, generalmente geográficas o de atención sanitaria (véase capítulo 8). Permiten la asignación aleatoria cuando, o bien no es posible realizarla a nivel individual, o bien, si esta se realiza, se corre el riesgo de *contaminación* entre los grupos. Como contrapartida, requieren mayor tamaño muestral porque se debe incluir la variabilidad entre conglomerados en el análisis.⁴

Otro ejemplo son los diseños flexibles, como los secuenciales o los adaptativos; ambos aprovechan la información a medida que se obtiene para aumentar la eficiencia del estudio. Los estudios secuenciales continúan incorporando información hasta que esta es lo suficientemente precisa como para poder rechazar la hipótesis nula, en el caso de un estudio positivo, o bien para poder concluir que la probabilidad de rechazarla si se continua el estudio es demasiado baja (futilidad). Estos métodos son especialmente útiles cuando el periodo de reclutamiento es prolongado y la duración del tratamiento de un paciente es relativamente corta. Los diseños adaptativos permiten el ajuste del estudio a las condiciones reales a partir de la información obtenida durante su ejecución, maximizando la eficiencia del experimento, y en general, reduciendo sus riesgos. Muchas aproximaciones alternativas al clásico ensayo clínico paralelo producen como resultado un menor número de pacientes tratados y una menor duración del estudio, lo que representa en general una ventaja

económica y estratégica cuando la investigación está dirigida al registro de nuevos medicamentos.

No obstante, la intuición y la robustez del diseño paralelo para aportar conclusiones de causalidad consistentes y fiables cuando se realiza de manera correcta, han hecho que desde hace décadas este sea el estándar metodológico de referencia en investigación clínica por delante de otros diseños. Actualmente se considera que satisface los requerimientos metodológicos más exigentes, especialmente los de las autoridades reguladoras que, desde una posición de minimización de los riesgos potenciales para la salud pública, generalmente prefieren basar sus decisiones de comercialización de nuevos tratamientos en los resultados de ensayos de grupos paralelos con asignación aleatoria en condiciones de doble ciego (o doble enmascaramiento). Esta reticencia de las autoridades reguladoras a la toma de decisiones a partir de aproximaciones metodológicas poco habituales, junto con la elevada y creciente tasa de fracaso de productos cada vez en fases más avanzadas, hace que también las compañías farmacéuticas sean extremadamente cautelosas a la hora de aceptar diseños confirmatorios distintos del clásico ensayo clínico de grupos paralelos, con el fin de reducir el «riesgo regulador» de sus proyectos.

2. NUEVOS DISEÑOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los llamados nuevos diseños son en realidad diseños que cuentan, en su mayoría, con una tradición de décadas. Así, en la guía *ICH E9 Principios estadísticos*

para los ensayos clínicos,⁵ publicada en el año 1998, ya podemos encontrar una detallada descripción de aproximaciones secuenciales y adaptativas simples. Los métodos bayesianos de reevaluación continua se han utilizado y se utilizan ampliamente en estudios exploratorios iniciales en oncología, y los diseños adaptativos más complejos se han utilizado en la última década extensamente en los diseños de desarrollos exploratorios.⁶

A pesar de la reticencia de las autoridades reguladoras a basar sus decisiones de autorización de comercialización en metodologías distintas del estándar de referencia comúnmente aceptado, como los estudios que enlazan fases exploratorias y confirmatorias sin solución de continuidad (*seamless designs*),^{7,8} algunos diseños adaptativos complejos ya han servido de soporte central en autorizaciones de comercialización. En la tabla 1 se muestra un pequeño resumen de los distintos diseños alternativos al de grupos paralelos; los más relevantes se comentan a continuación.

2.1. Métodos secuenciales

La metodología secuencial se basa en el concepto de aprovechar la información a medida que se genera. Así, los diseños puramente secuenciales evalúan de manera continua los resultados a medida que se obtienen, trazando una trayectoria de estudio en la que cada par de pacientes es graficado. Se establecen unas normas de interrupción del estudio a partir de regiones de continuación e interrupción, de modo que si la trayectoria del estudio cruza los límites de dichas regiones se concluye el estudio.

Tabla 1. Características principales de los diseños más frecuentes en ensayos clínicos, ventajas e inconvenientes de los mismos

Diseño	Características principales	Ventajas	Inconvenientes
Diseño clásico de grupos paralelos <i>Parallel</i>	Los sujetos se asignan aleatoriamente a uno o más grupos en paralelo y se siguen durante un periodo fijo al cabo del cual se mide la variable principal. Al finalizar la fase experimental se analizan los resultados. Los sujetos no cambian de grupo asignado	Robusto, intuitivo, ampliamente aceptado	El análisis utiliza la variabilidad interindividual (entre grupos), con lo que el tamaño muestral es mayor que en diseños cruzados
Cruzado <i>Crossover</i>	Los sujetos se asignan aleatoriamente a una o más secuencias de tratamientos consecutivos, separados por periodos sin tratamiento. Al final de cada periodo de tratamiento se mide la variable principal. Al finalizar la fase experimental se analizan los resultados ajustando por secuencia y periodo	Utiliza la variabilidad intraindividual y por este motivo optimiza el tamaño muestral	Menos robusto, y más largo en ejecución que el diseño paralelo Requiere estabilidad temporal de la enfermedad y ausencia de arrastre del efecto terapéutico (<i>carry over effect</i>) para ser aceptable En los análisis convencionales la pérdida de un sujeto supone la pérdida de todos sus periodos Los diseños incompletos requieren un análisis específico
Con asignación aleatoria en conglomerados <i>Cluster</i>	Se asignan aleatoriamente grupos de pacientes con características comunes, en vez de pacientes individuales	Permite la aleatorización cuando la asignación aleatoria individual es imposible o cuando esta implica un riesgo de contaminación entre los grupos estudiados	Se debe incluir la variabilidad interconglomerado en el análisis, por lo que requieren mayor tamaño muestral
Tratamiento añadido <i>Add-on</i>	Los sujetos continúan con su tratamiento habitual de base, y se asignan aleatoriamente a recibir el tratamiento experimental o un placebo	Facilita la participación de pacientes en estudios en patologías graves	Puede ser más difícil demostrar eficacia adicional a los tratamientos disponibles
N de 1 <i>N-of 1</i>	En un único sujeto se asignan aleatoriamente las estrategias terapéuticas en distintos periodos consecutivos.	Conclusiones con alta validez a nivel del paciente	Poca validez externa en la extrapolación de resultados
De modelización de dosis-respuesta <i>Modelling and simulation for dose and dose regimen selection</i>	Evaluación del efecto de las dosis en la respuesta basándose en técnicas de modelización y simulación para seleccionar la dosis más adecuada para la siguiente fase del desarrollo	Permite estimar el efecto de dosis no estudiadas, incluidas dentro del intervalo estudiado, con una precisión predeterminada	Las estimaciones fuera del intervalo de dosis estudiadas no se consideran adecuadas. Algunos autores recomiendan establecer técnicas de ajuste de multiplicitad de la modelización.
Factorial <i>Factorial</i>	Evaluación simultánea de combinaciones de dos o más intervenciones en un diseño con número de grupos igual al factorial de las intervenciones que se combinan	Evaluación del efecto comparado e interacciones dentro del mismo estudio	El número de grupos a evaluar depende de las posibles combinaciones de los fármacos y el número de dosis, por lo que este puede ser relativamente grande; el tamaño muestral global se verá muy influido por este factor

Diseño	Características principales	Ventajas	Inconvenientes
Retirada aleatoria <i>Randomised withdrawal</i>	Todos los pacientes están en tratamiento con el fármaco en estudio, y aquellos que responden se asignan aleatoriamente a continuar recibiendo el mismo tratamiento o un placebo. Una variante consiste en conmutar a otro tratamiento activo o placebo (<i>randomised switch</i>)	Facilita la aceptación a participar de pacientes con patologías graves Permite evaluar el mantenimiento del efecto una vez este se ha obtenido	Éticamente puede ser cuestionable retirar un tratamiento que es eficaz
Retirada (o abandono) temprano <i>Early-escape</i>	Los pacientes se evalúan repetidamente para valorar su respuesta individual y se retiran del estudio si no alcanzan una respuesta mínima	Limita la duración de la exposición a un tratamiento poco eficaz Útil cuando un tratamiento menos activo puede tener un impacto importante en la salud de los pacientes Mejora la aceptabilidad de participar en estudios con placebo	Se compromete la evaluación comparada a largo plazo
Análisis basado en técnicas de decisión <i>Decision-based analysis</i>	Evaluación complementaria de eficacia y seguridad combinadas. Se realizan modelizaciones y simulaciones para identificar variables y escenarios más proclives para ejecutar determinado estudio. Otros métodos que se basan en la utilización de simulaciones estadísticas, y pueden ser útiles especialmente en poblaciones pequeñas como los diseños de ordenación jerárquica y selección (<i>ranking and selection</i>) y los diseños de comparaciones múltiples (<i>multiple comparison procedures</i>)	Útil para seleccionar diseños pragmáticos Aporta información valiosa para la toma de decisiones por parte de las agencias de evaluación de tecnologías	No puede sustituir la evaluación principal de eficacia de los ensayos clínicos
Aleatorización basada en el riesgo <i>Risk-based allocation</i>	Diseño y análisis de estudios en los que la asignación está guiada por el riesgo subyacente	Permite hacer estudios cuando las características de la enfermedad y su pronóstico dificultan operativamente o hacen éticamente cuestionable la aleatorización	Los pruebas estadísticas estándares no son válidas y los resultados se deben interpretar con cautela
Enriquecimiento de la población <i>Population enrichment</i>	Selección de poblaciones especialmente sensibles al efecto de un tratamiento a partir de marcadores genéticos o de otro tipo para maximizar las posibilidades de un estudio de medir la eficacia	La inclusión selectiva de esta subpoblación más susceptible, aumenta la posibilidad del estudio para evaluar adecuadamente el efecto del tratamiento	La extrapolación de resultados queda limitada a la subpoblación en estudio Deja sin evidencia del beneficio del tratamiento a poblaciones con menor respuesta
Aleatorización del inicio (o de la retirada) <i>Staggered start and delayed withdrawal</i>	Se selecciona aleatoriamente el momento en el que se inicia (o retira) la intervención, y se evalúa cómo dicho momento afecta a la evolución de una determinada enfermedad	Útil para evaluar la modificación en la evolución de una enfermedad	Falta de información comparada con otras intervenciones

Tabla 1. Características principales de los diseños más frecuentes en ensayos clínicos, ventajas e inconvenientes de los mismos

Diseño	Características principales	Ventajas	Inconvenientes
Tiempo hasta el inicio del efecto <i>Time-to-onset</i>	Evaluación del tiempo hasta el inicio del efecto (<i>time-to-onset</i>), de manera similar a la evaluación de tiempo hasta supervivencia	Puede ser útil para evaluar la velocidad en alcanzar un efecto cuando esta sea realmente considerada un elemento clave	En función de lo que (no) se evalúe una vez que se obtiene el efecto, se ignorará si este se mantiene y los potenciales efectos beneficiosos y adversos posteriores
Bayesiano <i>Bayesian</i>	Grupo amplio de diseños que utiliza información a priori para integrarla con los resultados del estudio actual y concluir los resultados a posteriori combinados. Se utilizan actualmente sobre todo en las fases iniciales del desarrollo clínico	En general, ofrece mayor potencia y flexibilidad y proporciona resultados de una forma más natural e intuitiva	Aunque hay sistemas para acotar el peso de la información a priori, el resultado final depende siempre de esta. Existe debate en cuanto al uso adecuado de información a priori cuando esta procede de datos externos. Este hecho penaliza su aceptación para estudios confirmatorios de eficacia, sobre todo a nivel regulador
Métodos secuenciales por grupo <i>Group sequential models</i>	Análisis intermedios que usan datos de grupos de pacientes de tamaño predeterminado, y gestionan la multiplicidad de análisis mediante ajustes del error de tipo I. Permiten finalizar prematuramente un estudio si se rechaza la hipótesis nula a partir de los resultados de los análisis intermedios. El análisis de futilidad (<i>futility</i>) permite la finalización prematura cuando la probabilidad de rechazar la hipótesis nula al final del estudio es razonablemente baja, ajustando el error de tipo II	Métodos muy sencillos de aplicar y ampliamente difundidos Los métodos similares a la aproximación de O'Brien y Fleming apelan a requerir incremento en el tamaño de la muestra Los métodos similares a la aproximación de Pocock permiten la finalización prematura en inspecciones iniciales de manera más fácil	La normas de aplicación son bastante rígidas y los tamaños de los grupos a analizar deben estar preestablecidos. Los métodos similares a la aproximación de O'Brien y Fleming hacen muy difícil la finalización en inspecciones iniciales Los métodos similares a la aproximación de Pocock requieren un incremento notable en el tamaño de la muestra
Otros diseños secuenciales	Análisis de los datos más intensivo que los métodos secuenciales por grupos. Destacan los métodos basados en funciones de gasto de alfa (<i>alpha spending function</i>) y los basados en la función de verosimilitud (<i>likelihood</i>)	Gran flexibilidad en el diseño y en las condiciones de aplicación Algunos de los métodos, como los basados en la función de verosimilitud, permiten mantener el poder estadístico independientemente de las oscilaciones en la variabilidad	Requieren conocimientos estadísticos sólidos para su diseño y análisis
Adaptativo <i>Adaptive</i>	Grupo de diseños que utilizan los datos acumulados para decidir la modificación de aspectos del estudio durante su ejecución, de una manera pre-determinada y sin menoscabo de la validez o integridad del estudio	Elevado grado de flexibilidad que permite adaptarse a las condiciones específicas de cada situación	Cuanto más adaptaciones y cuanto más afectan estas a puntos clave (v.gr., tipo de población o cambios en la variable principal), menor es su aceptabilidad a nivel regulador Son complejos en el diseño, en el análisis y en los aspectos de planificación y logísticos.

Diseño	Características principales	Ventajas	Inconvenientes
Reestimación del tamaño muestral <i>Sample size re-estimation</i>	Adaptación de los cálculos mediante métodos basados en estimaciones de la variabilidad, enmascaradas o con desvelamiento de la asignación. Los métodos que desvelan la asignación pueden combinarse con los secuenciales por grupos y reestimación del tamaño muestral (<i>Group sequential models combined with sample size re-estimation</i>)	Permite adaptarse a cambios respecto a la variabilidad esperada Se puede combinar con métodos secuenciales por grupo para establecer reglas de finalización prematura. La heterogeneidad entre las etapas es menos pronunciada que en los diseños de adaptación de respuesta, y en general no se considera un problema	Los métodos que desvelan el enmascaramiento son poco aceptados por las agencias reguladoras, y requieren una organización muy estricta de todos los aspectos operacionales Cualquier sospecha de desviación puede comprometer la credibilidad del estudio
Incremento de muestra a partir de resultados prometedores <i>Sample size increase based on promising interim results</i>	Ampliación del tamaño muestral cuando los resultados son prometedores en un análisis intermedio, con el fin de garantizar o aumentar el poder estadístico en el análisis final	Permite maximizar las posibilidades de éxito	Requiere la aplicación de métodos estadísticos bien fundamentados pero poco difundidos. Por este motivo puede provocar conflictos en diferentes ámbitos Requiere desvelar la asignación de tratamientos
Modelos con adaptación de la aleatorización mediante minimización <i>Minimisation</i>	Método de asignación dinámica de los pacientes a los grupos de tratamiento para asegurar el equilibrio de la distribución de los factores pronósticos entre los grupos	Mejora la estratificación y aleatorización simple en mantener el equilibrio entre grupos; maximiza la eficiencia en ensayos de tamaño pequeño a moderado Muy adecuados para fases iniciales del desarrollo clínico	El rendimiento disminuye cuando se introduce más incertidumbre en el método de minimización y si existen interacciones de covariables especificadas. Las pruebas estadísticas estándares no son aplicables y hay debate en cuanto a qué pruebas son las óptimas
Adaptativos más complejos	Permiten adaptar varios elementos del estudio (v.gr., criterios de inclusión, número de grupos / dosis, esquema de aleatorización, variable principal, reglas de finalización, cambio entre no inferioridad y superioridad o viceversa) en base a resultados acumulados. El <i>II/III seamless interventional design</i> parte de un diseño de búsqueda de dosis y luego adapta la asignación en función de la respuesta, descartando grupos del estudio para convertirse sin solución de continuidad en un diseño confirmatorio, en el que se analizan conjuntamente los datos de ambas fases	Aumentan la probabilidad de resultados positivos mediante selección de los sujetos con mayor respuesta al tratamiento, eliminación de grupos sin actividad, cambios en la hipótesis del estudio o en la variable principal, etc. Pueden ser utilizados tanto en las fases tempranas como tardías del desarrollo, o bien como combinación de ambas (<i>II/III seamless design</i>) Optimizan el tiempo en el plan de desarrollo	Son muy exigentes operacionalmente La realización de muchas adaptaciones críticas (v.gr., tipo de población y variable principal) en estudios confirmatorios dificulta su aceptación desde el punto de vista regulador En los <i>seamless designs</i> la ausencia de separación entre la fase exploratoria y la confirmatoria impide reaccionar ante imprevistos. Además, la heterogeneidad entre las dos etapas puede ser muy pronunciada, invalidando la combinación de las dos etapas

A pesar de que la metodología estadística es relativamente antigua,⁹⁻¹¹ no se aplicó en investigación clínica hasta que se desarrolló y simplificó el cálculo de las pruebas estadísticas en la década de los 70. Pocock¹² y O'Brien y Fleming¹³ fueron los primeros que describieron métodos aplicables al análisis de datos acumulados en una serie de momentos predeterminados (métodos secuenciales por grupos, MSG). Los MSG no analizan la trayectoria paciente a paciente, sino que realizan análisis intermedios de los datos con grupos de pacientes de tamaño preestablecido, gestionando la multiplicidad de análisis mediante diversos métodos de ajuste del error de tipo I, y permiten finalizar prematuramente un estudio si se rechaza la hipótesis nula a partir de los resultados de los análisis intermedios. Existe la posibilidad de emplear valores de alfa variables en cada análisis intermedio, de manera que en los primeros análisis (cuando hay pocos pacientes) sea difícil rechazar la hipótesis nula, mientras que sea más fácil en análisis sucesivos. Este diseño, propuesto por O'Brien y Fleming, hace difícil la finalización prematura del estudio a no ser que las diferencias sean enormes, lo cual limita el interés práctico de este diseño secuencial. Por otro lado, el método de Pocock, que reparte de manera equitativa el nivel de alfa, sí que facilita la finalización en los primeros análisis intermedios. No obstante, el valor de alfa es mayor en el análisis final con el método de Pocock que con el método de O'Brien y Fleming, por lo que requiere un mayor tamaño muestral para ejecutarlo.

Una variante particular del método secuencial por grupos consiste en la rea-

lización de análisis intermedios para la finalización prematura por «futilidad». Si la probabilidad de que el estudio pueda rechazar la hipótesis nula al final del estudio es razonablemente baja en una inspección predeterminada, entonces puede tomarse la decisión de interrumpir el estudio, evitando la exposición de más sujetos a un experimento que será muy probablemente inconclusivo. Como este análisis no está encaminado a la finalización prematura por demostración de eficacia, sino justamente por la ausencia de esta, no conlleva aumento del error de tipo I; de hecho la base metodológica que subyace se basa en un ajuste del error de tipo II.

Hay numerosos métodos alternativos a los MSG que permiten el análisis de manera más intensiva y con mayor flexibilidad, entre los que destacamos dos por su difusión y aplicación práctica: a) los métodos basados en funciones de gasto de alfa,^{14,15} y b) los métodos basados en la función de verosimilitud, en línea con los desarrollos de los autores iniciales del método secuencial, ampliados por Anscombe¹⁶ y perfeccionados después por Whitehead.^{17,18} Una norma general de aplicabilidad de los estudios secuenciales es que, para ser eficientes, el tratamiento del paciente y el tiempo de observación para la determinación de la variable principal deben ser más breves que el periodo esperado de reclutamiento. De lo contrario, las decisiones se toman cuando ya no suponen ningún ahorro de muestra respecto de los diseños no secuenciales. También es importante poder obtener los resultados a medida que se producen y con el mínimo retraso, especialmente en los estudios puramente

secuenciales; este punto, junto con la incertidumbre acerca del momento exacto de finalización del ensayo y su consecuente complejidad en la planificación, han limitado durante mucho tiempo su aplicación en la práctica. No obstante, su aplicación puede estar indicada o ser útil en los ensayos clínicos con variables de evaluación basadas en el tiempo hasta la presentación, al permitir acortar el seguimiento en el grupo menos eficaz una vez se alcanza un número predeterminado de eventos. La disponibilidad de la captura de datos remota y en tiempo real, mediante aplicaciones seguras y validadas, proporciona una oportunidad excelente para que estos métodos se implementen incluso en estudios multicéntricos multinacionales e intercontinentales. En todos los casos, los métodos secuenciales requieren una estricta predeterminación de los análisis y criterios de decisión, independencia entre los análisis y la gestión y conducción del estudio, y una estricta preservación de la confidencialidad de los resultados para evitar así su influencia sobre la ejecución del ensayo. En estas condiciones, los métodos secuenciales son eficientes y robustos, y suelen requerir menos pacientes y menor tiempo para alcanzar conclusiones, por lo que existe una oportunidad real para aumentar su utilización.

2.2. *Métodos adaptativos*

El concepto clave de los diseños adaptativos es el uso de la información recabada durante la ejecución de un estudio para decidir la modificación de aspectos del mismo, sin comprometer su validez ni su integridad. La extrema flexi-

bilidad de estos métodos y su aparente capacidad para optimizar el diseño y la ejecución de los estudios han llamado la atención tanto de los promotores¹⁹ como de agencias reguladoras,²⁰⁻²³ y han motivado la publicación de buenos artículos de opinión y revisiones recientes.²⁴⁻²⁷

A menudo los parámetros determinantes del diseño de un estudio no se conocen con precisión en el momento de redactar el protocolo, y es preciso asumir una serie de premisas que posteriormente pueden resultar, o no, acertadas. Los diseños adaptativos prevén, de forma predeterminada, la modificación de uno o varios elementos del diseño (v.gr., tamaño de la muestra, razón de aleatorización, grupos comparados, criterios de inclusión y exclusión de pacientes, cambios en la variable principal, ajuste de las hipótesis estadísticas —por ejemplo de no-inferioridad o superioridad—, o combinación de ensayos o fases de tratamiento) a partir de los resultados de análisis intermedios predeterminados, con objeto de ir corrigiendo o refinando algunos aspectos del diseño sin aumentar el error de tipo I.

El término adaptativo engloba multitud de procedimientos, algunos muy simples y ampliamente utilizados y otros de mayor complejidad; la denominación de diseños adaptativos suele reservarse para estos últimos.

En relación a estos diseños, hoy en día se puede afirmar que ya hay un buen nivel de consenso, que la metodología estadística que soporta estos diseños está ampliamente fundamentada,²⁸⁻³⁰ y que la preservación del error de tipo I y la metodología inferencial subyacente están, en general, considerados resuel-

tos.³¹⁻³⁶ Por tanto, estos puntos per se no significan ninguna limitación para su implementación práctica.

Un ejemplo de las adaptaciones simples más ampliamente utilizadas es la reestimación del tamaño muestral. En el cálculo inicial se utilizan estimaciones de variabilidad para los parámetros principales del estudio basadas en datos previos o referidos en la literatura, pero estas estimaciones pueden resultar inexactas. Se pueden adaptar los cálculos mediante métodos basados en estimaciones ciegas de la variabilidad o bien empleando métodos que requieren el desvelamiento de la asignación. Para una información más detallada se pueden consultar algunas publicaciones excelentes que revisan este tema.³⁷⁻⁴⁰ La inspección de la variabilidad de una parte de los datos recogidos en el propio estudio, manteniendo el enmascaramiento de la asignación a tratamientos, puede emplearse para verificar la validez del cálculo inicial. Si la variabilidad propia del estudio resulta ser sustancialmente distinta, la nueva estimación se emplea para enmendar en consecuencia el protocolo.⁴¹ En general, los métodos que no requieren el desvelamiento de la asignación son claramente preferibles, puesto que son de implementación relativamente fácil, y no comportan riesgo de generar sesgos operacionales. Recientemente se están aplicando también métodos que proponen la ampliación del tamaño muestral cuando los resultados son prometedores en un análisis intermedio, con el fin de garantizar o aumentar el poder estadístico en el análisis final.^{42,43}

La modificación de los criterios de inclusión y exclusión del estudio duran-

te su conducción es otra modificación frecuente, que puede englobarse en el concepto de adaptación. Si este cambio es sustancial, suele ser necesario hacer una modificación adicional al protocolo para incluir la estratificación del análisis en función de la utilización de los criterios iniciales o finales. Otro cambio habitual es el de la interrupción de un grupo de tratamiento o nivel de dosis como consecuencia de nueva información sobre la seguridad de ese tratamiento o dosis; esta información puede proceder del propio estudio o de estudios llevados a cabo de manera simultánea.

Hablamos de estudios adaptativos cuando en el protocolo ya se describen de entrada distintos cambios condicionados a los resultados de análisis intermedios predeterminados: su implementación está prevista a partir de reglas de modificación, y se prevén los sistemas estadísticos y logísticos para que no se comprometan ni el enmascaramiento del estudio, ni la integridad de los resultados, ni la protección frente a los errores estadísticos. El tipo de modificaciones sustanciales del diseño de estos estudios adaptativos con frecuencia implica la interrupción de grupos de tratamiento o niveles de dosis ineficaces. Los pacientes que se encontraban en los grupos que se interrumpen pueden o no finalizar el tratamiento; si continúan en tratamiento, pueden pasar a fases de seguimiento no comparativas en condiciones abiertas (no enmascaradas), o bien derivarse a otros niveles de dosis o grupos de tratamiento. La entrada de nuevos pacientes al estudio puede requerir un cambio en los procedimientos de asignación, que puede pasar a ser desequilibrada, aumentando

la muestra en uno o varios grupos cuyos resultados son aparentemente mejores, y manteniendo otros grupos con el mínimo tamaño requerido (por ejemplo, para evitar un aumento del número de sujetos en el grupo de placebo o de control). En este último caso los aspectos prácticos pueden ser muy complejos, ya que debe realizarse una reasignación de los pacientes y una modificación de las medicaciones enmascaradas, manteniendo las garantías de trazabilidad y sin romper el enmascaramiento del ensayo. Esto puede requerir la fabricación, el acondicionamiento y la distribución de lotes de medicación adicionales en previsión de distintos escenarios, y aumentar las necesidades de medicación para el estudio. Cuando la medicación es escasa o muy costosa, puede ser necesario recuperar y reacondicionar las unidades para adaptarlas a la nueva situación, lo cual puede ser extremadamente complejo, y necesitar estructuras de soporte y controles de calidad muy importantes.

2.3. Aproximaciones bayesianas

El concepto clave de los diseños bayesianos es la utilización del conocimiento previo en el diseño y el análisis de la información de un nuevo estudio; podría decirse que la pregunta clave que se plantean es cómo se modifica el conocimiento previo ante la aparición de una nueva evidencia. Así, la estadística bayesiana se inicia a partir de una creencia o enunciado previo, consistente en una distribución de probabilidad, que se actualiza con los resultados observados en nuevos experimentos para integrar un enunciado posterior, consistente tam-

bién en una distribución de probabilidad, de modo que todos los resultados disponibles se tienen en cuenta. Los diferentes tipos de evidencias se pueden combinar en el modelo general de probabilidad, o se incluyen en el mismo a partir de la distribución de probabilidad previa. En la actualidad hay buenos textos de revisión de estos métodos aplicados a los ensayos clínicos.⁴⁴⁻⁴⁸

Por contraposición a los métodos bayesianos, los métodos clásicos o frecuentistas establecen inferencias basándose únicamente en la evidencia observada, sin tener en cuenta formalmente la información previa, a excepción de la estimación de la variabilidad y las diferencias esperadas para el cálculo del tamaño de la muestra. Los métodos bayesianos, mediante la aplicación de la distribución posterior a la curva de poder del estudio, permiten obtener una estimación más precisa de las diferencias entre los tratamientos, así como la distribución de probabilidad para un intervalo de diferencias posibles. Esto permite una estimación más precisa y realista del cálculo del poder de un determinado tamaño de muestra.

En ensayos clínicos de prueba de concepto los métodos bayesianos pueden maximizar la utilidad de la escasa información disponible. Estos estudios suelen incluir pocos pacientes que se observan durante un periodo relativamente corto, con objeto de obtener señales de seguridad y estimaciones preliminares de eficacia. Estas evaluaciones, a menudo, se hacen a tiempos repetidos y empleando escalas continuas, pero con frecuencia los análisis de las variables principales las categorizan en variables dicotómicas

de respuesta positiva o negativa en un momento único del tiempo, con la consiguiente pérdida de información. Asimismo, debido al pequeño número de sujetos participantes, solo pueden detectarse con un poder estadístico razonable aquellos problemas de seguridad que ocurren en un porcentaje relativamente elevado de pacientes, y con señales de eficacia relativamente intensas. Los métodos bayesianos pueden mejorar la detección de señales de seguridad y eficacia utilizando datos e información externos al ensayo. Además, la integración de los datos obtenidos en estudios de prueba de concepto en los estudios de fases más avanzadas puede maximizar la utilidad de esta información mediante métodos de modelado bayesiano.^{49,50}

Lógicamente los diseños bayesianos se han empleado y se emplean con relativa frecuencia en estudios de fases I y II, ya que estos estudios son, por su naturaleza exploratoria, ideales para métodos secuenciales y adaptativos, y estas características son los puntos fuertes de la metodología bayesiana. Así, en la fase I, los diseños, las decisiones de escalado y los incrementos de dosis se basan en las expectativas a partir de la información preclínica y de los datos observados en niveles de dosis previos. En estudios de fase II es importante poder interrumpir de manera precoz algún nivel de dosis o incluso el ensayo entero si la eficacia del producto no es la esperada. También es importante poder implementar análisis intermedios no previstos, o cambiar la proporción de pacientes asignados aleatoriamente a cada tratamiento de manera adaptativa.⁵¹ Los diseños bayesianos se han aplicado

extensamente en oncología, y son especialmente apropiados para el estudio de las enfermedades raras, en las que las dificultades de reclutamiento hacen especialmente importante la utilización de toda la información disponible para la evaluación de los tratamientos.

2.4. Modelización y simulación

La aproximación etiológica a los procesos subyacentes a la enfermedad mediante el estudio de los cambios fisiológicos, bioquímicos y genéticos en los estados patológicos permite el diseño racional de nuevas estrategias farmacoterapéuticas y el planteamiento de los estudios clínicos desde un punto de vista mecanístico. El detallado conocimiento de la farmacodinamia de los compuestos y de su farmacocinética permite establecer relaciones entre la exposición sistémica y el lugar de acción con los parámetros biológicos o biomarcadores, y construir modelos de actividad que sirven para guiar el diseño de los experimentos clínicos, tanto en la selección de poblaciones como de las variables de medida, los momentos de evaluación y la elección de las dosis a estudiar.⁵²

Una aplicación de las simulaciones en las fases exploratorias es la construcción de modelos virtuales de enfermedad a partir de la información biológica y clínica disponible (experimental o publicada) sobre la fisiopatología, la farmacodinámica y los efectos clínicos de diversos tratamientos conocidos. En los modelos virtuales resultantes se introducen parámetros de los fármacos candidatos, de tipo farmacocinético y farmacodinámico, para simular sus posibles efectos

clínicos y así guiar la selección de moléculas candidatas a desarrollar, orientar sobre su dosis y posología óptimas, y sobre la mejor manera de medir su eficacia y seguridad.^{53,54} En fases posteriores, es práctica habitual que la decisión de selección de dosis y el diseño de los estudios confirmatorios de eficacia se apoye en parte en modelos de farmacocinética y farmacodinámica contruidos con los datos del desarrollo exploratorio.

En pediatría, la obtención de datos sobre dosis, exposición y respuesta en adultos suele preceder a los estudios pediátricos, de modo que el modelado a partir de estos suele emplearse para seleccionar las pautas a estudiar en niños, o los tiempos de muestreo o evaluación, optimizando así el diseño de los estudios.⁵⁵

Por último, la modelización estadística se puede utilizar para seleccionar los diseños más idóneos para un estudio determinado, las poblaciones diana que más pueden beneficiarse del nuevo tratamiento y para establecer la estrategia de desarrollo más eficiente.^{56,57}

2.5. Diseños enriquecidos

La selección de poblaciones especialmente sensibles al efecto de un tratamiento es una manera de maximizar las posibilidades de un estudio para evaluar apropiadamente la eficacia. Así, en algunas situaciones clínicas, una intervención puede ser más eficaz en pacientes con determinadas comorbilidades o con determinadas características fisiopatológicas, de manera que el estudio puede *enriquecerse* con la inclusión selectiva de esta subpoblación más susceptible, aumentando sus posibilidades

de evaluar adecuadamente el efecto del tratamiento. Además, los diseños enriquecidos pueden suponer una solución útil en situaciones en las que el reclutamiento es difícil, por ser cuestionable la equivalencia clínica (*clinical equipoise*) o cuando la ausencia de alternativas eficaces en patologías graves hace que los pacientes sean reticentes a participar en diseños con asignación aleatoria comparativos con placebo.^{58,59} Estos diseños se pueden también combinar con otros para optimizar su ejecución.⁶⁰

Una forma de llevar a cabo esta estrategia consiste en la selección de poblaciones a partir de una fase inicial de inducción de respuesta en la que todos los sujetos reciben el tratamiento en estudio, y solo los que han respondido se distribuyen aleatoriamente a una fase ciega (enmascarada) de retirada del tratamiento mediante la asignación a tratamiento activo o placebo. Aquellos que durante la fase a doble ciego pierden la respuesta al tratamiento pueden, a su vez, entrar en una fase de extensión abierta (no enmascarada) en la que reciben el tratamiento activo. Este diseño permite gestionar los conflictos éticos y las cuestiones prácticas de accesibilidad (cuando existen datos preliminares que sugieren una actividad relevante de un compuesto nuevo en indicaciones con nulas o escasas alternativas), especialmente en enfermedades graves y poco prevalentes, a la vez que proporciona elementos de causalidad suficientemente sólidos como para poder establecer la eficacia de un tratamiento, e incluso servir de soporte a una decisión reguladora sobre la utilidad del nuevo producto.^{61,62} Su aplicabilidad, no obstante,

viene condicionada por la ausencia de efectos permanentes de la medicación que se arrastren de manera posterior a su retirada (efecto *carry-over*), y a que la enfermedad de base no tenga oscilaciones importantes en su actividad que confunda las evaluaciones durante el estudio. Tampoco es un diseño sin problemas éticos, pues en su mismo concepto implica la retirada temporal de un tratamiento beneficioso en aquellos pacientes que han alcanzado una respuesta clínica durante la fase de inducción.

Otra forma de diseño enriquecido es la modificación adaptativa de los criterios de selección de pacientes, restringiendo la entrada a aquellos pacientes que con más probabilidad se beneficiarán de los tratamientos,⁶³ a medida que los datos acumulados van mostrando que un subgrupo de pacientes tiene mayor probabilidad de respuesta.

A medida que se van conociendo mejor las causas de la variabilidad interindividual en la respuesta biológica, resulta cada vez más viable la definición a priori de subgrupos de pacientes en los que los tratamientos tienen mayor o menor probabilidad de resultar eficaces. Así, la asociación de perfiles biológicos específicos con factores pronósticos de respuesta, a partir de características clínicas, biomarcadores, expresión génica o genotipos, es cada vez más habitual en los trabajos científicos de tipo exploratorio. Su aplicación al desarrollo clínico es una consecuencia obvia, de manera que la selección de poblaciones con mayores probabilidades de obtener un beneficio del tratamiento en base a criterios de inclusión específicos (v.gr., la expresión de mutaciones tumorales

en oncología) es una práctica cada vez más extendida.

Cualquier aplicación de las estrategias de enriquecimiento requiere una planificación detallada, con simulación de escenarios que permitan ponderar las ventajas del incremento en el poder del estudio y el ahorro en el tamaño de la muestra, con las mayores dificultades de reclutamiento que suponen los criterios más acotados y con las limitaciones a la aplicabilidad de los resultados que supondrá la restricción de los criterios de inclusión en el estudio.

2.6. *Alternativas a los ensayos controlados paralelos*

En general, los estudios pueden contar con controles internos o externos, que pueden ser históricos o concurrentes. Existen abundantes sesgos y problemas asociados al uso de controles externos, por lo que la situación ideal para evaluar la eficacia y la seguridad de un nuevo producto es poder contar siempre con un grupo de control interno. No obstante, pueden darse circunstancias excepcionales en las que sea inviable contar con controles internos concurrentes, como, por ejemplo, en las enfermedades por déficit enzimático en las que la utilización de un placebo puede ser éticamente inadmisibles. En estos casos puede ser aceptable utilizar controles externos históricos, por ejemplo, procedentes de registros de pacientes tratados con el estándar de tratamiento hasta la fecha, o sin tratamiento alguno. Para que estos controles puedan ser de utilidad, es preciso que se conozca bien el curso natural de la enfermedad en ausencia de trata-

miento, y que los datos de los registros sean suficientemente detallados para poder establecer comparaciones apropiadas. Por esto resulta importante que se detecte en fases precoces del desarrollo de un nuevo medicamento si va a ser necesario emplear controles históricos, de modo que se pueda prever la creación de una base de datos adecuada que esté disponible para cuando sea precisa.

La utilización de los datos en situación basal del paciente como referencia no constituye, en realidad, un grupo de control, y, a efectos prácticos, debe considerarse como una descripción de caso clínico o serie de casos no comparativa. Por último, en algunas situaciones concretas la realización de ensayos con asignación aleatoria con un único sujeto (N de 1) puede ser útil para decidir la mejor estrategia terapéutica para un paciente determinado;⁶⁴⁻⁶⁶ los datos acumulados de la experiencia de N de 1 en una serie de pacientes solo raramente y en circunstancias muy especiales puede emplearse como fuente de evidencia sobre la actividad de un tratamiento.

Los diseños factoriales permiten evaluar simultáneamente combinaciones de dos o más intervenciones o tratamientos para determinar si la combinación aporta ventajas respecto a las intervenciones individuales, obteniendo una evaluación de los efectos de dosis y superficie-respuesta. Para ello, este diseño incluye los tratamientos estudiados por separado y todas las posibles combinaciones de los mismos, resultando en un número de grupos igual al factorial del número de tratamientos a combinar; de este modo se estiman los efectos y las potenciales interacciones (sinergias, adiciones o anta-

gonismos) de los tratamientos estudiados. Se considera el diseño clave en el desarrollo de combinaciones a dosis fijas.⁴

En los diseños de tratamiento añadido (*add-on*) se estudian pacientes que ya están recibiendo tratamientos activos frente a la enfermedad en estudio, a los cuales se asigna de forma aleatoria a recibir adicionalmente un placebo o un tratamiento experimental con mecanismo de acción distinto a los que ya están recibiendo.⁶⁷ Esta alternativa facilita la participación en ensayos clínicos de pacientes con patologías graves para las que existen alternativas de tratamiento activo, aunque con una eficacia incompleta.

En los ensayos de aleatorización del abandono de la medicación en estudio (*randomised withdrawal*), todos los pacientes inician tratamiento con el tratamiento experimental, y aquellos que responden al mismo se asignan aleatoriamente a continuar recibiendo el mismo tratamiento o un placebo, para evaluar el mantenimiento del efecto una vez este se ha obtenido. Una variante de los diseños de retirada consiste en la aleatorización a conmutar tratamientos (*randomized switch designs*), es decir, a cambiar a otro tratamiento activo o bien placebo una vez se ha alcanzado un efecto determinado.⁶⁸

Se debe tener en cuenta, al evaluar los resultados de estos estudios, que son solo aplicables a la subpoblación que obtiene inicialmente el efecto buscado. Por lo tanto, si la población que inicialmente se trata y el subgrupo que responde favorablemente y finalmente puede ser seleccionado de forma aleatoria a la retirada son muy distintos, la extrapolación a la población general de los

resultados puede ser muy difícil. Para una evaluación no sesgada del efecto de mantenimiento, se recomienda que el diseño sea doble-ciego. En otros diseños en los que el abandono no se decide de manera aleatoria, la comparabilidad de los grupos generados, y por tanto las conclusiones del ensayo, están formalmente comprometidas. En el diseño de estos estudios deben considerarse no solo razonamientos de índole científica, sino también de tipo ético, que deben valorar cuidadosamente la *clinical equipoise* y la pertinencia de retirar un tratamiento que ya se ha mostrado eficaz.

Los diseños de abandono o escape temprano (*early-escape design*) permiten acotar la duración de la exposición a tratamientos que no son suficientemente eficaces o a placebo, y pueden ser útiles cuando éticamente no puede descartarse que la asignación a determinados tratamientos tenga un impacto negativo en la salud de los pacientes.

Los diseños basados en análisis de decisión (*decision analysis-based design*),⁶⁹ basados en modelación y simulación, se utilizan principalmente para la evaluación complementaria de eficacia y seguridad de manera combinada, y son útiles para las agencias de evaluación de tecnologías. También se usan para identificar las variables, poblaciones y escenarios más adecuados para ejecutar determinado estudio. Así se predefinen variables de eficacia y seguridad de acuerdo a unas probabilidades plausibles, cuyos pesos específicos se asignan de acuerdo a preferencias.⁷⁰ Otros diseños que contemplan simulaciones estadísticas para la búsqueda de las variables y/o muestras ideales son la ordenación jerárquica y se-

lección (*ranking and selection*) y los procedimientos de comparaciones múltiples (*multiple comparison procedures*).^{71,72}

En algunas situaciones, debido a determinadas características de alguna enfermedad y a su pronóstico, distribuir aleatoriamente a los pacientes puede resultar operativamente difícil o éticamente cuestionable. Existen métodos que permiten diseñar y analizar estudios en los que la asignación está guiada por el riesgo subyacente de los pacientes (*risk-based allocation*). No obstante, al asociar factores pronósticos a la asignación de las intervenciones se produce una confusión inevitable, inherente al método, de manera que las técnicas estadísticas estándar no son válidas para el análisis y los resultados obtenidos deben evaluarse con cautela.⁷³⁻⁷⁵

En algunas situaciones, en vez de asignar aleatoriamente el tipo de tratamiento, se puede asignar aleatoriamente el momento en el que se inicia la intervención (*staggered start*), para evaluar cómo el momento del inicio del tratamiento puede influir en su eficacia en una determinada enfermedad.^{76,77} Este método se ha propuesto para estudios de modificación del curso natural de enfermedades como, por ejemplo, las demencias tipo Alzheimer,⁷⁸⁻⁸¹ si bien parece más aplicable a estudios de tipo exploratorio que a estudios confirmatorios. Una variante de este método consiste en distribuir aleatoriamente el momento de la retirada del tratamiento o intervención (*delayed withdrawal*).⁸²

Finalmente, los métodos basados en la evaluación del tiempo hasta el inicio del efecto (*time-to-onset*), de manera similar a la evaluación de tiempo has-

ta supervivencia, se han propuesto por determinados autores como métodos adecuados para evaluar la velocidad en alcanzar un efecto, cuando esta sea realmente considerada como un elemento clave de la eficacia de un tratamiento.^{83,84}

3. LA NECESIDAD DE CAMBIOS

En los últimos años, la rápida evolución del entorno de la investigación clínica ha ido generando distintas circunstancias que han estimulado el desarrollo y la aplicación práctica de las distintas alternativas a los diseños clásicos.

3.1. *Aumentar la eficiencia del proceso de investigación*

La presión por disponer de nuevos medicamentos eficaces en patologías con necesidades médicas no cubiertas resulta acuciante, y cualquier método que permita acortar la espera representa una oportunidad para pacientes con enfermedades sin alternativas terapéuticas eficaces.

Por una parte, la implementación de las nuevas tecnologías de la información en el proceso de captura de datos durante los estudios ha permitido acortar drásticamente los tiempos de integración, gestión y depuración de datos, eliminando prácticamente todos los obstáculos a la implementación práctica de las aproximaciones secuenciales. El mero hecho de disponer de la información en tiempo casi real plantea de manera natural su aprovechamiento en aras de la eficiencia de la investigación.

De manera similar, la disponibilidad de sistemas remotos, que permiten

la asignación centralizada de pacientes en estudios multicéntricos a nivel mundial, abre la posibilidad de aplicar en la práctica conceptos como la asignación adaptativa, con un dinamismo que no resultaba viable antes de la era de las telecomunicaciones e Internet.

Otro aspecto a considerar es el requerimiento progresivo para acelerar la ejecución de los ensayos. Por una parte, el constante progreso en terapéutica motiva la continua aparición de nuevos tratamientos en el mercado. Durante la realización de un estudio en patologías crónicas o con periodos de observación prolongados no es infrecuente que se produzcan cambios en la práctica clínica habitual. Estos cambios pueden afectar el reclutamiento de pacientes, que puede resultar inviable, tanto desde el punto de vista ético como práctico, por ejemplo, en estudios controlados con placebo o que empleen como referencia un tratamiento que, a raíz de las novedades, no se considere ya la mejor opción disponible. Asimismo, un estudio muy dilatado en el tiempo puede obtener conclusiones basadas en estándares de tratamiento obsoletos, o puede sufrir problemas de heterogeneidad derivados de los cambios en el manejo terapéutico de los pacientes, modificaciones en el riesgo en situación basal de la población estudiada, o mejorías del pronóstico de la enfermedad a lo largo de la conducción del estudio. Estos últimos pueden afectar asimismo al poder del ensayo, puesto que la estimación del tamaño de la muestra se realizó de manera previa al inicio del estudio y basándose en datos que ya no están vigentes.

En otro orden de cosas, los costes derivados de la ejecución de un ensayo son proporcionales a la duración del mismo, de manera que conseguir diseños eficientes en cuanto a la optimización del número de pacientes necesarios y la duración de la ejecución siempre ha sido una prioridad de los financiadores de la investigación clínica, más marcada si cabe en los últimos años. Las autoridades reguladoras han ido aumentando su exigencia respecto a los requerimientos para la comercialización de nuevas entidades moleculares, y es preciso realizar programas de investigación cada vez más costosos y prolongados; mientras, los periodos de exclusividad de patente no se han modificado sustancialmente. Por ello las empresas farmacéuticas tratan de maximizar el retorno de inversión mediante estrategias que permitan reducir los costes y acelerar el desarrollo clínico de los nuevos productos, en un entorno comercial muy agresivo.

Por último, y con motivo de la globalización industrial y la armonización de requerimientos reguladores, se ha estimulado de manera importante la realización de estudios internacionales e intercontinentales (véase capítulo 3). La ejecución de un protocolo en entornos geográficos distintos y distantes supone retos de tipo financiero y logístico, pero también metodológicos en cuanto a la gestión de la heterogeneidad de los datos.

3.2. *Fusión de programas exploratorios y confirmatorios*

Los diseños adaptativos sin interrupciones o *seamless* combinan en un único

ensayo los objetivos tradicionalmente abordados en ensayos independientes, evitando los lapsos de tiempo entre fases de desarrollo debidos a la evaluación de resultados de los estudios de una fase antes de iniciar el diseño y la puesta en marcha de la siguiente.^{85,86} Estos estudios son tanto de fase I/II, en los que se unen los objetivos de tolerabilidad de la fase I a los de exploración de actividad en fase II, como de fase II/III, en los que la selección de dosis se enlaza sin solución de continuidad con la fase confirmatoria de la eficacia de las dosis seleccionadas. En este último ejemplo, la primera etapa del ensayo podría ser similar a un ensayo de fase tardía II, con un grupo de control y varios grupos de tratamiento (por ejemplo, diferentes niveles de dosis), con uno o varios análisis intermedios en los que se toman decisiones sobre la continuidad de los niveles de dosis menos eficaces. Se realiza la adaptación conforme al protocolo, y uno o más de los grupos de tratamiento activo continúan en la segunda fase junto con el grupo de control. El análisis final comparativo del o los grupos seleccionados respecto del grupo de control utiliza los datos de ambas etapas del ensayo. Esto permite una reducción en la duración del desarrollo clínico al eliminar el tiempo de transición entre fases, una mayor eficiencia en la utilización de los datos de las dos etapas del ensayo, con un menor número final de pacientes incluidos para obtener la conclusión de eficacia, y un seguimiento de seguridad prolongado que se obtiene antes en el desarrollo, puesto que se inicia el seguimiento a largo plazo ya en la primera fase.⁸⁷

3.3. *Ensayos clínicos en poblaciones pequeñas*

El diseño clásico de grupos paralelos requiere una estimación precisa del tamaño de la muestra al objeto de garantizar un poder suficiente para concluir de manera significativa. Cuando una característica determinante de la enfermedad a estudiar es su escasa incidencia o prevalencia, estas estimaciones determinan que es necesaria una muestra mayor de la disponible, incluso en aproximaciones multicéntricas; esto aboca a estudios con poder insuficiente o, directamente, a concluir que el ensayo clínico es inviable.^{88,89}

En poblaciones pequeñas, además, el riesgo de sesgos debidos a errores no sistemáticos puede ser mucho más relevante que cuando se emplean muestras amplias, en las que estos efectos se diluyen.⁹⁰ No obstante, estas poblaciones precisan disponer, tanto o más que las poblaciones prevalentes, de evidencias sobre sus a menudo escasas opciones terapéuticas. En poblaciones pequeñas, por lo tanto, es especialmente necesario aplicar metodologías que permitan maximizar la utilidad y la consistencia de la información disponible.⁹¹

Un caso particular en el que es especialmente acuciante aumentar la eficiencia de los diseños de los ensayos clínicos son las enfermedades raras, es decir, aquellas indicaciones en las que, por la rareza de la enfermedad y la escasez de pacientes, la investigación de nuevos tratamientos no representa, a priori, un interés comercial sustancial en términos convencionales. Mientras en las enfermedades muy prevalentes uno de los objetivos predominantes para

disponer de diseños eficientes es aumentar la competitividad financiera, en las enfermedades raras la necesidad de estos diseños está guiada por la dificultad para obtener pruebas de eficacia en poblaciones extremadamente escasas. En estas situaciones puede no haber tratamientos de referencia, o es posible que estos no dispongan de datos objetivos de eficacia. También es frecuente que la comparación con placebo se valore como éticamente inviable. En general, la urgencia del desarrollo clínico del nuevo medicamento viene determinada por la gravedad de la patología y el vacío terapéutico.

Los pacientes pediátricos representan otra situación especial, similar a la anterior en la escasez, pero también en que las limitaciones éticas a la participación de sujetos dependientes en estudios experimentales aconsejan maximizar la información obtenida a partir del mínimo número posible de sujetos, por lo que la eficiencia de los diseños es imprescindible.⁹²

En estas circunstancias es importante evitar que las limitaciones de acceso a la población afectada para la realización de estudios paralelos convencionales deriven en la realización de ensayos clínicos sin un mínimo de protección frente a los errores estadísticos, cuyo impacto ético podría ser aún peor que la ausencia de evidencias, especialmente cuando se trata de, por ejemplo, poblaciones pediátricas con enfermedades graves, en las que la especial vulnerabilidad de los sujetos hace más difícil la ecuanimidad de los investigadores y las familias respecto de sus expectativas sobre los tratamientos. Por estos motivos resulta especialmen-

te importante disponer de metodologías robustas frente a sesgos, y de estrategias que hagan más aceptable para los pacientes la participación en ensayos clínicos. La asignación desequilibrada a los grupos experimental y control, y la inclusión en fases de tratamiento abiertas (no enmascaradas) con las alternativas experimentales una vez finalizada la fase de comparación a doble ciego, pueden ayudar a mejorar la aceptabilidad de la participación en los estudios.^{93,94} Puede ser especialmente útil la realización de ensayos de tipo secuencial, ya que permiten que el reclutamiento cese tan pronto como se obtienen datos concluyentes, minimizando la exposición experimental de sujetos, utilizando de manera eficiente los datos disponibles y evitando la demora en la consecución de resultados. También las aproximaciones bayesianas son buenas alternativas, ya que permiten la integración de la información conocida con los datos que se van obteniendo durante el estudio, aprovechando toda la evidencia disponible.⁹¹

4. IMPORTANCIA DE VALIDAR LA SELECCIÓN DEL DISEÑO

En una revisión reciente⁹⁵ sobre los factores asociados con la decisión final de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se analizaron 135 solicitudes de autorización de comercialización de nuevos medicamentos recibidas entre los años de 1995 a 1999; el factor que mejor predecía un resultado negativo de la evaluación era la ausencia de ensayos clínicos con asignación aleatoria que establecieran la eficacia clínica del producto apropiadamente. En cambio,

en las 188 solicitudes de evaluación recibidas entre los años 2004 y 2007, el cumplimiento con las indicaciones del consejo científico de la EMA fue uno de los dos factores predictivos de éxito, junto con el tamaño de la empresa promotora. Este último factor se relacionaba con la disponibilidad de recursos y experiencia en el desarrollo clínico de nuevos medicamentos, y en el proceso de obtención de autorizaciones. De dicho estudio se deriva como conclusión principal la conveniencia de consultar a las autoridades reguladoras la aceptabilidad de los diseños clínicos destinados a proporcionar soporte clave en solicitudes de autorización con medicamentos, mediante solicitudes de consejo científico en las fases iniciales del desarrollo clínico, en los momentos de decisión críticos y, especialmente, en el caso de empresas pequeñas, con menos recursos financieros y científicos y con menos experiencia en el proceso, y en el de aquellas dedicadas al desarrollo de productos en enfermedades raras. En este último caso porque las situaciones clínicas son menos conocidas y existen menos referencias para establecer la adecuación de la metodología seleccionada.

5. CONCLUSIONES

La rápida evolución del entorno de la investigación clínica ha estimulado el desarrollo y la aplicación práctica de alternativas al diseño clásico de asignación aleatoria a grupos paralelos, especialmente de métodos adaptativos y flexibles, capaces de responder a las necesidades del nuevo paradigma. La presión

por disponer de nuevos medicamentos eficaces en patologías con necesidades médicas no cubiertas resulta acuciante, y cualquier método que permita acortar la espera representa aumentar las oportunidades para pacientes con enfermedades sin alternativas terapéuticas eficaces.

El auge de las tecnologías de la información en el proceso de captura de datos durante los estudios ha permitido acortar drásticamente los tiempos de integración, gestión y depuración de datos, eliminando prácticamente todos los obstáculos a la implementación práctica de las aproximaciones secuenciales, de modo que el hecho de disponer de la información en tiempo real plantea de manera natural su aprovechamiento, en aras de la eficiencia de la investigación. Igualmente, las telecomunicaciones han hecho posible la implantación de sistemas de asignación y aleatorización centralizados y automatizados, que permiten llevar a cabo adaptaciones de las pautas de asignación durante el estudio manteniendo la integridad del mismo.

La necesidad de modificar el diseño de un ensayo clínico de fase III durante su ejecución podría percibirse como una evidente contradicción con su ca-

rácter confirmatorio dentro del plan de desarrollo de un nuevo producto, raramente aceptable sin más justificación. Pero los diseños adaptativos no deben considerarse a priori como medios para reducir la rigurosidad de la planificación de los ensayos clínicos, sino como herramientas para gestionar situaciones experimentales complejas. En todos los casos el tipo de modificación (cambio de tamaño de la muestra, interrupción de los grupos de tratamiento, etc) debe ser previsto, descrito y justificado en el protocolo del estudio.

Aunque no existen métodos específicos para el diseño, la realización o el análisis de los ensayos clínicos en poblaciones pequeñas, los métodos alternativos pueden aumentar su viabilidad y eficiencia. Por último, independientemente de la metodología empleada, debe mantenerse un equilibrio apropiado entre las necesidades de eficiencia estadística y las de obtener resultados clínicamente relevantes e interpretables, siendo estas últimas las más importantes.

REFERENCIAS

1. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma; 1994.
2. Pocock SJ. Clinical trials - A practical approach. West Sussex: John Wiley & Sons; 1983.
3. Senn S. Cross-over Trials in clinical research. Chichester: John Wiley; 1993.
4. Chow SC, Liu JP. Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies. 2.^a ed. John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, New Jersey; 2004.
5. ICH E 9 Statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf. Consultado el 16 de julio de 2013.
6. Rogatko A, Schoeneck D, Jonas W, Tighiouart M, Khuri FR, Porter A. Translation of innovative designs into phase I trials. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4982-6.
7. Koch A. Confirmatory clinical trials with an adaptive design. *Biomet J*. 2006; 48: 574-85.
8. Hung HMJ, O'Neil RT, Wang SJ, Lawrence J. A regulatory view on adaptive/flexible clinical trial design. *Biomet J*. 2006; 48: 565-73.
9. Barnard GA. Sequential test in industrial statistics. *J Roy Statist Soc*. 1946; supl. 8: S1-26.
10. Wald A. Sequential analysis. Nueva York: Wiley; 1947.
11. Armitage P. Sequential methods in clinical trials. *Am J Public Health*. 1958; 48: 1395-402.
12. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika*. 1977; 64: 191-9.
13. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979; 35: 549-56.
14. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983; 70: 659-63.
15. Kim K, DeMets DL. Design and analysis of group sequential tests based on the type I error spending rate function. *Biometrika*. 1987; 74: 149-54.
16. Anscombe FJ. Sequential medical trials. *J Amer Statist Assoc*. 1963; 58: 365-83.
17. Whitehead J, Jones D. The analysis of sequential clinical trials. *Biometrika*. 1979; 66: 443-52.
18. Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials. Chichester: Ellis Horwood; 1992.
19. Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, Gaydos B, Krams M, Pinheiro J. PhRMA Working Group. Adaptive designs in clinical drug development. An executive summary of the PhRMA working group. *J Biopharm Stat*. 2006; 16(3): 275-83; discusión 285-91, 293-8, 311-2.
20. Gallo P, Anderson K, Chuang-Stein C, et al. Viewpoints on the FDA draft adaptive designs guidance from the pharma working group. *J Biopharm Stat*. 2010; 20: 1115-24.
21. European Medicines Agency, 2009. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003616.pdf. Consultado el 1 de octubre de 2012.
22. Food and Drug Administration, 2010. Adaptive design clinical trials for drugs and biologics (draft guidance). Disponi-

- ble en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm201790.pdf>. Consultado el 1 de octubre de 2012.
23. Wang SJ, Hung HM, O'Neill R. Regulatory perspectives on multiplicity in adaptive design clinical trials throughout a drug development program. *J Biopharm Stat.* 2011; 21: 846-59.
 24. Chang M, Chow SC, Pong A. Adaptive design in clinical research: issues, opportunities, and recommendations. *J Biopharm Stat.* 2006; 16: 299-309; discusión 311-2.
 25. Berry DA. Adaptive clinical trials: the promise and the caution. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 606-9.
 26. Bauer P, Brannath W. The advantages and disadvantages of adaptive designs for clinical trials. *Drug Discov. Today.* 2004; 9: 351-7.
 27. van der Graaf R, Roes KC, van Delden JJ. Adaptive trials in clinical research: scientific and ethical issues to consider. *JAMA.* 2012; 307: 2379-80.
 28. Liu Q, Proschan MA, Pledger GW. A unified theory of two-stage adaptive designs. *J Am Stat Assoc.* 2002; 97: 1034-41.
 29. Brannath W, Posch M, Bauer P. Recursive combination tests. *J Am Stat Assoc.* 2002; 97: 236-44.
 30. Berry DA. Bayesian statistics and the efficiency and ethics of clinical trials. *Stat Sci.* 2004; 19: 175-87.
 31. Bauer P, Köhne K. Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics.* 1994; 50: 1029-41. Corrección: 1996; 52: 380.
 32. Proschan MA, Hunsberger SA. Designed extension of studies based on conditional power. *Biometrics.* 1995; 51: 1315-24.
 33. Cui L, Hung HMJ, Wang SJ. Modification of sample size in group sequential clinical trials. *Biometrics.* 1999; 55: 853-7.
 34. Lehmacher W, Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics.* 1999; 55: 1286-90.
 35. Müller HH, Schäfer H. Adaptive group sequential designs for clinical trials: combining the advantages of adaptive and of classical group sequential approaches. *Biometrics.* 2001; 57: 886-91.
 36. Brannath W, König, F, Bauer P. Improved repeated confidence bounds for one sided flexible group sequential designs. *Biom J.* 2003; 45: 311-24.
 37. Gould AL. Sample size re-estimation: recent developments and practical considerations. *Stat Med.* 2001; 20: 2625-43.
 38. Chuong-Stein C, Anderson K, Gollo P, Collins S. Sample size reestimation: a review and recommendations. *Drug Information Journal* 2006; 40: 475-84.
 39. Proschan MA. Sample size re-estimation in clinical trials. *Biom J.* 2009; 51: 348-57.
 40. Gao P, Ware JH, Mehta CR. Sample size re-estimation for adaptive sequential design in clinical trials. *J Biopharm Stat.* 2008; 18: 1184-96.
 41. Gould AL. Interim analyses for monitoring clinical trials that do not materially affect the type I error rate. *Stat Med.* 1992; 11: 55-66.
 42. Mehta CR, Pocock SJ. Adaptive increase in sample size when interim results are promising: a practical guide with examples. *Stat Med.* 2012; 30: 3267-84.
 43. Levin GP, Emerson SC, Emerson SS. Adaptive clinical trial designs with

- pre-specified rules for modifying the sample size: understanding efficient types of adaptation. *Stat Med*. 2013; 32: 1259-75; discusión 1280-2.
44. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. John Wiley & Sons Ltd, Chichester; 2004.
 45. Berry DA. Bayesian clinical trials. *Nature Rev Drug Discov*. 2006; 5: 27-36.
 46. Geller NL. Advances in clinical trial biostatistics. Marcel Dekker: Nueva York; 2004.
 47. Berry DA. Introduction to Bayesian methods. III. Use and interpretation of Bayesian tools in design and analysis. *Clin Trials*. 2005; 2: 295-300.
 48. Berry DA. Adaptive trial design. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007; 5: 522-4.
 49. Sheiner LB, Steimer JL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in drug development. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40: 67-95
 50. Lalonde RL et al. Model-based drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: 21-32.
 51. Orloff JJ, Stanski D. Innovative approaches to clinical development and trial design. *Ann Ist Super Sanità*. 2011; 47: 8-13.
 52. Danhof M, Alvan G, Dahl SG, Kuhlmann J, Paintaud G. Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling- a new classification of biomarkers. *Pharm Res*. 2005; 22: 1432-7.
 53. Benson N, Cucurull-Sanchez L, Demin O, Smirnov S, van der Graaf P. Reducing systems biology to practice in pharmaceutical company research; selected case studies. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 736: 607-15.
 54. Rullmann JA, Struemper H, Defranoux NA, Ramanujan S, Meeuwisse CM, van Elsas A. Systems biology for battling rheumatoid arthritis: application of the Entelos PhysioLab platform. *Syst Biol (Stevenage)*. 2005; 152: 256-62.
 55. Bellanti F, Della Pasqua O. Modeling and simulation as research tools in paediatric drug development. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 75-86.
 56. Holford NHG, Kimko HC, Monteleone JPR, Peck CC. Simulation of clinical trials. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40: 209-34.
 57. Wang Y, Bhattaram VA, Jadhav PR, et al. Leveraging prior quantitative knowledge to guide drug development decisions and regulatory science recommendations: impact of FDA Pharmacometrics during 2004-2006. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 146-56.
 58. Temple R. Special study designs: Early escape, enrichment, studies in non-responders. *Commun Stat Theory Methods*. 1994; 23: 499-531.
 59. Temple R. Enrichment designs: efficiency in development of cancer treatments. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4838-9.
 60. Mehta C, Gao P, Bhatt DL, Harrington RA, Skerjanec S, Ware JH. Optimizing trial design: sequential, adaptive, and enrichment strategies. *Circulation*. 2009; 119: 597-605.
 61. European Medicines Agency. Committee on Human Medicinal Products. Assessment report for Ilaris (canakinumab). Procedure n.º EMEA/H/C/001109. Ref.: EMEA/503722/2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001109/WC500031679.pdf. Consultado el 16 de julio de 2013.
 62. European Medicines Agency. Human Medicines Development and Evalua-

- tion. Paediatric Rheumatology Expert Group Meeting - 17 November 2010. Ref: EMA/836276/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/03/WC500103514.pdf. Consultado el 16 de julio de 2013.
63. Simon N, Simon R. Adaptive enrichment designs for clinical trials. *Bio-statistics*. 21 de marzo de 2013. [Epub, en prensa]
 64. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy-randomized trials in individual patients. *N Engl J Med*. 1986; 314: 889-92.
 65. Guyatt GH, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988; 139: 497-503.
 66. Lewis JA. Controlled trials in single subjects 2. Limitations of use. *BMJ*. 1991; 303: 175-6.
 67. Temple R. Problems in interpreting active control equivalence trials. *Account Res*. 1996; 4: 267-75.
 68. Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, et al. Transition from IV epo-prostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: A controlled trial. *Chest*. 2007; 132: 757-63.
 69. Pauker SG. Decision analysis and small clinical trials. Presentation to the Institute of Medicine Committee on Strategies for Small-Number-Participant Clinical Research Trials. Washington, D.C.; 2000.
 70. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 1997.
 71. Gibbons JD, Olkin I, Sobel M. An introduction to ranking and selection. *The American Statistician*. 1979; 33: 185-95.
 72. Nelson BL, Matejcik FJ. Using common random numbers for indifference-zone selection and multiple comparisons in simulation. *Management Science*. 1995; 41: 1935-45.
 73. Robbins, H. Comparing two treatments under biased allocation. *La Gazette des Sciences Mathématique du Quebec*. 1993; 15: 35-41.
 74. Finkelstein MO, Levin B, Robbins H. Clinical and prophylactic trials with assured new treatment for those at greater risk. Part I. Introduction. *Am J Pub Health*. 1996; 86: 691-5.
 75. Finkelstein MO, Levin B, Robbins H. Clinical and prophylactic trials with assured new treatment for those at greater risk. Part II. Examples. *Am J Pub Health*. 1996; 86: 696-705.
 76. Leber P. Observations and suggestions on antimentia drug development. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1996; 10 (Suppl 1): 31-5.
 77. Bodick N, Forette F, Hadler D, et al. Protocols to demonstrate slowing of Alzheimer disease progression. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. The Disease Progression Sub-Group. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997; 11 (Suppl 3): 50-3.
 78. Cummings J, Gould H, Zhong K. Advances in designs for Alzheimer's disease clinical trials. *Am J Neurodegener Dis*. 2012; 1: 205-16.
 79. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1268-78.

80. Zhang RY, Leon AC, Chuang-Stein C, Romano SJ. A new proposal for randomized start design to investigate disease-modifying therapies for Alzheimer disease. *Clin Trials*. 2011; 8: 5-14.
81. McDermott MP, Hall WJ, Oakes D, Eberly S. Design and analysis of two-period studies of potentially disease-modifying treatments. *Control Clin Trials*. 2002; 23: 635-49.
82. Cummings JL. Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009; 5: 406-18.
83. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1216-22.
84. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2379-88.
85. Krams M, Burman CF, Dragalin V, et al. Adaptive designs in clinical drug development: opportunities, challenges, and scope reflections following PhRMA's November 2006 workshop. *J Biopharm Stat*. 2007; 17: 957-64.
86. Bretz F, Schmidli H, König F, Racine A, Maurer W. Confirmatory seamless Phase II/III clinical trials with hypotheses selection at interim: general concepts. *Biom J*. 2006; 48: 623-34.
87. Bornkamp B, Bretz F, Dmitrienko A, et al. Innovative approaches for designing and analyzing adaptive dose-ranging trials. *J Biopharm Stat*. 2007; 17: 965-95.
88. Evans CH, Ildstad ST, Editors, Committee on Strategies for Small-Number-Participant Clinical Research Trials. *Small clinical trials: issues and challenges*. Washington, D. C.: Institute of Medicine, National Academy Press; 2004.
89. Korn EL, McShane LM, Freidlin B. Statistical challenges in the evaluation of treatments for small patient populations. *Sci Transl Med*. 2013; 5: 178sr3.
90. Committee for Medicinal Products for Human Use-CHMP (2006) Guideline on clinical trials in small populations. Doc. Ref. CHMP/EWP/83561/2005.) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf. Consultado el 16 de junio de 2013.
91. Palmer CR, Rosenberger WF. Ethics and practice: alternative designs for phase III randomized clinical trials. *Control Clin Trials*. 1999; 20: 172-86.
92. Goodman SN. Ethics and evidence in clinical trials. *Clin Trials*. 2005; 2: 195-6.
93. Morris AD, Zaritsky AL, LeFever G. Evaluation of ethical conflicts associated with randomized, controlled trials in critically ill children. *Crit Care Med*. 2000; 28: 1152-6.
94. Baiardi P, Giaquinto C, Girotto S, Manfredi C, Ceci A. Innovative study design for paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67 (Suppl 1): S109-S115.
95. Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, et al. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 39-48.

Cómo manejar los hallazgos inesperados
en investigación genética

¿Cuándo hay que comunicarlos?

CARMEN AYUSO
JOSÉ M.^a MILLÁN
RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	272
1.1. Investigación genética y ensayos clínicos	272
2. Hallazgos genéticos inesperados	273
2.1. Tipos e implicación para el participante en el ensayo clínico	274
3. Riesgos y beneficios de la comunicación de hallazgos inesperados	275
3.1. Riesgos	278
3.2. Beneficios	281
4. ¿Qué hallazgos inesperados comunicar?	282
5. ¿A quiénes comunicar los hallazgos inesperados?	284
6. Plan de comunicación	286
6.1. ¿Cuánto debe durar la obligación de informar?	287
6.2. Previsiones en el protocolo	288
7. Consentimiento informado	288
8. Una reflexión final	290
Referencias	293

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. En los ensayos clínicos, la secuenciación completa del genoma de los participantes está revolucionando la investigación, ya que está permitiendo descubrir nuevas dianas terapéuticas, biomarcadores diagnósticos y pronósticos de enfermedad y tratamientos farmacológicos dirigidos.
2. Con la secuenciación masiva del genoma se descubre información genética que no era el objetivo primario del estudio y que se conoce como «hallazgos inesperados».
3. Muchos de ellos tienen importancia para la salud, y su conocimiento podría ser beneficioso para los participantes y, en ocasiones, también para sus familiares biológicos. Así, pueden tener acceso a tratamientos precoces, realizar cambios en sus hábitos de vida con el fin de retrasar la aparición de la enfermedad o tomar decisiones reproductivas.
4. Conocer los hallazgos inesperados también puede conllevar riesgos tales como daños iatrogénicos, generación de ansiedad, percepciones distorsionadas respecto al estado de salud y pérdida de confidencialidad, discriminación o estigmatización.
5. Comunicar los hallazgos inesperados plantea dificultades por su elevado número y la complejidad de su interpretación.
6. Se recomienda filtrar y categorizar esta información, comunicando los hallazgos inesperados con validez analítica e importancia y utilidad clínicas. Estos son los que tienen una repercusión relevante para la salud del participante y para los que existe una posibilidad significativa de intervención.
7. Los hallazgos inesperados solo se comunicarán cuando el participante haya manifestado por escrito su interés en conocerlos.
8. En el proceso de consentimiento informado, el participante potencial debe saber que tiene derecho a recibir gratuitamente la intervención necesaria para prevenir o tratar la enfermedad asociada al hallazgo inesperado que eventualmente se encuentre.
9. Los investigadores deben acordar cómo se van a comunicar los hallazgos inesperados, uno de los aspectos críticos para asegurar la bondad ética del ensayo clínico.
10. El plan de comunicación deberá ser aprobado por el Comité de Ética de la Investigación que revise el protocolo del ensayo y debe ser incluido en la hoja de información para el participante.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque existen muchos tipos de estudios o investigaciones genéticas, este capítulo se centrará en aquellas generales u *ómicas*, esto es, las que abarcan la totalidad del genoma o del exoma de la persona. El exoma es el conjunto de regiones codificantes que constituye aproximadamente el 1,5% del genoma, pero donde se encuentran alrededor del 85% de las mutaciones de naturaleza patológica. Este capítulo se ocupará de la secuenciación completa, sea genómica o exómica (WGS y WES, respectivamente).¹ En este texto, en adelante se utilizará el término de secuenciación genómica completa (WGS) para referirse tanto a esta como a la exómica.

En la actualidad la WGS se está aplicando con gran éxito en la investigación de las causas de enfermedades mendelianas o puramente hereditarias² y de la base genética de predisposición a enfermedades comunes.^{3,4} Recientemente, también está permitiendo orientar la investigación clínica, particularmente en cáncer, en ensayos clínicos con asignación aleatoria en los que se comparan los resultados en pacientes tratados de acuerdo con los cambios genéticos descubiertos en el tumor, respecto del tratamiento estándar no guiado mediante información genética.⁵⁻⁹

En años precedentes se usaron otras técnicas genómicas poblacionales o estudios de asociación genómica (GWAS) en estudios epidemiológicos con el diseño de casos y controles, para encontrar regiones del genoma o variantes de riesgo o susceptibilidad asociadas a determinadas patologías o a rasgos. Los llamados «perfiles genéticos» o «firmas genéticas»

son estudios de expresión que miden la cantidad relativa de ARN presente en un tejido en un momento dado, como reflejo del grado de actividad o funcionalidad que presenta el genoma bajo esas circunstancias (temporales y de célula o tejido). Ni aquellas (GWAS) ni estas técnicas serán objeto de este capítulo.

En cuanto al ámbito en el que se realiza la WGS, se excluyen de este texto los realizados con propósitos diagnósticos en el entorno de la clínica asistencial, para los que han surgido diversos tipos de recomendaciones.¹⁰⁻¹² Este capítulo se referirá exclusivamente a las WGS realizadas en el ámbito de la investigación clínica, esto es, en los ensayos clínicos.

1.1. Investigación genética y ensayos clínicos

Hoy en día es una práctica habitual realizar estudios genéticos asociados a un ensayo clínico. Las razones para ello son diversas. Inicialmente los estudios genéticos asociados a la investigación clínica eran fundamentalmente farmacogenéticos. Estaban encaminados a encontrar marcadores genéticos de respuesta (seguridad y eficacia). La mayor parte de ellos eran estudios genéticos dirigidos a unos pocos genes concretos, o bien, en el caso de la oncología, se trataba de estudios de perfiles genéticos o de expresión génica. El capítulo 11 se ocupa de los estudios de farmacogenética.

Pronto se vio la conveniencia de asociar los ensayos clínicos, no ya a estudios farmacogenéticos limitados a un gen o grupo de genes predeterminado, sino a otros más amplios u *ómicos*,⁹ añadiendo nuevos objetivos, como el descubri-

miento de nuevos biomarcadores, bien relacionados con el tratamiento en estudio,¹³ bien con la propia enfermedad.^{14,15} El propósito de tales investigaciones es doble: el desarrollo y eventual obtención de la patente de las pruebas diagnósticas asociadas al uso de determinados fármacos, y la identificación de nuevas dianas terapéuticas a las que dirigir moléculas en investigación.¹⁶ Ejemplos muy conocidos de esto último son los casos del gen de la protein-quinasa *BRAF* en el melanoma,¹⁷ *HER2* en el cáncer de mama,¹⁸ o las dianas de golimumab en artritis reumatoide.¹⁹ En cualquiera de los subestudios genéticos (farmacogenéticos u ómicos) asociados a ensayos clínicos que hicieron posible el desarrollo de medicamentos dirigidos contra tumores que expresaban ciertas proteínas, el participante podía entrar en el estudio aunque no aceptase participar en el subestudio genético.

Más recientemente, sobre todo en el área de la oncología, y gracias al conocimiento generado en la secuenciación de genomas de distintos tipos tumorales, se están empezando a llevar a cabo ensayos clínicos en los que se realiza la secuenciación del genoma constitucional del paciente y del tumor a tratar (WGS en ambos casos), de forma que se puedan conocer todas las posibles alteraciones genéticas presentes en el tumor. Tras ello, los participantes se distribuirán aleatoriamente de forma que unos recibirán el tratamiento estándar mientras otros recibirán un tratamiento estratificado, es decir, el constituido por uno o más fármacos dirigidos a los cambios genéticos observados en el tumor de cada paciente, estén aquellos apro-

bados o en fase de desarrollo clínico.^{8,20} Otra alternativa es que los pacientes se distribuyan aleatoriamente a recibir terapia dirigida constituida por uno o la combinación de varios medicamentos aprobados o experimentales.⁸ En estos tipos de ensayos, un participante que no desee someterse a la WGS no podría participar en el estudio.

Por otra parte, todo parece indicar que pronto se administrarán tratamientos fundamentados en la estratificación de los pacientes basada en marcadores genómicos en la mayor parte de los ensayos clínicos oncológicos^{21,22} y, probablemente, en otras patologías.²³ Esto se debe a que la biología de la enfermedad, y por ello su evolución y respuesta al tratamiento, se fundamenta en gran medida en los cambios genéticos y otros marcadores moleculares, más que en otras características clínicas tales como el órgano donde se asienta.²⁴⁻²⁶

2. HALLAZGOS GENÉTICOS INESPERADOS

La WGS es muy potente, puede identificar no solo todas las variantes genéticas existentes en el genoma constitucional del individuo, sino también los cambios adquiridos o presentes solo en el tejido enfermo. Permite también descubrir un amplio rango de hallazgos, muchos de ellos no buscados inicialmente como parte del objetivo.²⁷ Estos descubrimientos secundarios llamados «hallazgos inesperados» (HI) y definidos como los aparecidos en el curso de una investigación, no anticipados y fuera de su objetivo,²⁸ o cualquier hallazgo patológico fuera del objetivo primario del

diagnóstico¹⁰ o investigación,²⁸ no son realmente inesperados, ya que es sabido que el estudio del genoma completo arrojará necesariamente gran cantidad de datos genéticos adicionales a los buscados en cualquier estudio.²⁸ Los HI también se conocen como «resultados o variantes secundarias»,²⁹ o «hallazgos genéticos fortuitos», o «resultados no relacionados con el objetivo».^{10,29}

La relevancia de los HI radica en su potencial importancia para la salud presente o futura del individuo, y en la posibilidad de intervenir preventiva o terapéuticamente sobre sus consecuencias, así como en su repercusión en la vida reproductiva del sujeto. Además, pueden afectar a terceras personas, como los familiares biológicos del sujeto estudiado. Por todo ello, su manejo presenta algunos desafíos éticos, especialmente en lo que se refiere a su comunicación a los participantes en los ensayos clínicos.^{30,31}

Para poder hacer una evaluación ética acerca de la información que se debe proporcionar de los HI obtenidos durante una investigación genética, es conveniente tener en cuenta todos los factores que intervienen en el proceso.³² Entre estos hay que destacar el tipo de HI obtenidos, el estado de salud y la voluntad de cada participante respecto a ser informado, y, en fin, cuándo, cómo y quién debe comunicarlos. El manejo de los HI genéticos obtenidos en la WGS se considera de la mayor importancia desde la perspectiva ética y, por ello, ha sido objeto de análisis por expertos,^{11,27,29,31-40} sociedades científicas,^{10,12} comisiones asesoras de Gobiernos,⁴¹ organismos internacionales⁴² e instituciones nacionales.^{28,30,43,44}

2.1. Tipos e implicación para el participante en el ensayo clínico

El genoma humano está formado por unos 3.000 millones de bases y por cerca de 22.000 genes. Su secuenciación en un individuo puede dar lugar, por término medio, a la detección de unas 3.700.000 variantes,⁴⁵ si es completa, o de unas 40.000 variantes si es exómica.⁴⁵

El análisis de los resultados de WGS no es sencillo debido a distintas causas. En primer lugar, el propio resultado analítico debe tener la adecuada *calidad* y *fiabilidad*, ya que se sabe que no todas las variantes inicialmente encontradas son reales, debiendo confirmarse mediante otras técnicas para evitar falsos positivos.^{46,47} Además, no todas las variantes están anotadas con *fidelidad* y *exactitud* en las bases de datos genómicas, lo que puede suponer una fuente posible de error en su interpretación.⁴⁸ Por último, es necesario establecer el *significado biológico o funcionalidad* de las variantes. Esto es, saber si son neutras, por existir en un cierto porcentaje en la población general sin producir modificaciones en el fenotipo o produciendo cambios banales o poco importantes, o si, por el contrario, se conoce su patogenicidad.⁴⁹

Aunque la mayoría de las variantes encontradas suelen ser benignas (polimorfismos en el doble sentido poblacional y funcional), otras se asocian a modificaciones poco, algo o muy significativas del riesgo de padecer una determinada enfermedad para el individuo y, potencialmente, para sus familiares biológicos.²⁷ Algunas de estas variantes pueden multiplicar el riesgo de padecer cierta enfermedad o trastorno más de

mil veces.²⁷ Existen también variantes que no producen patología en estado de heterozigosidad (esto es, cuando solo una de las dos copias del gen presenta la variante o *mutación*), pero cuyo portador —en el caso de que su pareja también la presente para variantes en el mismo gen recesivo, o en el de una mujer heterozigota portadora de enfermedades ligadas al cromosoma X (sea autosómica recesiva, sea ligada al cromosoma X)— podría tener hijos con la enfermedad genética en cuestión. Finalmente, no siempre se conoce el significado de todas las posibles variantes genéticas, existiendo las llamadas «variantes de significado incierto».²⁷

De un modo general, las variantes genéticas encontradas en una WGS pueden clasificarse en varios tipos según su patogenicidad, relevancia para la salud y frecuencia, como se muestra en la tabla 1.^{10,27,49-54} Según Cassa *et al.*,³⁷ se estima que, atendiendo a criterios puramente de funcionalidad bioquímica, hay más de 4.000 variantes por persona que podrían encontrarse en una WGS y que podrían tener un efecto patogénico. En la vida real es impracticable informar de todas ellas a la persona que lo solicite. Por todo ello, y para hacer manejable la eventual comunicación de los HI, resulta imprescindible un filtrado de las variantes genéticas, una categorización de las mismas. Existe un amplio consenso acerca de que se deberá informar de los datos genéticos, en este caso de los HI, para los que exista evidencia científica de su *importancia clínica*, cuya repercusión para la salud del sujeto sea realmente relevante y para los que exista posibilidad significativa de intervención, siempre y

cuando *el participante haya optado* por recibir dicha información.^{31,37,55,56}

3. RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA COMUNICACIÓN DE HALLAZGOS INESPERADOS

La implicación ética de la comunicación de las variantes genéticas ha sido objeto de un intenso escrutinio y de opiniones a veces contrapuestas, aunque estas no siempre se han apoyado en las pruebas científicas tomadas de la investigación sobre sus consecuencias reales en individuos y en la sociedad.⁵⁵ De hecho, existen pocos trabajos que recojan el impacto real en aspectos tales como el efecto del daño o beneficio psicológicos, la discriminación o la mejora del manejo clínico.⁵⁵

Aunque para el uso clínico asistencial de la WGS se han establecido ya guías o recomendaciones acerca de la comunicación de los HI¹⁰⁻¹² no exentas de controversia y discusión actualmente,^{56,57} no han sido todavía trasladadas a la investigación clínica. En parte, por razones técnicas y científicas debidas a la necesidad de demostrar la validez analítica y la calidad de los datos obtenidos en un laboratorio de investigación y no de diagnóstico, y porque su utilidad clínica debe ser probada por parte de profesionales médicos competentes en la materia. Y por otra parte, por razones éticas, ya que las obligaciones morales de los investigadores hacia los participantes en el ensayo clínico son diferentes del deber de cuidado que tiene un médico para con su paciente.³¹ La información sobre HI en el contexto de un ensayo clínico tiene algunas particularidades respecto de otros tipos de

investigación, como el tipo de relación que se establece entre el participante y el investigador, en este caso más estrecha, y que el primero se encuentra en una situación de vulnerabilidad, siendo por ello mayor la necesidad de plantearse la obligación ética de informar.³¹

El análisis ético de esta comunicación pone de manifiesto varios elementos. El primero, el propio *derecho de los participantes a recibir dicha información*.^{27,32,37} Como es bien sabido, ningún participante en un ensayo clínico debe esperar un beneficio terapéutico específico de su

Tabla 1. Tipos de variantes genéticas que pueden encontrarse en un estudio de secuenciación completa del genoma clasificadas según su patogenicidad, frecuencia en la población y relevancia para la salud^{10,27,49-54}

A. Tipos de variantes genéticas

1. Variantes polimórficas, no implicadas en procesos patológicos y propias de la variabilidad de las poblaciones (v.gr., variantes asociadas a talla, color del iris).
2. Variantes causantes de enfermedades mendelianas. La presencia de la mutación o mutaciones (dependiendo del patrón de transmisión) dará lugar a la enfermedad con una probabilidad cercana al 100% si la transmisión es autosómica dominante (v.gr., hipercolesterolemia familiar dominante), o no afectará a la salud del portador pero supondrá un riesgo reproductivo para generaciones futuras si se trata de mutaciones causantes de enfermedades autosómico recesivas (v.gr., atrofia músculo-espinal) o ligadas al cromosoma X (v.gr., hemofilia).
3. Variantes de susceptibilidad de padecer una enfermedad que suele ser compleja (v.gr., degeneración macular asociada a la edad) y que confieren una probabilidad de padecerla con un *odds ratio* entre 1,1 y 1,5 superior a los que no son portadores.
4. Variantes implicadas en la respuesta a fármacos incluidas las que forman parte del perfil farmacogenómico (v.gr., sobreexpresión de *HER2* en cáncer de mama).
5. Variantes de significado desconocido. Con el avance del conocimiento, pasarán a convertirse en patológicas o polimórficas en el futuro.

B. Variantes patogénicas según gravedad y frecuencia.

1. Graves y raras: enfermedades monogénicas o raras
 - Mutaciones de alta penetrancia: frecuencia del 5-6%.*
 - Mutaciones de importancia clínica (con alta penetrancia, para enfermedades graves y sobre las que se puede actuar): frecuencia del 1%.*
2. De relevancia menor: presentes en toda persona de la población general.
 - Mutaciones recesivas graves en estado de portador: entre 2-3 mutaciones.
 - Cambios genéticos que modifican significativamente la respuesta a algún fármaco: entre 287-372 variantes farmacogenéticas.
 - Cambios genéticos que modifican la predisposición a padecer enfermedades: alrededor de 400 variantes genéticas.

* Dominantes en heterocigosis, recesivas con dos alelos mutados, y ligadas al cromosoma X en hemizigosis.

participación en relación al que hubiese tenido de ser tratado con el régimen terapéutico estándar. Ahora bien, aunque la necesidad ética de informar a los participantes sobre los resultados agregados del ensayo está recogida explícitamente en la Declaración de Helsinki desde 2008,^{58,59} la información sobre los resultados individuales de la investigación genética no es obligatoria legalmente, salvo si el participante lo solicita.⁶⁰ Este derecho está recogido explícitamente en la legislación española,⁶⁰ que parece estar más avanzada en este aspecto que la del resto de países de nuestro entorno. Y así, a pesar de que el Consejo de Europa⁶¹ establece que toda persona tiene derecho a conocer los resultados de su análisis genético cuando este se realiza como prueba diagnóstica, este criterio no se ha traspasado todavía a la normativa relativa a los resultados obtenidos en el ámbito de la investigación clínica. Se da, por tanto, la paradoja de que, por ejemplo, en Reino Unido, el deber del médico-investigador de informar a la persona que participa en la investigación de los resultados clínicamente relevantes no está recogido en la legislación, aunque sí lo esté para ese mismo médico y esa misma persona en el ámbito asistencial.⁶² En los EEUU no hay obligación legal de informar sobre los resultados genéticos individuales, incluidos los HI, por lo que se han creado diversas comisiones para el análisis y la eventual regulación legal de estos aspectos.^{41,42} Esto no es óbice para que en la actualidad se acepte que, desde el punto de vista ético, el participante de un ensayo clínico debe conocer el alcance de los HI, lo que supone un beneficio personal.⁴⁴ Existe un consenso general en re-

comendar la comunicación de los HI en el seno de una investigación genética,³⁸ pero bajo ciertas circunstancias y cumpliendo ciertas precauciones.^{39,40}

El segundo elemento a considerar es el posible *conflicto entre los distintos derechos del participante*, en concreto, el de beneficencia y el de autonomía. Así, al revelar los HI se debe tener presente el bien (principio de beneficencia) que se produce al poder disponer de la oportunidad de intervenir sobre las consecuencias de la(s) alteración(es) genética(s) encontrada(s).⁶³ Pero también hay que tomar en consideración la autonomía del participante, permitiéndole optar entre si quiere o no recibir dicha información, sobre todo cuando la intervención posible fuera peligrosa o molesta, e incluso en el caso de alteración grave sin posibilidad alguna de intervención. Desde el punto de vista ético, se recomienda comunicar solo la información relevante de *utilidad clínica* (véase el apartado 3.2), y cuando el participante lo solicite, evitando informar sobre las alteraciones genéticas en las que no es posible intervenir. Podría darse el caso de que el participante solicite recibir información sobre los HI relativos a enfermedades graves frente a las que no hay intervención posible. En estos casos, y siempre que los HI estén validados, deberán informarse con el preceptivo asesoramiento genético previo y posterior a la comunicación.

Y, finalmente, la información de HI genéticos en un ensayo clínico obliga a *anticipar una serie de contingencias* tales como su mención en el proceso de consentimiento informado (CI), un plan específico de comunicación que contemple quién lo comunicará, qué datos se

informarán y en qué contexto, así como en su caso, la previsión de los gastos que todo ello pudiera comportar.³¹

Por todo lo anterior, es necesario realizar un análisis preciso de los riesgos y beneficios asociados a la comunicación de los HI, así como tener prevista la forma más adecuada de manejar todo el proceso^{42, 64} (tabla 2).

3.1. Riesgos

- Calidad y complejidad de la interpretación de los resultados

Hoy en día, en los ensayos clínicos multicéntricos, los estudios genéticos se realizan en laboratorios centralizados, que generalmente son de investigación y, por tanto, no están sometidos a los mismos estándares de calidad y certificación que los que intervienen en los análisis genéticos en la práctica clínica. En España, estos últimos deben cumplir

una regulación específica.⁶⁰ Por todo ello, los HI genéticos encontrados en un estudio que, por su importancia clínica y capacidad de actuar sobre ellos, fueran a comunicarse al participante, deberán corroborarse por otras técnicas en un laboratorio clínico para evitar comunicar resultados falsos positivos.^{31, 62, 64}

Por otra parte, la WGS obliga a incorporar sistemas informáticos de altísima capacidad y alto coste económico, inexistentes en la actualidad en los centros de investigación, para el almacenamiento de los datos genómicos de un gran número de participantes,³⁹ así como la aplicación de sofisticados programas y algoritmos bioinformáticos, una vez comprobados los HI, para el análisis de las variantes identificadas.³⁰ Sería preciso, por tanto, establecer un adecuado sistema que permitiese transmitir esta compleja información a los investigadores clínicos.

Tabla 2. Riesgos y beneficios de informar al participante de un ensayo clínico sobre hallazgos inesperados en un análisis de genoma completo

Riesgos

1. Calidad de los resultados y complejidad de su interpretación.
2. Equivocación terapéutica.
3. Cómo recibe la información el participante del ensayo clínico: errores de interpretación y daño psicológico.
4. Consecuencias clínicas de los hallazgos inesperados para el participante.
5. Implicaciones para los familiares biológicos.
6. Privacidad y confidencialidad.
7. Discriminación y estigmatización

Beneficios

1. Beneficio para la salud del participante.
2. Efecto sobre decisiones reproductivas del participante y sus familiares biológicos.
3. Beneficio para los familiares biológicos.
4. Bienestar psicológico: conocimiento sobre su salud.
5. Avance en el conocimiento: beneficio para la sociedad y la comunidad científica.

Como ya se ha comentado, la presencia de un gran número de variantes con repercusión potencial en la salud del participante supone retos difíciles de superar y hace que la comunicación de todos los HI sea virtualmente imposible.³⁷ En consecuencia, es necesario que los investigadores tengan la información suficiente y la adecuada formación y conocimientos en genética para establecer qué variantes son clínicamente relevantes y manejables, es decir, aquellas sobre las que se puede adoptar alguna acción beneficiosa para la persona, así como informar de los resultados al participante. Todo ello dificulta el necesario flujo de información entre investigador y participante.⁶⁵

- Equivocación terapéutica

Ya hace 25 años que se describió lo que se ha denominado «equivocación terapéutica» (*therapeutic misconception*),⁶⁶ que hace referencia a los pacientes que no distinguen las diferencias sustanciales que hay entre práctica e investigación clínicas. Son aquellos enfermos que piensan que, por el simple hecho de participar en un ensayo clínico, obtendrán un beneficio terapéutico específico; algo que dista mucho de la realidad en muchos casos como, por ejemplo, aquellos en los que el grupo control recibe placebo, pues éticamente solo se puede plantear un ensayo si las intervenciones en estudio presentan «equivalencia clínica» (*clinical equipoise*) (véase capítulo 2). Cuando de investigación genética en el seno de un ensayo clínico se trata, el objetivo de este no tiene por qué coincidir exactamente con el de aquella. Por ello, el participante puede percibir la informa-

ción sobre HI genéticos, particularmente de aquellos que pueden manejarse clínicamente, como parte de la actividad clínica (diagnóstico, prevención o tratamiento), lo que podría inducirle a caer en la equivocación terapéutica, haciendo borrosa la línea que separa la práctica clínica de la investigación.^{31,34}

- Cómo recibe la información el participante del ensayo clínico: errores de interpretación y daño psicológico

La forma en que el paciente recibe la información también comporta riesgos. En primer lugar, por los posibles errores de apreciación o interpretación de la información de HI obtenidos por una WGS, ligados al «determinismo genético». Así, el participante puede pensar que el hecho de no encontrar variantes asociadas a riesgo alto implica estar libre de la enfermedad en el futuro, o que variantes de riesgo relativamente elevado conllevan necesariamente el desarrollo de la enfermedad. Esto se apoya, en primer lugar, en la creencia, científicamente poco fundada, de que las variantes genéticas tienen un poder predictivo muy alto —algo que solo ocurre con muy pocos cambios genéticos, siendo muy raro en lo que a enfermedades comunes (no hereditarias) y crónicas se refiere—.⁵⁵ Y en segundo lugar, por la carga psicológica o el miedo e incertidumbre sufridos por los participantes que pudieran recibir HI negativos.³² Sin embargo, no todas las personas reaccionan del mismo modo ante esta información: muchos estudios han demostrado poca evidencia de fatalismo, ansiedad persistente o cambios de conducta por este motivo en los que reciben este tipo de información genética.⁵⁴

- Consecuencias clínicas de los hallazgos inesperados para el participante

Una vez comunicado un HI, es posible que la naturaleza del cambio genético requiera pruebas o tratamientos adicionales que pudieran inducir iatrogenia, ser molestos o conllevar riesgos. Este puede ser el caso de una mujer a quien se le encontrase una mutación en el gen *BRCA1* o *BRCA2*, de alto riesgo de padecer cáncer de mama, y tuviera que tomar la decisión de aceptar ser tratada quirúrgicamente (mastectomía u ovariectomía) y/o farmacológicamente (prevención con tamoxifeno o raloxifeno).⁶⁷

- Implicaciones para los familiares biológicos

La presencia de HI implica que existe la probabilidad de que otras personas de la familia del participante puedan presentar esas mismas variantes y, por ello, los riesgos asociados. El participante debe asumir, tras recibir la información del investigador y el pertinente consejo genético, la responsabilidad de comunicar esta información a sus familiares biológicos.^{39,60}

- Privacidad y confidencialidad

La pérdida de privacidad o la ruptura de la confidencialidad en los HI genéticos comportan un riesgo, en cierto modo exagerado, que se atribuye a la excepcionalidad genética, al carácter excepcionalmente sensible de este tipo de información, y que puede ser percibido como una amenaza por el participante.^{31,39,64}

En los ensayos clínicos los datos personales se desvinculan reversiblemente de los datos recogidos (sean clínicos, analíticos, de imagen, etc.)

mediante su codificación, proceso conocido como disociación.^{60,68} De esta manera, la identidad del participante y sus resultados individuales en el ensayo solo pueden relacionarse a través de la información que obra en poder del investigador clínico, de utilidad en las situaciones en que los resultados o la seguridad del participante así lo exijan. Se recomienda *no* anonimizar las muestras de material genético que se utilicen en un estudio para permitir la realización de estudios ulteriores con el mismo objetivo, si el avance científico, la tecnología o los propios resultados del ensayo clínico así lo recomendasen.

Cuando por la razón que fuera, una vez concluido el ensayo y el análisis de WGS, se decidiese depositar la información genómica de los participantes en una base de datos pública, esta se debe anonimizar de forma irreversible. Sin embargo, debido a las características únicas del genoma de cada persona, la información obtenida a partir de una WGS es virtualmente imposible de anonimizar por completo. En efecto, recientemente unos bioinformáticos expertos consiguieron identificar a algunos participantes en el «Proyecto 1.000 genomas», a partir de sus datos genómicos anonimizados disponibles en bases de datos públicas.⁶⁹ Es de resaltar que este riesgo existe por el mero hecho de realizar la WGS, se revelen o no los HI al participante, y que, si bien es técnicamente posible la identificación de una persona a partir de unos datos genómicos anonimizados, es difícil y compleja de realizar. Ahora bien, la protección jurídica y moral de la privacidad hacen que su transgresión sea

éticamente inaceptable y legalmente punible.^{60,61,68,70,71} Por último, hay que resaltar que la incorporación de los datos genómicos a bases de datos públicas tiene carácter irrevocable. Una vez que los datos se han depositado y distribuido puede ser virtualmente imposible eliminarlos de todos los servidores.⁶⁹

- Discriminación y estigmatización

El riesgo de mal uso de los HI, la incorrecta interpretación de los mismos o la posible falta de privacidad pueden ser percibidos como un perjuicio para el participante.³⁹ La presencia de ciertas variantes en el genoma, en particular las que se asocian con predisposición a padecer trastornos psiquiátricos o alteraciones del comportamiento, pero también otras de susceptibilidad a otras patologías, si se interpretan o se comunican incorrectamente, pueden generar ansiedad en el sujeto.^{72,73} Así mismo, el hecho de que los datos genéticos individuales puedan hacerse públicos conlleva riesgos de discriminación en el entorno laboral y en las compañías aseguradoras.⁷⁴ Ambas situaciones pueden originar que el paciente perciba riesgos por su participación en el ensayo clínico y sea reticente a entrar en el mismo.⁷²⁻⁷⁴

3.2. Beneficios

- Beneficio para la salud del participante

Hay una práctica unanimidad en que los HI que tienen utilidad clínica deben ser comunicados al participante.³²⁻⁴⁰ Se entiende por *utilidad clínica* la posibilidad de implementar una intervención que mejore significativamente el resultado de la mutación o la evolución natural

de la enfermedad.⁷⁵ Esto incluye: a) la existencia de *posibles tratamientos*, por ejemplo, en presencia de variantes de alta penetrancia relacionadas con cáncer de mama o con el síndrome de QT largo; b) la posibilidad de *tomar decisiones reproductivas* relevantes, por ejemplo, la detección de una delección en el gen de la distrofina en una mujer, que tendría, por tanto, un riesgo muy elevado de tener un hijo varón con distrofia muscular de Duchenne, o la detección en general de variantes en heterocigosis para enfermedades autosómicas recesivas; y c) la presencia de *variantes farmacogenéticas* relacionadas con efectos adversos a determinados medicamentos o compuestos de uso común para el tratamiento de ciertas enfermedades (v.gr., warfarina, clopidogrel).⁷⁶ Uno de los beneficios evidentes es la identificación de dianas farmacológicas que permitan tratamientos dirigidos, así como la modificación de hábitos de vida para evitar o retrasar la aparición de una enfermedad para la que se presenta cierto riesgo.

De este modo, el beneficio para el participante es claro ya que permite anticipar información sobre su estado de salud actual o futuro y/o de su descendencia, y actuar en consecuencia.^{32,33,35}

- Efecto sobre decisiones reproductivas

Las actitudes frente a posibles riesgos para la descendencia pueden variar en función de los resultados de los HI como, por ejemplo, portar mutaciones de enfermedades recesivas frecuentes (v.gr., fibrosis quística) o dominantes (v.gr., neurofibromatosis) que pudieran obligar al portador a plantearse diversas opciones reproductivas tales como

la gestación con gametos de donantes, no tener descendencia u optar por un estudio mediante diagnóstico genético preimplantatorio o prenatal.^{35,37-39}

- Beneficio para los familiares biológicos

Conocer los HI de utilidad clínica no solo puede suponer un beneficio para el participante, sino también para sus familiares biológicos. Sin embargo, hay que considerar el posible conflicto entre el principio de beneficencia para los familiares y el de autonomía del participante, si este no quisiera transmitir los resultados del estudio genético a sus familiares.³⁷⁻³⁹

- Bienestar psicológico: conocimiento sobre la propia salud

Otro beneficio derivado del conocimiento de los HI es el conocimiento sobre la propia salud y la tranquilidad psicológica que ello puede proporcionar, con la implicación directa sobre la toma de decisiones personales.³²

- Avance en el conocimiento: beneficio para la sociedad y la comunidad científica

La contribución al conocimiento biomédico sobre las enfermedades que este tipo de investigaciones proporciona forma parte de los beneficios, no ya para el participante, sino para la comunidad científica y la sociedad en su conjunto. Se debe tener en cuenta que, a diferencia de la WGS con finalidad diagnóstica en la que, en principio, se valoran los HI encontrados en genes que potencialmente pudieran influir en la enfermedad de interés para el paciente, en el caso de la WGS en el seno de los ensayos clínicos se deben valorar todos los HI que

se encuentren.⁵⁻⁷ Esto permitirá obtener información muy relevante para incrementar el conocimiento médico sobre las enfermedades y las respuestas a los tratamientos.^{3,8,9,24,25}

4. ¿QUÉ HALLAZGOS INESPERADOS COMUNICAR?

Existen dos corrientes diametral y radicalmente opuestas en lo que respecta a informar a los participantes en un ensayo clínico sobre los HI obtenidos a partir de una WGS. Por un lado, aquellos que consideran que no se debe informar de ninguno de los resultados obtenidos en un estudio de investigación³⁸ o ensayo clínico, y por otro, los que consideran que deben comunicarse al paciente todas las variantes genéticas obtenidas en una WGS.^{27,32} En medio existe un amplio abanico de opiniones acerca del manejo y comunicación de los HI.³⁹

Aquellos que opinan que no se debe informar de ninguno de los resultados aducen que no existen pruebas científicas sobre la penetrancia de la mayoría de las variantes consideradas patogénicas que garanticen la necesidad de informar sobre los HI. Además, la comunicación de HI genera un grupo de «pacientes a la espera» de que les afecte una enfermedad determinada.⁷⁷ Por otro lado, los expertos que están a favor de la comunicación de todos los HI consideran que los participantes del ensayo clínico tienen derecho a ser informados de todos los posibles riesgos, incluso de las variantes de significado incierto; esto, además, fomentaría la implicación personal del participante en la investigación.^{33,78,79} Algunas de las razones ex-

puestas en el apartado anterior parecen motivo suficiente para considerar el filtrado o selección de las variantes encontradas en una WGS^{27,37,80} antes de su comunicación al participante del ensayo.

Como ya se ha comentado, actualmente tanto la validación de los resultados de laboratorio, como su análisis bioinformático y la interpretación clínica de su significado, son complejos y costosos,^{37,39} pero es previsible que esta situación cambie en un futuro próximo. Llegado ese momento, las consideraciones aquí expresadas cobrarán mayor vigencia. Mientras es prudente aconsejar medidas adaptadas a las condiciones técnicas y de análisis que las circunstancias del ensayo clínico y del acceso a la información genética permitan en cada momento.

En general, se reconoce la obligación ética de informar sobre los resultados obtenidos a partir de la investigación genética^{32,37,40,64} que reúnan criterios de utilidad clínica.⁷⁵ Sin embargo, hay quienes entienden la *importancia clínica* como el criterio mínimo que deben cumplir los HI a informar. La importancia clínica depende de la penetrancia de la variante, la gravedad de la enfermedad que produce y la posibilidad de tratamiento de esta.⁶⁴

Recientemente y para la WGS en el contexto clínico, el Colegio Americano de Genética y Genómica Médicas (ACMG)¹⁰ ha seleccionado las variantes genéticas en 56 genes de alta penetrancia (es decir, con alto riesgo) asociadas a 24 enfermedades monogénicas, para las que existe capacidad de actuar clínicamente (tabla 3). El ACMG recomienda que en toda WGS —sea cual sea el pro-

pósito primario de esta— se analice y se informe a los pacientes de la presencia de cualquiera de estas mutaciones patogénicas en uno de estos 56 genes, incluso sin que el paciente haya consentido recibir esta información, lo que ha desatado una viva controversia.^{56,57,81}

Se estima que estos HI cuya comunicación se recomienda se pueden presentar en el 1% de los pacientes.¹⁰ Este listado de enfermedades y genes deberá actualizarse con el paso del tiempo, a medida que se descubra el carácter grave de un mayor número de mutaciones y la posibilidad de actuar sobre ellas.¹⁰ Mientras la Asociación Española de Genética Humana no emita una recomendación similar a la de la ACMG para la WGS en el ámbito clínico asistencial que pueda ser trasladada a la investigación clínica en España, entendemos que para los ensayos clínicos que se realicen en nuestro país, y si la lista del ACMG es ampliamente aceptada, se debe tener presente la recomendación de la ACMG, siempre y cuando los participantes tengan asegurado recibir la intervención necesaria que el HI exija. En todo caso, los HI a informar deberán cumplir los siguientes requerimientos:^{12,32,37,51,62} validez analítica, importancia y utilidad clínicas.

Finalmente, si el protocolo del ensayo incluye realizar una WGS se debe tener previsto el coste del análisis bioinformático y de la interpretación de datos individuales que, lógicamente, siempre deberá asumir el promotor del estudio, así como un plan de comunicación para los participantes que hayan manifestado su deseo de ser informados en el proceso de obtención del CI.⁵⁶

5. ¿A QUIÉNES COMUNICAR LOS HALLAZGOS INESPERADOS?

En primer lugar es *el participante* del ensayo clínico el que, una vez tomada su decisión, tiene derecho a ser informado de los resultados de una WGS. Esta decisión habrá sido tomada libremente y tras ser informado de una serie de particularidades de las que nos ocuparemos más adelante. Además, de los datos genéticos obtenidos pueden derivarse datos predictivos sobre su salud futura y otros que, en su caso, deberían ser compartidos *con sus familiares biológicos*.³² Algunos participantes pueden

no querer ser informados, situación que deberá ser respetada por el investigador, según contempla la normativa vigente.⁶⁰

Otros, sin embargo, desearán que la información obtenida a partir de su genoma no sea comunicada a sus familiares. En este caso, el investigador no deberá oponerse al deseo de confidencialidad del participante, y solo en los casos en los que se pudiera prevenir un riesgo inmediato para la salud de los familiares biológicos del participante, debería plantearse la posibilidad de comunicarlos, valorando cuidadosamente los pros y los contras de dicha comunicación.^{32,62}

En estos casos, y si así lo estimase oportuno

Tabla 3. Hallazgos inesperados encontrados en un estudio del genoma completo en la práctica clínica. Alteraciones genéticas (de alta penetrancia y capacidad de actuación clínica) que se recomienda comunicar al paciente¹⁰*

Gen(es)	Enfermedad
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Cáncer hereditario mama/ovario
<i>TP53</i>	Síndrome de Li Fraumeni
<i>STK11</i>	Síndrome de Peutz-Jeghers
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Síndrome de Lynch
<i>APC</i>	Poliposis adenomatosa familiar
<i>MUTYH**</i>	Adenomas colorrectales múltiples FAP tipo 2
<i>VHL</i>	Síndrome de Von Hippel Lindau
<i>MEN1</i>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
<i>RET</i>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
<i>RET</i>	Carcinoma medular tiroideo
<i>PTEN</i>	Síndrome de Hamartoma tumor <i>PTEN</i>
<i>RBI</i>	Retinoblastoma
<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>	Paraganglioma/Feomocromictoma hereditario
<i>TSC1, TSC2</i>	Complejo esclerosis tuberosa
<i>WT1</i>	Tumor de Wilms relacionado con <i>WT1</i>

Gen(es)	Enfermedad
<i>NF2</i>	Neurofibromatosis tipo 2
<i>COL3A1</i>	Síndrome de Ehler Danlos tipo vascular
<i>FBN1, TGFBRI, TGFB2, SMA3, ACTA2, MYLK, MYH11</i>	Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y síndromes de disección aorta torácica
<i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, ** MYL2, LMNA</i>	Cardiomiopatía hipertrófica y cardiomiopatía dilatada
<i>RYR2</i>	Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica
<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>	Cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho
<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A,</i>	Síndromes de Romano-Ward, QT largo y de Brugada
<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Hipercolesterolemia familiar
<i>RYR1, CACNAIS</i>	Susceptibilidad a hipertermia maligna

* Mutaciones de reconocida patogenicidad en los genes referidos que confieren muy alto riesgo de padecer las enfermedades señaladas. En su mayoría son enfermedades autosómicas dominantes, con una probabilidad del 50% de que cada hijo de un portador herede también la mutación —y, por ello, el riesgo de enfermedad—. Además, si la mutación del portador fuese a su vez heredada y no *de novo*, los hermanos de aquel tendrían también una probabilidad de ser portadores de la mutación y el riesgo correspondiente del 50%.

Todas las enfermedades asociadas se transmiten según un patrón autosómico dominante excepto las asociadas a mutaciones en dos de los genes, cuya transmisión es autosómica recesiva** y ligada al cromosoma X*** respectivamente.

tuno, debería considerarse el asesoramiento por terceros, como, por ejemplo, el Comité de Ética de la Investigación (CEI) que aprobó el ensayo que incluía la realización de una WGS.

También es posible que el participante haya fallecido antes de que termine el ensayo clínico y sin haber expresado en el CI su voluntad de informar o no a sus familiares biológicos sobre los HI relevantes obtenidos de la WGS. En este caso parece razonable comunicar a los familiares los HI de utilidad e importan-

cia clínicas y respetar los deseos de los mismos respecto a cómo se debe manejar esa información.^{82,83} Hay, sin embargo, quienes entienden que hay situaciones en las que no se debe informar a los *familiares del participante fallecido*, tales como aquellas en las que haya razones suficientes para pensar que el fallecido no quería hacerlo.⁸⁴ Chan et al.⁸³ sugieren que los investigadores no deben tomar una actitud proactiva en la comunicación de los HI, sino que deben esperar a que los familiares demanden la información.

Esta actitud conlleva el riesgo de que los familiares no hubieran sido adecuadamente informados por el participante del ensayo de la posibilidad de la aparición de HI de eventual interés para su salud, lo que muy probablemente supondrá que los familiares no demandarán tal información al investigador. Ahora bien, si los HI implican la posibilidad de padecer enfermedades que pudieran poner en riesgo la vida de los familiares y sobre las que es posible actuar, es responsabilidad del investigador comunicarlos a los familiares del fallecido valorando, si fuese necesario, como en el caso anterior, el asesoramiento por terceros, especialmente por el CEI que aprobó el estudio. Ambas situaciones son similares a otras en donde ética y legalmente está justificado romper el deber de secreto al que tiene derecho el paciente.

Respecto a la comunicación de los resultados a *menores de edad* se considera que no se debe poner un límite arbitrario a la edad mínima para recibir información sobre HI (v.gr., mayoría de edad; 18 años),¹⁰ sino más bien atenerse a la naturaleza de aquellos.¹² Hay cierto consenso, sin embargo, en que los HI deben comunicarse si tienen importancia y utilidad clínicas, con la posibilidad de tomar medidas profilácticas o terapéuticas durante la infancia o adolescencia, siempre con el adecuado proceso de asesoramiento genético y tras la obtención del CI.⁸⁵ Por otra parte, los HI encontrados en las WGS de menores de edad participantes en un ensayo clínico pueden tener *implicaciones para sus progenitores*. Por ejemplo, el hallazgo de una variante que aumenta el riesgo de padecer determinado tipo de cáncer de

aparición en la edad adulta en un menor de edad participante en un ensayo puede ser clínicamente relevante para uno de sus progenitores. Por ello, el investigador debería informar al médico de familia responsable del progenitor del participante del estudio y situar la relevancia de los HI en el contexto familiar.

Otro caso especial es el de los *incapaces o enfermos mentales*.^{72,86} En el caso de estos participantes, su capacidad de comprensión y la razón por la que participan en un ensayo clínico que incluye una WGS puede variar a lo largo del tiempo. Esta variabilidad puede deberse al trastorno y al grado de discapacidad que padecen, pudiendo presentarse percepciones y expectativas distorsionadas de los resultados que se obtengan de la investigación genómica.^{72,86} Por ello, el proceso de asesoramiento genético y de información sobre los HI obtenidos a través de la WGS debe considerar todas estas limitaciones debidas a los trastornos psiquiátricos o neurológicos. En todo caso, téngase en cuenta que quien legalmente debe otorgar el CI a recibir la información sobre los HI es el representante legal o el cuidador del participante en el ensayo, y es él quien en última instancia deberá entender la información y tomar las decisiones en cada momento.

6. PLAN DE COMUNICACIÓN

Algunos autores sugieren que las decisiones que conciernen a la comunicación de los HI deben ser tomadas, en cada momento que se requiera a lo largo del transcurso del ensayo clínico, entre los investigadores principales y

Tabla 4. Requisitos del plan de comunicación de los hallazgos genéticos inesperados a los participantes de un ensayo clínico. Modificado de Kollek y Petersen,³² y Fabsitz et al.⁶⁴

1. Se deben respetar las preferencias del participante, es decir, informar o no según lo manifieste expresamente por escrito.
2. Los hallazgos inesperados deben ser validados por un centro clínico asistencial acreditado.
3. La información a comunicar debe fundamentarse en su importancia y utilidad clínicas.
4. El análisis e interpretación de la información genética y de su repercusión clínica debe ser llevado a cabo por personal cualificado.
5. El investigador es responsable de que el participante entienda e interprete correctamente los resultados de los hallazgos inesperados comunicados.
6. La comunicación de la información debe llevarse a cabo en el marco del proceso de asesoramiento genético.
7. En todo momento se respetará la normativa vigente.

el CEI de cada centro participante.^{31,40} Sin embargo, esto resulta poco viable y operativo en la práctica y, posiblemente, es inadecuado cuando los participantes proceden de un mismo país. Por ello, es importante establecer unos requisitos en el protocolo que promuevan una política clara y común de información de los HI, y contar con la aprobación del CEI antes del inicio del ensayo. Esto, en buena lógica, debe permitir una aproximación homogénea para todos los centros y participantes de un mismo país.

Se ha sugerido que la forma más razonable de informar de los resultados es hacerlo de una manera conservadora y positiva. Conservadora porque se debe informar solo de las variantes que tienen importancia y utilidad clínicas. Positiva, porque *no* se debe informar de la ausencia de mutaciones, ni siquiera de las variantes deletéreas.²⁷ La tabla 4 resume los requisitos que se propone debe reunir el plan de comunicación de los HI.

6.1. ¿Cuánto debe durar la obligación de informar?

En el momento presente no se conoce el significado patogénico de muchas de las variantes de HI que se encuentran en las WGS, aunque con el conocimiento derivado de futuros estudios, podrían adquirir valor clínico más adelante. Por otra parte, en la práctica, los investigadores no tienen capacidad para mantener abierto el canal de comunicación con los participantes de forma indefinida. Normalmente, cuando el ensayo termina, la posibilidad de volver a contactar con los participantes se hace extremadamente complicada. Por ello, se recomienda incluir en la hoja de información para el participante (HIP) que los HI se le comunicarán mientras el ensayo clínico se lleva a cabo,⁶⁴ lo que obligaría a realizar la WGS durante el transcurso del mismo. La alternativa es informar al participante en la HIP de que los HI se comunicarán una vez finalizado

el ensayo y tener previsto en el protocolo el sistema de comunicación.

6.2. Previsiones en el protocolo

El protocolo deberá tener previsto informar sobre los HI con utilidad e importancia clínicas a los participantes que así lo manifiesten por escrito. Así mismo, deberá especificar qué procedimientos se seguirán, esto es, quién, cuándo y cómo lo hará. El promotor asumirá los costes relativos a la técnica WGS y su análisis bioinformático, a su comprobación en un laboratorio clínico asistencial, y al tiempo del investigador dedicado a este menester, como parte de los costes del ensayo clínico.

En el protocolo se debe establecer si la información genómica acabará archivándose, de forma anónima, en bases de datos públicas. En los casos en los que así se establezca a priori, se deberá dar al participante la oportunidad de aceptar o no esta opción, de modo independiente a su aceptación a participar en el estudio de WGS, conociendo que su secuencia genómica será irreversiblemente anonimizada para evitar ser identificado. Entendemos, a diferencia de lo que opinan otros autores,²⁷ que no es en absoluto relevante informar al participante de la remotísima posibilidad de que su información genética sea conocida por un tercero, a partir de los datos anonimizados archivados en una base de datos pública, ya que esta información no le ayudará a tomar una decisión juiciosa —es más, posiblemente, pueda distorsionar su juicio—. Téngase en cuenta que, cuando el paciente acepta participar en el ensayo clínico, sabe que un reducido número de

personas conocerá su identidad y que todas ellas guardarán la más estricta confidencialidad en relación a sus datos que, no se olvide, se archivarán y utilizarán de forma disociada. Si el participante en el ensayo acepta y confía que todos los involucrados tendrán un comportamiento éticamente irreprochable respecto a todos sus datos (clínicos, analíticos, etc., incluyendo los obtenidos a través de la WGS), no es en absoluto necesario informar de que existe una remotísima posibilidad de que una persona, actuando de forma delictiva, pueda llegar a conocer su información genética una vez esta esté depositada en una base de datos pública. Es más, consideramos que informar al participante de esta posibilidad es un error.

En la tabla 5 se propone la información que debe contener el protocolo del ensayo clínico relativa a la comunicación de los hallazgos inesperados que eventualmente puedan aparecer en el estudio de WGS.

7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El CI es el proceso por el que un participante potencial otorga su consentimiento a participar en un ensayo clínico. Este procedimiento es reconocido por la Declaración de Helsinki,⁵⁹ el Informe Belmont⁸⁷ y las regulaciones aplicables a la investigación clínica⁸⁸ como el procedimiento fundamental para asegurar que se cumple la voluntad del participante. El proceso de CI debe ser un proceso similar a la investigación que se desarrolla: iterativo e intercomunicativo.

En este sentido, la participación de una persona en una investigación que implique una WGS requiere un proceso de

Tabla 5. Protocolo del ensayo clínico: información acerca de la comunicación de los hallazgos inesperados que eventualmente puedan aparecer en el estudio del genoma completo. A partir de Bookman et al.³¹ y Fabsitz et al.⁶⁴

1. Información general

- a) Explicar el tipo de investigación genética, informando sobre:
 - El alcance (*ómico*) del análisis.
 - La posibilidad de hallazgos inesperados relevantes para la salud del participante y de sus familiares biológicos.
 - Es un área en continua evolución con cambios muy rápidos.
 - Si está previsto que la información genómica acabe archivándose de forma anónima en bases de datos públicas.
 - En el caso anterior, dar al participante la opción de aceptarlo o no de modo independiente a la realización del estudio del genoma completo.
- b) Establecer un plan de comunicación de los hallazgos inesperados que requiere la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación.
- c) Indicar quiénes serán los receptores de la información. El participante decidirá explícitamente en la hoja de consentimiento informado si desea:
 - ser informado o no de sus hallazgos inesperados.
 - que sus familiares biológicos sean o no informados de los hallazgos inesperados que sean relevantes para cada uno de ellos.

2. Condiciones para la comunicación de los hallazgos inesperados

El investigador debe manejar el resultado en base a lo que se indicó en la hoja de consentimiento informado.

- a) Tipo de información que se comunicará:
 - La que tenga validez analítica, utilidad e importancia clínicas.
 - La que cuente con un plan de información que cumpla con la legislación vigente.
- b) Quién y cómo se deben comunicar los hallazgos inesperados:
 - El médico-investigador que, en todo caso, deberá ser un profesional cualificado, con los conocimientos técnicos y médicos necesarios.
 - Debe tener la confianza del participante en el ensayo clínico.
 - La comunicación debe realizarse con la asistencia de un servicio de genética médica que asegure la evaluación, diagnóstico, asesoramiento, manejo e interpretación del hallazgo inesperado.
- c) Duración de la obligación de informar. Según se establezca en el protocolo y se informe en la hoja de información para el participante:
 - Comunicación inmediata
 - Comunicación diferida

CI que tenga en cuenta los aspectos que se han mencionado hasta este momento. De modo general, en la obtención del CI que contemple una WGS deberían tenerse en cuenta un número de elementos de información imprescindibles, comunes a muchas de las HIP utilizadas para estudios genéticos y a los que se realizan en el ámbito clínico.¹¹ En la HIP hay que indicar que si el participante rehúsa que se le comuniquen los HI desconocerá información relevante para su salud. Así mismo, la HIP informará de que, cuando se le comuniquen los HI, el participante deberá volver a manifestar si, en su caso, informará o no a sus familiares.

Hay dos modelos de redacción y presentación de la HIP y del formulario de CI para el ensayo clínico y la WGS. Así, la HIP (y el formulario de CI) del WGS puede ser independiente de la HIP (y el formulario de CI) del ensayo o, por el contrario, se pueden redactar una HIP y un formulario de CI únicos que integren toda la información necesaria del estudio y la WGS, como se hace desde hace años con los subestudios de farmacogenética.⁸⁹ Se elija el modelo que se elija, en primer lugar, la HIP debe reflejar claramente el diseño del estudio y explicar con lenguaje comprensible, no técnico, el alcance del estudio de WGS, añadiendo si este forma parte inseparable del ensayo clínico o si por el contrario se puede entrar en el ensayo aunque se decida no participar en el análisis de WGS. Así mismo, se debe informar de la complejidad asociada a la información genética, la posibilidad de aparición de HI y la dificultad de su interpretación.⁷³ También debe informarse de que las variantes genéticas encontradas como resulta-

do de la WGS del participante podrían estar presentes en sus familiares biológicos y que habría que comunicárselas si fuera pertinente. Además, la HIP deberá contemplar la naturaleza cambiante de la tecnología en investigación genómica, y la posibilidad de obtener información adicional en el futuro a partir de los datos obtenidos por una WGS.³² Por último, en la hoja del CI, el participante deberá expresar de forma explícita⁶⁰ si desea o no ser informado sobre los HI, es decir, una *comunicación inmediata*. Cuando el protocolo así lo estableciese, el participante deberá aceptar o no que se le vuelva a contactar en el futuro, para recibir una *comunicación diferida*. Esta consistirá en manifestar su voluntad de recibir los resultados de la WGS reanalizados según los nuevos métodos (y la consiguiente reinterpretación de los mismos) que estén disponibles en el futuro y de si hay posibilidad de una nueva intervención profiláctica o terapéutica.^{27,32} La tabla 6 resume la información que se propone incluir en la HIP de un estudio de WGS en el contexto de un ensayo clínico.

8. UNA REFLEXIÓN FINAL

No transcurrirá mucho tiempo hasta que la WGS se instale definitivamente como método diagnóstico en la práctica clínica. Mientras, una variedad de aspectos científicos, técnicos, sociales, éticos y económicos deben ir resolviéndose para que los médicos y la sociedad hagan un uso útil (para el enfermo) y equitativo de la información que provee. Todavía, sin embargo, estamos en un periodo de controversia de duración incierta.^{52,90-92}

En el uso de la WGS en investigación son varias las consideraciones a tener presente, adicionales a las que tiene un médico con su paciente cuando este decide aceptar que se le realice una WGS con fines diagnósticos. Así, no solo el protocolo del ensayo clínico deberá especificar las razones científicas por las que la WGS deberá ofrecerse a los participantes, sino que el promotor, antes de iniciar el estudio, deberá tener solucionado una serie de aspectos logísticos algunos de los cuales, hoy por hoy, distan mucho de estar resueltos (tabla 7).

Un aspecto muy relevante en un ensayo clínico, especialmente en el caso

de los estudios multinacionales, es el de disponer de las intervenciones necesarias para prevenir las enfermedades que los HI mostrarán en algunos de los participantes del ensayo. Son pocos los países que cuentan con un sistema público de salud que eventualmente pudiera hacerse cargo de las intervenciones que, por ejemplo, requieren el seguimiento y prevención de las 24 enfermedades asociadas a variantes patogénicas en los 56 genes de la lista del ACMG.¹⁰ En muchos países desarrollados, los sistemas nacionales de salud deberán hacerse cargo de las intervenciones necesarias para la prevención de las enfermedades asociadas a

Tabla 6. Elementos que se propone incluir en la hoja de información para el participante del estudio del genoma completo en el contexto de un ensayo clínico

1. Objetivo y alcance del estudio genómico.
2. Si es o no imprescindible la realización del estudio del genoma completo para poder participar en el ensayo clínico.
3. Descripción explícita y somera del estudio del genoma completo.
4. Beneficios.
5. Riesgos.
6. Voluntariedad.
7. Posibilidad de revocación del consentimiento informado.
8. Confidencialidad.
9. Uso futuro de las muestras y de los datos genómicos: si estuviera o no previsto archivar las secuencias genómicas anonimizadas en bases de datos públicas
10. Hallazgos inesperados:
 - 10.1. Quién, qué y a quién.
 - El médico-investigador deberá ser, en principio, quien comunique los hallazgos inesperados.
 - Los relevantes para la salud y sobre los que se pueda intervenir para prevenir o paliar la enfermedad en el futuro.
 - Se comunicarán al participante (si así lo decidiese) y, en su caso, a los familiares biológicos. Deberá decidir qué hacer (informarles o no), si el participante fallece antes de que se le hayan comunicado.
 - 10.2. Cuándo.
 - Comunicación inmediata.
 - Comunicación diferida.

*Tabla 7. Estudio del genoma completo en el contexto de un ensayo clínico: aspectos logísticos que el promotor debe tener resueltos antes de su inicio**

1. Laboratorio donde se realizará el análisis del genoma completo y laboratorio clínico que confirme los resultados. En ambos casos deben ser laboratorios centralizados.
2. Biobanco único para la conservación de todas las muestras.
3. Estudio bioinformático de todos los casos a realizar en un solo laboratorio.
4. Archivo único de la información genómica de todos los participantes y una sola base de datos de referencia de datos genómicos.
5. Contar en cada centro participante con personal cualificado que valide clínicamente los resultados obtenidos, y esté capacitado para ofrecer el consejo genético pertinente en el transcurso de la comunicación de los hallazgos inesperados.
6. Tener previsto, cuando así fuera pertinente, el plan de comunicación a los familiares, en caso de fallecimiento del participante.
7. Si el protocolo del ensayo clínico así lo considerase, tener previsto el plan de comunicación diferida.
8. En el proceso de consentimiento informado, ofrecer gratuitamente a cada participante la intervención que el hallazgo inesperado exija para prevenir o tratar la enfermedad asociada a este.

*De especial relevancia en estudios multicéntricos y multinacionales

los HI encontrados en ensayos clínicos. Esto es razonable por cuanto si a esos participantes no se les hubiera realizado una WGS, acabarían por padecer una patología que sería tratada en el sistema nacional de salud. Lo que no nos parece éticamente aceptable es que, en el marco de un ensayo clínico, unos participantes tengan acceso gratuito a esas intervenciones y otros no, por el simple hecho de vivir en países en donde se dispone o no, respectivamente, de un sistema público de salud que se haga cargo de la implementación de aquellas. Por esto, entendemos que para cumplir con el principio de justicia, se debe exigir al promotor que asegure al inicio del ensayo que todos los participantes estén en las mismas circunstancias. Esto es, que a todos se les asegure la posibilidad de recibir gratuitamente

la intervención que resulte necesaria tras la aparición de todo HI que tenga validez analítica, utilidad e importancia clínicas, y que así se les informe en el proceso del CI. Este requerimiento exigirá al promotor poner a disposición de los participantes del ensayo clínico de los países sin cobertura sanitaria pública universal, los mecanismos que aseguren las intervenciones que por la eventual aparición de los HI se precisen. A tal fin, quizás el mecanismo más fácil sea la suscripción de una póliza de seguro médico que cubra estas contingencias. En cualquier caso, los CEI de cada país tendrán la última palabra sobre este asunto, pudiendo denegar la aprobación del estudio que no lo tenga satisfactoriamente resuelto.

REFERENCIAS

1. Ng PC, Kirkness EF. Whole genome sequencing. *Methods Mol Biol.* 2010; 628: 215-26.
2. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011; 12: 745-55.
3. Biesecker, LG. ClinSeq. A large-scale medical sequencing clinical research pilot study. National Human Genome Research Institute NHGRI. The ClinSeq Newsletter, vol. 6, invierno 2013. Disponible en: <http://www.genome.gov/Pages/Research/DIR/ClinicalResearch/CurrentStudies/ClinSeqNewsletterVol6-2013.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
4. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet.* 2010; 375: 1525-35.
5. Damia G, Broggin M, Marsoni S, Venturini S, Generali D. New omics information for clinical trial utility in the primary setting. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011: 128-33.
6. Wall DP, Tonellato PJ. Deriving clinical action from whole-genome analysis. *Pers Med.* 2012; 9 : 247-52.
7. Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: A pilot study. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 111-21.
8. Mullard A. Oncology trials gear up for high-throughput sequencing. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11: 339-40.
9. Tran B, Brown AM, Bedard PL, et al. Feasibility of real time next generation sequencing of cancer genes linked to drug response: results from a clinical trial. *Int J Cancer.* 2013; 132: 1547-55.
10. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013; 15: 565-74.
11. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 16 de enero de 2013. [Epub en prensa].
12. van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 580-4.
13. Hakonarson H. Ask the experts: pharmacogenomics and genome-wide association studies. *Pharmacogenomics.* 2013; 14: 365-8.
14. Generali D, Berruti A, Foroni C, et al. Molecular oncology and the neoadjuvant setting: the perfect blend for treatment personalization and clinical trial design. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 43: 67-70.
15. Urban TJ. Whole-genome sequencing in pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2013; 14: 345-8.
16. Li YY, Jones SJM. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Med.* 2012; 4: 27.
17. Young K, Minchom A, Larkin J. BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF (V600E) mutation. *Future Oncol.* 2012; 8: 499-507.

18. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 Mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 2013; 32: 224-37.
19. Heger MJ, Tests J. WGS of rheumatoid arthritis patients to ID markers of drug response, predisposition genes. 17 de abril, 2013. Disponible en: <http://www.genomeweb.com>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
20. Wagle N, Berger MF, Davis MJ et al. High-Throughput detection of actionable genomic alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discovery.* 2012; 2: 82-93.
21. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2059-74.
22. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497: 67-73.
23. Knowles JW, Assimes TL, Kiernan M, et al. Randomized trial of personal genomics for preventive cardiology: design and challenges. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5: 368-76.
24. Steensma DP. The beginning of the end of the beginning in cancer genomics. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2138-40.
25. Cordero P, Ashley EA. Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 1001-9.
26. Grigoryev Y. Regulatory agency struggles under the weight of genomic data. *Nat Med.* 2013; 19: 385.
27. Facio FM, Sapp JC, Linn A, Biesecker LG. Approaches to informed consent for hypothesis-testing and hypothesis-generating clinical genomics research. *BMC Med Genomics.* 2012; 5: 45.
28. Tri-Council Policy Statement. (TCPS Article 3.4), 2nd edition of the tri-council policy statement: ethical conduct for research involving humans. 2010. Disponible en: <http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2/>. TCPS_2_FINAL_Web.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
29. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K et al. Secondary variants - in defense of a more fitting term in the incidental findings debate. *Eur J Hum Genet.* 22 de mayo. 2013. [Epub en prensa].
30. Hall A, Hallowell N, Zimmern R. Managing incidental and pertinent findings from WGS in the 100,000 Genome Project, PHG Foundation. 2013, Disponible en: <http://www.phgfoundation.org>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
31. Bookman EB, Din-Lovinescu C, Worrall BB, et al. Incidental genetic findings in randomized clinical trials: recommendations from the Genomics and Randomized Trials Network (GARNET). *Genome Med.* 2013; 5: 7.
32. Kollek R, Petersen I. Disclosure of individual research results in clinico-genomic trials: challenges, classification and criteria for decision-making. *J Med Ethics.* 2011; 37: 271-5.
33. Angrist M. You never call, you never write: Why return of «omic» results to research participants is both a good idea and a moral imperative. *Pers Med.* 2011; 8: 651-7.

34. Bredenoord AL, Kroes HY, Cuppen E, et al. Disclosure of individual genetic data to research participants: the debate reconsidered. *Trends Genet.* 2011; 27: 41-7.
35. Bredenoord AL, Onland-Moret NC, Van Delden JJ. Feedback of individual genetic results to research participants: in favor of a qualified disclosure policy. *Hum Mut.* 2011; 32: 861-7.
36. Tabor HK, Berkman BE, Hull SC, Bamshad MJ. Genomics really gets personal: how exome and whole genome sequencing challenge the ethical framework of human genetics research. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A: 2916-24.
37. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, et al. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012; 22: 421-8.
38. Steinsbekk KS, Solberg B. Should genetic findings from genome research be reported back to the participants? *Tidsskr Nor Legeforen.* 2012; 132: 2190-3.
39. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 248-55.
40. Dressler LG, Smolek S, Ponsaran R, et al. GRRIP Consortium. IRB perspectives on the return of individual results from genomic research. *Genet Med.* 2012; 14: 215-22.
41. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Commission Plans Next Project: Ethical implications of incidental findings. 2013. Disponible en: <http://www.bioethics.gov/node/819>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
42. NHGRI-funded Consortia Working Groups examining issues of genomic medicine and return of results. 2011. Disponible en: http://www.genome.gov/Pages/About/OD/OPG/GMAc-tivities/Matrix_of_DGM_Working_Groups.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
43. Hayden EC. DNA donor rights affirmed. NIH committee urges that genome study subjects be told of medically relevant results. *News. Nature.* 2012; 483: 387.
44. Wolf SM, Crock BN, Van Ness B, et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet Med.* 2012; 14: 361-84.
45. 1000 Genomes Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature.* 2010; 467: 1061-73.
46. O'Rawe J, Guangqing S, Wang W, et al. Low concordance of multiple variant-calling pipelines: practical implications for exome and genome sequencing. *Genome Med.* 2013; 5: 28.
47. Biesecker LG, Mullikin JC, Facio FM, et al. The ClinSeq Project: piloting large-scale genome sequencing for research in genomic medicine. *Genome Res.* 2009; 19: 1665-74.
48. Rosenfeld JA, Mason CE, Smith TM. Limitations of the human reference genome for personalized genomics. *PLoS One.* 2012; 7: e40294.
49. Xue Y, Chem Y, Ayub Q, et al. Deleterious and disease allele prevalence

- in healthy individuals: insights from current predictions, mutation databases, and population-scale resequencing. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 1022-32.
50. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 65ra4.
 51. Berg JS, Houry MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med.* 2011; 13: 499-504.
 52. Burn J. Should we sequence everyone's genome? Yes. *BMJ.* 2013; 346: f3133.
 53. Westbrook MJ, Wright MF, Van Driest SL, et al. Mapping the incidentalome: estimating incidental findings generated through clinical pharmacogenomics testing. *Genet Med.* 2013; 15:325-31.
 54. Ball MP, Thakuria JV, Zaranek AW, et al. A public resource facilitating clinical use of genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109: 11920-7.
 55. Caulfield T, Chandrasekharan S, Joly Y, Cook-Deegan R. Harm, hype and evidence: ELSI research and policy guidance. *Genome Med.* 2013; 5: 21.
 56. Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. *Science.* 2013; 340: 149-50.
 57. McGuire AL, Joffe S, Koenig BA, et al. Ethics and genomic incidental findings. *Science.* 2013; 340: 1047-9.
 58. Dal-Ré R, Costa J. Información de los resultados a los participantes de un estudio y la Declaración de Helsinki 2008. *Med Clin (Barc).* 2009; 132: 763-4.
 59. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consultado el 14 de mayo de 2013.
 60. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
 61. Consejo de Europa. Informe Explicativo-Protocolo adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico de 27 de noviembre de 2008. Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/203.htm>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 62. Ethical Advisory Group of the UK10K Project. Ethical governance framework. 2010. Disponible en: http://www.uk10k.org/assets/ef_uk10k_v21.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 63. Dixon-Salazar TJ, Silhavy JL, Udpa N, et al. Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 138ra78.
 64. Fabsitz RR, McGuire A, Sharp RR, et al. Ethical and practical guidelines for reporting genetic research results to study participants: updated guidelines from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3: 574-80.
 65. Anastasova V, Blasimme A, Julia S, Cambon-Thomsen A. Genomic incidental findings: Reducing the burden to be fair. *Am J Bioethics.* 2013; 13: 52-4.

66. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Center Rep.* 1987; 17: 20-4.
67. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing. 2009. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
68. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE nº 298, de 14 de diciembre de 1999.
69. Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science*. 2013; 339: 321-4.
70. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE n.º 17, de 19 de enero de 2008.
71. Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE n.º 274, de 15 de noviembre de 2002.
72. Groisman IJ, Mathieu G, Godard B. Use of next generation sequencing technologies in research and beyond: are participants with mental health disorders fully protected? *BMC Med Ethics*. 2012; 13: 36.
73. Simon C, Shinkunas LA, Brandt D, Williams JK. Individual genetic and genomic research results and the tradition of informed consent: exploring US review board guidance. *J Med Ethics*. 2012; 38: 417-22.
74. Joly Y, Ngueng Feze I, Simard J. Genetic discrimination and life insurance: a systematic review of the evidence. *BMC Medicine*. 2013; 11:25.
75. Control Disease Center. Public Health Genomics. Genomic testing. ACCE model process for evaluating genetic tests. 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
76. Tolia PP, Toruner GA. Clinical utility of DNA testing. *Pers Med*. 2010; 7: 461-4.
77. Forsberg JS, Hansson MG, Eriksson S. Changing perspectives in biobank research: from individual rights to concerns about public health regarding the return of results. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 1544-9.
78. Shalowitz DI, Miller FG. Disclosing individual results of clinical research: implications of respect for participants. *JAMA*. 2005; 294: 737-40.
79. Fernandez CV, Kodish E, Weijer C. Informing study participants of research results: an ethical imperative. *IRB*. 2003; 25: 12-9.
80. Christenhusz GM, Devriendt K, Vermeesch J, Dierickx K. Why genomics shouldn't get too personal: in favor of filters: Re: invited comment by Holly K. Tabor et al. in *Am J Med Genet A*. 2012, 155: 158A: 2641-2. author reply 2643-4.
81. Skirton H. News by EuroGenetest and Others, ACMG guidelines for genetic counselling. 2013. Disponible en http://www.eurogentest.org/index.php?id=214&tx_ttnews%5btnews

- %5d=85&cHash=de2cccf47c25d685fcca25c0d8c0980. Consultado el 31 de mayo de 2013.
82. Sexton A, Metcalfe S. Disclosing genetic research results after death of pediatric patients. *JAMA*. 2008; 300: 1693-5.
 83. Chan B, Facio FM, Eidem H, Hull SC, Biesecker LG, Berkman BE. Genomic inheritances: disclosing individual research results from whole-exome sequencing to deceased participants' relatives. *Am J of Bioethics*. 2012; 12: 1-8.
 84. Wertz D, Fletcher J, Berg K. Review of ethical issues in medical genetics. Ginebra: World Health Organization; 2003. Disponible en: http://www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issuesin_medgenetics%20report.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 85. Dove ES, Avard D, Black L, Knoppers BM. Emerging issues in paediatric health research consent forms in Canada: working towards best practices. *BMC Med Ethics*. 2013; 14: 5.
 86. Biesecker BB, Peay HL. Genomic sequencing for psychiatric disorders: promise and challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 1667-72.
 87. Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research, report of the National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. *Federal Register*. 1979; 44: 23192-7.
 88. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* n.º 33, de 7 febrero de 2004.
 89. Dal-Ré R, Arribas C, Torres R, Luque I. Consentimiento informado en ensayos clínicos y subestudios de farmacogenética. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 134-6.
 90. Finter F. Should we sequence everyone's genome? No. *BMJ*. 2013; 346: f3132.
 91. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med*. 2013; 15: 258-67.
 92. Evans JP, Khoury MJ. The arrival of genomic medicine to the clinic is only the beginning of the journey. *Genet Med*. 2013; 15:268-9.

La farmacogenética desde una perspectiva crítica

La medicina individualizada a debate

TERESA CABAILEIRO
DOLORES OCHOA
FRANCISCO ABAD SANTOS

SUMARIO

1. Introducción	302
2. Dificultad para identificar marcadores farmacogenéticos	302
3. Aplicación de los biomarcadores en el desarrollo de medicamentos	304
4. Dificultad para validar la utilidad de la farmacogenética en la práctica clínica	308
5. Limitaciones de las técnicas analíticas	311
6. ¿Están preparados los profesionales sanitarios para utilizar los datos genéticos en la asistencia a los pacientes?	314
7. Consideraciones éticas, legales y sociales	315
8. Papel de las agencias reguladoras	317
9. Perspectivas de futuro	317
Referencias	319

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Las variaciones en la secuencia que codifica dianas terapéuticas, enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, pueden afectar la eficacia y/o seguridad de los medicamentos.
2. No siempre es posible identificar los biomarcadores predictores de respuesta a los fármacos.
3. Solo un subgrupo de fármacos dirigidos contra una diana concreta tiene un biomarcador validado incluido en la ficha técnica.
4. Lo ideal sería estudiar los biomarcadores farmacogenéticos de forma prospectiva en los ensayos clínicos de fases tempranas del desarrollo clínico del medicamento. Sin embargo, la mayoría de las validaciones de biomarcadores farmacogenéticos se realiza retrospectivamente a partir de los resultados (clínicos y genómicos) de ensayos clínicos de fases II o III.
5. A medida que se vayan descubriendo y validando biomarcadores, la tendencia será el codesarrollo del fármaco y de su test diagnóstico.
6. La aplicación de la farmacogenética a la práctica clínica es complicada en el caso de enfermedades complejas o cuando no hay un marcador validado en ensayos clínicos.
7. La dificultad en la interpretación de la enorme cantidad de datos generados por los estudios de genoma completo sigue siendo un obstáculo para la amplia utilidad de este método.
8. El objetivo del aprendizaje de los médicos sobre las pruebas farmacogenómicas se debe centrar en la interpretación de los resultados y en el desarrollo de habilidades de su comunicación a los pacientes.
9. La selección de los pacientes que más se van a beneficiar de un tratamiento puede generar desigualdades en el acceso al mismo.
10. Las agencias de regulación americana y europea han publicado recomendaciones para integrar la farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos y promover la uniformidad en el diseño y realización de los ensayos clínicos.

1. INTRODUCCIÓN

La variabilidad interindividual en la eficacia y seguridad de los fármacos es un determinante clave en el uso, regulación y retirada del mercado de los mismos, y un cuello de botella en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Dicha variabilidad se conoce desde el comienzo de la medicina, pero la comprensión de su origen es más reciente, así como el aumento del interés por vencer los problemas de ella derivados.

La variabilidad interindividual depende, entre otros factores, de la contribución combinada de múltiples variaciones genéticas con efectos independientes que, colectivamente, producen un fenotipo identificable de susceptibilidad a una enfermedad o perfil de respuesta a un fármaco.¹ Las variaciones en la secuencia que codifica dianas terapéuticas, enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, pueden afectar la eficacia y/o seguridad de los fármacos, y causar respuestas variables en pacientes diferentes.^{2,3}

La farmacogenética y la farmacogenómica son dos disciplinas que emplean la investigación genética para mejorar el tratamiento de los pacientes, pero a diferentes niveles⁴ (figura 1). La farmacogenética intenta correlacionar la información genética de un paciente con su forma de responder al tratamiento, investigando modificaciones de genes concretos. La farmacogenómica, en cambio, estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento, teniendo en cuenta las características de todo el genoma, mediante una visión in-

tegradora. Por lo tanto, la farmacogenética es una disciplina orientada al estudio de las bases genéticas de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos. Su principal objetivo es el desarrollo de la medicina individualizada, comúnmente conocida como «medicina personalizada», para poder optimizar la eficacia de los fármacos, limitar la toxicidad de los mismos, reducir los costes y, por tanto, mejorar la calidad asistencial. Estos beneficios potenciales han motivado la incorporación de los datos farmacogenéticos a la investigación clínica. Cada vez hay más ensayos clínicos que cuentan con un análisis farmacogenético farmacogenético (véase capítulo 17). La rápida acumulación de conocimiento en las interacciones genoma-enfermedad y genoma-fármaco proporciona una base lógica para la esperanza de que la medicina individualizada se podrá conseguir en un futuro próximo. No obstante, son varias las limitaciones relacionadas con la aplicación de la farmacogenética que desglosaremos en detalle a continuación.

2. DIFICULTAD PARA IDENTIFICAR MARCADORES FARMACOGENÉTICOS

Los biomarcadores son identificadores de una enfermedad o de respuesta a los fármacos, tanto en cuanto a eficacia como a seguridad. Los biomarcadores farmacogenéticos pueden afectar tanto a los procesos farmacocinéticos como a los farmacodinámicos.

La información proporcionada por los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos puede estar influida, en términos de toxicidad o de respuesta, por la variabilidad interindividual. Los biomar-

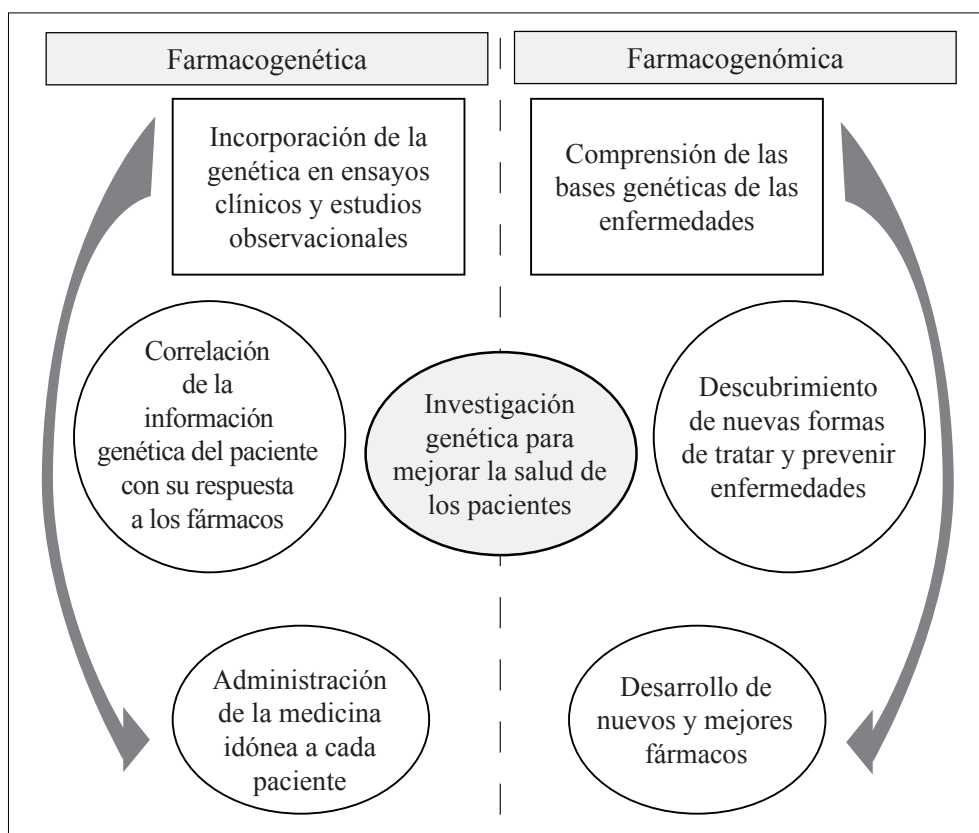


Figura 1. Esquema de los campos de estudio de la farmacogenética y la farmacogenómica

cadores farmacogenéticos, basados en la presencia de polimorfismos de nucleótidos en determinados genes, pretenden minimizar esta variación.

Estos marcadores alteran la expresión o la función de las proteínas implicadas en el metabolismo o en la diana del fármaco y, por tanto, pueden alterar la eficacia y/o seguridad del mismo.

Los biomarcadores que afectan a la farmacocinética son relativamente pocos y están bien establecidos. Sin embargo, las diferencias genéticas que influyen en la farmacodinamia son más difíciles de detectar porque hay más genes implicados y los efectos clíni-

cos suelen ser pequeños, más variables y están influidos por muchos factores.⁵ Los biomarcadores farmacodinámicos pueden permitir la confirmación de que el fármaco utilizado bloquea su diana molecular y regula las vías de transducción de señal dependientes de la misma, ayudando a identificar el rango de dosis activas y a tomar la decisión sobre si continuar o no el desarrollo de un compuesto. Lo ideal sería estudiar los biomarcadores de forma prospectiva en los ensayos clínicos de fases tempranas del desarrollo clínico del medicamento para la definición de los perfiles de administración del fármaco, pero no siempre

es posible hacerlo así y, de hecho, esta aproximación todavía es infrecuente en la actualidad.

Hay que reconocer que no siempre es posible identificar los predictores de respuesta; por ejemplo, cuando los fármacos actúan en múltiples dianas, o cuando no hay resultados positivos o sólidos en los estudios preclínicos, o en patologías con una dificultad de reclutar pacientes u obtener muestras. Además, aunque el biomarcador se asocie a respuesta en todos los estudios, no suele predecir la respuesta adecuada en todos los pacientes portadores del mismo, posiblemente porque la respuesta al tratamiento está regulada por otros biomarcadores adicionales. Por tanto, hay que desentrañar las modificaciones moleculares que, en conjunto, se asocien a una mayor probabilidad de éxito de un tratamiento. Estos se conocen como biomarcadores predictivos o de enriquecimiento porque permiten refinar la población de pacientes que va a responder mejor.

Se denominan biomarcadores de medida de eficacia los que permiten medir la eficacia y el beneficio clínico de un determinado tratamiento de forma precoz. Tratan de sustituir la evaluación clínica temprana, y su validación requiere una perfecta correlación con la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Actualmente, solo un pequeño grupo de fármacos dirigidos contra una diana concreta tiene un biomarcador validado. Se ha demostrado la asociación de otros marcadores con la respuesta a fármacos y, aunque no han sido validados clínicamente, se ha permitido su utilización en algunos pacientes o su estudio en ensayos clínicos.

3. APLICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

El descubrimiento y el desarrollo de nuevas terapias moleculares se basan en la identificación de dianas biológicas críticas en las células normales, pero que suelen estar mutadas o sobreexpresadas en los sujetos con una determinada enfermedad. La actividad de estas dianas puede modularse por inhibición o estimulación en el caso de un enzima, o mediante antagonistas o agonistas en el caso de un receptor. El primer paso para la elaboración de un nuevo fármaco es elegir correctamente una diana. Entre varios compuestos de estructura y actividad similares, se debe identificar un candidato que se convierta en un compuesto cabeza de serie. Estos posibles fármacos, después de una serie de pruebas (biológicas, toxicológicas, etc.), pasan a la fase de ensayo clínico.

La farmacogenómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos,^{6,7} así como a seleccionar los candidatos farmacológicos con mayor probabilidad de ser bien tolerados en humanos, reduciendo los costes y el tiempo requerido para la evaluación preclínica de la seguridad.^{8,9} Con el creciente coste de los ensayos clínicos y la dificultad para llevar un compuesto al mercado, cada vez más compañías farmacéuticas empiezan a considerar la realización de investigación farmacogenómica en las primeras etapas del desarrollo clínico de medicamentos. Así, los datos se incorporan en la eva-

luación de nuevos compuestos para reducir el riesgo de rechazo o el retraso en la aprobación por parte de las agencias de regulación.^{10,11}

En el desarrollo clínico se deben diferenciar los estudios farmacogenómicos de eficacia (útiles para estratificar a los pacientes) de los de seguridad.¹² Las estrategias de estratificación en base a ciertos polimorfismos se utilizan para evaluar la respuesta en subgrupos de pacientes, es decir, para enriquecer la población de pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento. La identificación de factores de riesgo genéticos para reacciones adversas graves, podría reducir su incidencia y mejorar el proceso de desarrollo de fármacos. Los biomarcadores deberían ser identificados lo más pronto posible en el desarrollo de un medicamento para poder incorporarlos en los ensayos clínicos de las fases tardías para su validación clínica.¹³

En algunos casos, el biomarcador es el estado de la diana del fármaco, y su estudio se lleva a cabo en paralelo al desarrollo del propio fármaco, garantizando el éxito rápido del mismo y reduciendo los costes de su desarrollo. Algunos ejemplos son: trastuzumab y sobreexpresión de *HER2* en el cáncer de mama; imatinib y reordenamiento *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica; crizotinib y reordenamiento de *ALK* en el cáncer de pulmón de célula no pequeña; o vemurafenib y mutación de V600E de *BRAF* en el melanoma. En otras ocasiones, la utilidad de un biomarcador se puede descubrir durante la fase IV o mucho después de la comercialización, como el *HLA-B*5701* para predecir la hipersensibilidad a abacavir en pacientes

VIH-positivos.¹⁴ Cuando aparecen reacciones adversas graves en participantes de un ensayo clínico en que no está previsto realizar un subestudio de farmacogenética, es recomendable recoger muestras que permitan identificar qué biomarcadores genómicos se relacionan con el riesgo de tales efectos adversos. Esto permitiría poder identificar a los pacientes en riesgo de presentar reacciones adversas graves. De esta forma se podría evitar que un fármaco acabe por ser retirado del mercado por presentar un perfil de seguridad inaceptable.

La identificación y la validación exitosa de los biomarcadores predictivos en determinadas patologías deja aún cuestiones importantes sin resolver como, por ejemplo, que una adecuada selección de pacientes según ciertas alteraciones genéticas no garantiza un beneficio en la totalidad de los pacientes (como ocurre en la sobreexpresión de *HER2*), porque probablemente están implicadas otras mutaciones que modulan la respuesta al tratamiento. El reto en el futuro próximo es desentrañar el complejo de modificaciones moleculares que, en conjunto, se asocian a una mayor probabilidad de éxito de un tratamiento.

La investigación farmacogenómica está limitada por las restricciones de diseño de los estudios.¹⁵ Idealmente, el estudio de biomarcadores farmacogenómicos debe realizarse de forma prospectiva en los ensayos clínicos tempranos, fases I y II, para definir los perfiles de administración del fármaco en las siguientes fases de desarrollo.¹⁶ La incorporación de hipótesis biológicas desde fases tempranas del desarrollo clínico de los compuestos, incluyendo los dis-

tintos biomarcadores, puede acelerar la toma de decisiones exitosas sobre un fármaco determinado. Además, seleccionando la mejor población para el tratamiento, según estas hipótesis biológicas y los biomarcadores predictivos, en ensayos de fases II y III pueden constatare respuestas clínicas objetivables con el uso de fármacos dirigidos contra aberraciones moleculares o genéticas concretas. No obstante, la mayoría de las validaciones de biomarcadores farmacogenéticos se realiza retrospectivamente con los resultados (clínicos y genómicos, a través de un estudio de casos y controles) obtenidos en ensayos clínicos de fase II o III, por lo que no resulta útil para el desarrollo clínico del fármaco,¹⁶ aunque puede contribuir a mejorar su utilización en la práctica clínica.

Podemos recomendar tres tipos de diseños adecuados para el análisis farmacogenético en los ensayos clínicos (tabla 1): el uso de estrategias de enriquecimiento, el uso de marcadores subrogados, y el de diseños adaptativos. El diseño adaptativo es un enfoque flexible que permite que la nueva información o los descubrimientos conseguidos sirvan para mejorar el desarrollo del ensayo y guiar su modificación, por lo que podrían finalizar antes y se alcanzarían mejores respuestas.¹⁷

La replicación de los resultados es un reto importante, ya que un solo estudio puede proporcionar resultados falsamente positivos por el azar o por las características de la muestra de pacientes incluida. Un aspecto relevante es que la evaluación de interacciones fármaco-fármaco es especialmente complicada porque se necesitan varias cohortes de

pacientes. A menudo, a causa de esta limitación, la investigación farmacogenómica se centra en la validación de las asociaciones en líneas celulares.²¹

Por último, muchos estudios farmacogenómicos o de respuesta a fármacos tienen un tamaño de muestra muy limitado. Cuando no se conoce la diana farmacológica o la fisiopatología de la enfermedad, se podrían realizar estudios de asociación genómica (GWAS), pero suele ser bastante difícil porque se necesitan tamaños muestrales excesivamente grandes, lo que puede retrasar la identificación de biomarcadores útiles.⁵

A medida que se vayan descubriendo y validando biomarcadores, la tendencia será el desarrollo en paralelo del fármaco y de su test diagnóstico,²²⁻²⁴ con la ventaja de que un biomarcador puede orientar los ensayos clínicos fase III y dirigirlos a poblaciones de pacientes más seleccionadas y reducidas, ahorrando tiempo y costes. Disponer de un test validado en el momento de solicitar el registro de un nuevo medicamento confiere a este un valor añadido de innovación y diferenciación. Así por ejemplo, *KRAS* como predictor negativo de respuesta a cetuximab y panitumumab, y *EGFR* como predictor positivo para erlotinib y gefitinib. No obstante, hay que tener presente que la identificación y validación de un biomarcador y el desarrollo de un test a partir de él puede ser tan complicado y costoso como el desarrollo de un fármaco.

La agencia de regulación americana (FDA) recomienda obtener muestras en todos los ensayos durante el desarrollo clínico, con el objetivo de que sea posi-

Tabla 1. Diseños recomendados para el análisis farmacogenético en ensayos clínicos¹⁷⁻²⁰

Estrategias de enriquecimiento
• Los pacientes son seleccionados en base a una herramienta predictiva que asegure que tendrán la mayor probabilidad de respuesta
Marcadores subrogados
• Proteína, metabolito, u otro marcador. Especialmente si están validados para ensayos con pequeño tamaño muestral y corto periodo de seguimiento • El biomarcador permite evaluar la respuesta de forma precoz
Diseños adaptativos
• Permiten que el ensayo clínico pueda optimizarse y modificarse a medida que progresa • Se pueden modificar: criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral, procesos de recolección de datos, definiciones de parámetros y tipos de análisis

ble realizar análisis retrospectivos para evaluar asociaciones potenciales de biomarcadores que no se conocían al inicio del estudio o que se descubren en fases más tardías del desarrollo clínico.¹²

Recientemente se ha realizado una encuesta a 16 compañías farmacéuticas que muestra que la mayoría está intentado incorporar la investigación farmacogenética en el desarrollo de medicamentos porque consideran que mejorará la tasa de éxito.⁵ No obstante, menos de la mitad de las compañías han utilizado el genotipado de los pacientes antes del reclutamiento para enriquecer la población respondedora o excluir a sujetos que puedan tener toxicidad.⁵ Las principales dificultades encontradas por la industria para el avance de la investigación farmacogenómica en los ensayos clínicos son consideraciones estadísticas (tamaño de la muestra, heterogeneidad genética),

consideraciones logísticas (aprobación del Comité de Ética de la Investigación, dificultad de reclutamiento), consideraciones científicas (disponibilidad de genes candidatos), retraso en los plazos y coste de las técnicas.⁵

Aunque la aplicación de la farmacogenómica ha sido inconstante, ya disponemos de algunos biomarcadores validados incluidos en las fichas técnicas de los medicamentos.⁵ Así, la FDA ha estado trabajando en la actualización de las fichas técnicas de los medicamentos para incluir información farmacogenética que pueda ser útil para mejorar la calidad de la terapéutica²⁵ (en la tabla 2 se pueden ver algunos ejemplos), y reconoce más de 120 asociaciones farmacogenéticas que aparecen en las fichas técnicas.²⁵ Sin embargo, en muchas fichas técnicas solo se incluye información farmacogenómica en lugar de direc-

trices para el tratamiento específico en función del genotipo. Además, en solo unos pocos casos son un requerimiento previo a la prescripción del medicamento, como la presencia de *EGFR* para cetuximab, de *HER2* para trastuzumab, de *CCR5* para maraviroc o de *BCR-ABL* para dasatinib. La mayoría de las asociaciones farmacogenéticas que aparecen en las fichas técnicas no han probado su utilidad en ensayos clínicos; una excepción es el test del *HLA-B*5701* para evaluar la idoneidad del tratamiento con abacavir.¹⁴

Una limitación a la inclusión de test farmacogenéticos en el diseño de los ensayos clínicos es, además del coste adicional, que estas herramientas están evolucionando continuamente; y un biomarcador que parecía útil antes del inicio del ensayo, puede no serlo o quedarse obsoleto, por el descubrimiento de nuevos datos, o por la aparición de mejores biomarcadores.¹⁷ La mayoría de la información genética emergente que se está abriendo camino hacia la práctica clínica todavía es ruido no validado,²⁶ y no sirve para aplicar a la atención de los pacientes. Para los escasos descubrimientos que representan más que ruido o mera curiosidad es indispensable realizar ensayos clínicos que permitan averiguar lo que realmente pueden aportar.

4. DIFICULTAD PARA VALIDAR LA UTILIDAD DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La farmacogenética es un área en crecimiento dentro de la investigación traslacional con la promesa última de revolucionar el tratamiento de los pacientes.

Para muchos médicos, esta revolución llegará en forma de una mejora en la medicina preventiva, diagnóstico mediante test y tratamientos. Por el contrario, las expectativas del paciente se centran en que su cuidado personalizado abarque su bienestar físico, mental y espiritual.

Pero debemos preguntarnos si siempre se puede lograr la medicina individualizada. La respuesta depende de la enfermedad y el fármaco implicado, y de lo que consideremos que es un éxito en el logro de la meta de la terapia individualizada. La medicina individualizada podría lograrse cuando el factor variable que influye en la eficacia y el perfil de seguridad de un fármaco es simple y definido. El uso clínico de fármacos en psiquiatría, muchos metabolizados por el *CYP2D6*, ilustra lo conveniente de la utilización de genotipado de *CYP2D6* para la selección de la dosis en pacientes concretos. En este ejemplo el metabolismo de los fármacos es el principal factor que influye en la respuesta y la seguridad de los medicamentos, y las variaciones genéticas están bien establecidas.

Aunque se han logrado algunos éxitos en los últimos años en el establecimiento de asociaciones fenotipo-genotipo para enfermedades monogénicas, esta tarea parece ser mucho más difícil de lo previsto inicialmente debido a la complejidad del genoma humano y de las enfermedades. Para las enfermedades complejas que involucran múltiples genes, será muy difícil determinar inequívocamente el fenotipo exacto o el genotipo.^{27,28} Además, aunque esto se lograra, hay muchos factores no genéticos que influyen en la eficacia y la

*Tabla 2. Ejemplo de algunos biomarcadores farmacogenéticos validados clínicamente y nivel de recomendación para fármacos relacionados en el contexto de las fichas técnicas de fármacos aprobados por la la agencia de regulación de los EEUU (FDA).
Modificado de la FDA,²⁵ y Bakhouché y Slanař⁷⁷*

Biomarcador farmacogenético	Fármaco	Enfermedad	Clasificación por la FDA	Ficha técnica de la EMA	Objetivo del genotipado
Expresión de <i>CCR5</i>	Maraviroc	Infección VIH	O	SÍ	M
Expresión c- <i>KIT</i>	Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal	O	SÍ	M
<i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i>	Warfarina	Tromboembolismo	R	NO	R
Deficiencia de <i>DPD</i>	Capecitabina 5-FU	Cáncer colorrectal	O	SÍ	R
Expresión <i>EGFR</i>	Erlotinib	Cáncer de pulmón de célula no pequeña	I	SÍ	M
Expresión <i>EGFR</i> más mutaciones en k-ras	Cetuximab panitumumab	Cáncer colorrectal	O	SÍ	M
Deficiencia G6PDH	Rasburicasa	Hiperuricemia	R	SÍ	R
Sobreexpresión <i>HER2</i>	Trastuzumab	Cáncer de mama	O	SÍ	M
<i>HLA-B*1502</i>	Carbamazepina fenitoína	Epilepsia	R	NO	R
<i>HLA-B*5701</i>	Abacavir	Infección por VIH	R	SÍ	R
Cromosoma Ph+	Dasatinib Imatinib	Leucemia linfoblástica aguda	O	SÍ	M
<i>TPMT</i>	Azatioprina mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda	R	SÍ	R
<i>UGT1A1</i>	Irinotecam	Cáncer de colon	R	NO	R

EMA: Agencia Europa de Medicamentos.

O: obligatorio; R: recomendado; I: informativo.

M: mejorar eficacia. R: reducir incidencia efectos adversos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

toxicidad del fármaco, contribuyendo a la variabilidad en la respuesta. Por lo tanto, sigue siendo cuestionable si la terapia individualizada será alcanzable solo por medio de test de ADN.

Una reciente encuesta en Estados Unidos a 10.303 médicos reveló que la mayoría (87,1%) de los encuestados no pidieron ni recomendaron una prueba farmacogenómica en los últimos seis meses, y solo el 26,4% tenían previsto hacerlo en un futuro próximo.²⁹ Esta situación debería cambiar, ya que es deseable la convergencia entre la farmacogenética y la atención clínica. Sin embargo, se deben abordar varios problemas y obstáculos antes de que la farmacogenética se convierta en una realidad en la atención a los pacientes.³⁰

Varias publicaciones han investigado las actitudes de los profesionales de la salud hacia las pruebas de farmacogenética y han detectado varias barreras para la adopción clínica de las mismas (tabla 3): las cuestiones éticas, legales y sociales; la falta de pruebas suficientes que validen la utilidad clínica; la ausencia de guías de práctica clínica; el establecimiento de información precisa; la disponibilidad de métodos analíticos fiables y seguros, y la formación de los profesionales.

Para mantenerse al día y entender la información farmacogenómica, es fundamental contar con guías de práctica clínica y de fácil acceso simplificado a la farmacogenética.³⁷ Sin embargo, el principal reto para la creación de estas directrices es la falta de suficientes datos clínicos que demuestren la utilidad de muchas de las pruebas farmacogenéticas disponibles. Por lo tanto, los

profesionales sanitarios se enfrentan muchas veces con datos inadecuados o insuficientes que les puedan servir de guía. En respuesta a esta necesidad, PharmGKB y la Red de Investigación Farmacogenómica se unieron para formar el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC), cuya principal función es revisar la literatura existente y desarrollar estas directrices. Hasta el momento han publicado cinco directrices, aunque varias más están en marcha.³⁸ Las directrices ya elaboradas se refieren a las siguientes parejas gen / fármaco: *TPMT* / tiopurinas, *CYP2C19* / clopidogrel, *CYP2C9+VKORC1* / warfarina, *CYP2D6* / codeína, *HLA-B* / abacavir, *SLCO1B1* / simvastatina, *HLA-B* / alopurinol, y *CYP2D6-CYP2C19* / antidepresivos tricíclicos.

Algunos pasos que pueden ser útiles para fomentar la adopción de la farmacogenética en atención primaria son: involucrar a los médicos de cabecera en la revisión y aprobación de las directrices para la aplicación clínica antes de su publicación; publicar las directrices en revistas de atención primaria (para llegar mejor a estos profesionales no basta con publicarlas en portales de Internet de libre acceso); y fomentar la participación activa en la investigación farmacogenómica.^{39,40} Por otra parte, la información farmacogenómica podría integrarse en los sistemas de registro electrónico para recordar al médico la existencia de estas pruebas.⁴¹⁻⁴⁴ Si aumenta el número de fármacos que requieran la utilización de test farmacogenéticos para su correcta prescripción, habrá que incentivar al médico para aprender y formarse en la

aplicación de estos test, para que realmente acaben produciendo el beneficio que se espera en los pacientes.

5. LIMITACIONES DE LAS TÉCNICAS ANALÍTICAS

En el genoma humano hay más de 53 millones de polimorfismos de un único nucleótido (SNPs), de los cuales alrededor de 38 millones están validados.⁴⁵ En un futuro próximo, el farmacólogo clínico y el médico asistencial tendrán que lidiar no solo con los datos clínicos y de laboratorio de sus pacientes, sino también con los datos sobre los SNPs. Además, muchos SNPs pueden interactuar y, en consecuencia, se deberá considerar un número casi infinito de interacciones.

Debido a esta gran profusión de datos, la bioinformática y la estadística desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica. Se necesitan métodos para identificar las variantes que son biológicamente relevantes. Hay que identificar el biomarcador potencialmente más probable e influyente. Es importante también identificar los haplotipos y los polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento. La epistasis (proceso por el que la expresión de un gen se ve influenciada por la acción de otro o más genes) y las interacciones gen-gen y gen-medio ambiente también se pueden investigar mediante el uso de métodos estadísticos estándar^{46,47} y métodos de regresión complejos como la regresión logística.⁴⁸

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método más utilizado en farmacogenética para analizar genotipos.

Las ventajas de la PCR son: rapidez, especificidad, sensibilidad, accesibilidad de las muestras, bajo coste y simplicidad.⁴⁹ La limitada capacidad de la PCR en la detección de SNPs se resuelve por la introducción de *microarrays*. El número de SNPs que pueden ser analizados ha aumentado a cientos de miles de diferentes secuencias impresas en el *microarray*. Otras ventajas de los *microarrays* son la automatización, la rapidez, la cantidad mínima de material biológico requerido y el ahorro de tiempo.⁵⁰

En la actualidad se utilizan dos enfoques en la investigación en farmacogenética: el análisis de genes candidatos y los GWAS. El enfoque de genes candidatos se centra en unos pocos genes implicados en el metabolismo de fármacos, transporte o rutas diana, mientras que el GWAS considera todos los genes y secuencias no codificadoras del genoma humano, asumiendo que todo el material genético tiene la misma probabilidad de afectar a la respuesta a fármacos. El enfoque de genes candidatos lleva aplicándose más tiempo, cuesta menos, es más sencillo de explicar y permite validar la relación entre genotipo y fármacos.⁴³ Sin embargo, con la disponibilidad de la información genética humana y el descenso del coste de secuenciación, los GWAS son más frecuentes, aunque la dificultad en la interpretación de los resultados sigue siendo un serio obstáculo para la amplia utilidad de este método.

Una vez que se logre que el coste de la secuenciación completa del genoma (WGS) sea suficientemente bajo, este será el método de elección porque permite obtener las variantes raras, así

Tabla 3. Barreras para la adopción clínica de la farmacogenética por parte de los profesionales de la salud

Revisión bibliográfica ²⁹
• Retos de la traslación de la farmacogenética a la práctica clínica: 1. Datos clínicos que demuestren la utilidad de los tests farmacogenéticos para mejorar la atención al paciente. 2. Selección de test farmacogenéticos clínicamente relevantes. 3. Datos sobre los criterios diagnósticos de los tests. 4. Información sobre la relación coste-efectividad y consecuencias de los tests. 5. Desarrollo de guías que orienten sobre el uso clínico de los resultados. 6. Mejorar la aceptación de los tests.
Encuesta a médicos de EEUU sobre el nivel de conocimiento y el uso de la farmacogenética ³¹
• Encuesta a 397.832 médicos, 10.303 (3%) completaron el cuestionario. • 97,6% están de acuerdo en que las variaciones genéticas pueden influir en la respuesta a fármacos. • 10,3% se siente bien informado sobre los tests farmacogenéticos. • 12,9% ha pedido un test en los 6 meses anteriores y 26,4% tiene previsto pedirlo en los próximos 6 meses. • 29,0% había recibido formación en el campo.
Encuesta a pacientes y médicos alemanes sobre las posibles implicaciones de la farmacogenética ³²
• Encuesta a 328 pacientes y 378 médicos, participaron 196 pacientes (60%) y 106 médicos (28%). • Pacientes: 96% aprecia la disponibilidad de test farmacogenéticos, 35% está preocupado por los posibles resultados desfavorables de los resultados y el 36% por la violación de la intimidad. Las mujeres presentan una actitud más temerosa, y los más jóvenes tienen más esperanzas en la utilidad de la farmacogenética. • Médicos: 52% aprecia la disponibilidad de los tests, se preocupa por si los pacientes pueden ser presionados para hacerse el test (72%) o tener problemas con las agencias de seguros privadas (61%).
Entrevista a pacientes y médicos de Reino Unido sobre el uso de test farmacogenéticos ³³
• Entrevistas a 25 pacientes y 17 médicos de Reino Unido. • Los conocimientos y experiencia en farmacogenética fueron variables. • La farmacogenética se percibió como beneficiosa por parte de médicos y pacientes. • Los pacientes esperan que se les explique sobre el potencial de los tests farmacogenéticos. • Ningún médico se sentía responsable de la prestación de futuros test.

Encuesta a médicos europeos sobre los tests de <i>TPMT</i> y <i>HER2</i> ³⁴
• Respondieron 111 de 407 (27%), 77 sobre <i>HER2</i> y 34 sobre <i>TPMT</i>. • Los niveles de implementación fueron del 84% para <i>HER2</i> y 12% para <i>TPMT</i>. • Barreras: ◦ Infraestructura: envío de muestras, comunicación con el laboratorio, capacidad del laboratorio, ausencia de protocolo de procesamiento de muestras genéticas. ◦ Financieras: se cree que los costes son elevados, a pesar de estar demostrado que son pruebas coste-efectivas. ◦ Percepción: se cree que la utilidad de los tests es alta, aunque solo los del grupo de <i>HER2</i> creen que los beneficios superan claramente los costes, lo que puede explicar el alto nivel de implementación de <i>HER2</i>. ◦ De conocimiento: 1/5 del grupo de <i>HER2</i> considera difícil la interpretación de los resultados a pesar de que 2/3 han recibido cursos. Algunos médicos desconocían la existencia del test de <i>TPMT</i>. ◦ Sociales: solo se ha descrito el posible bloqueo de la realización de test por compañías privadas de seguros debido a problemas de reembolso del importe del test ◦ Legales: las consecuencias de que un paciente no se haga el test <i>TPMT</i> antes de recibir el tratamiento pueden ser mortales, por lo que el test previene problemas de responsabilidad por parte del médico
Encuesta a médicos de atención primaria estadounidenses ³⁵
• Respondieron 597 de 3042 (20%). • La mayoría conocía la existencia de test farmacogenéticos (73%) y estaba de acuerdo en que es una herramienta de valor para ayudar a predecir la respuesta a fármacos (65%). • Solo el 13% se encuentra cómodo pidiendo test farmacogenéticos. • El 22% no ha recibido formación en farmacogenética.
Percepción de estudiantes de Medicina de tercer año (Universidad Americana de Beirut, Líbano) sobre la farmacogenética ³⁶
• Se entrevistó a 59 estudiantes, de los que la mayoría: ◦ Respetaría la confidencialidad del paciente y le informaría sobre los resultados de los tests y el plan de terapia ◦ No estaría tan dispuesto a informar en el caso de mal pronóstico. ◦ No seguiría un plan terapéutico basado en un test farmacogenético.

como las variantes comunes. Sin embargo, incluso si los genes que controlan las vías y mecanismos de fármacos son conocidos, estos pueden o no explicar la variación en la respuesta.²⁸

Una consideración importante es el tipo de tejido a recoger y la técnica molecular seleccionada. Por ejemplo, cuando el ensayo clínico se relaciona con una variación del ADN de la línea germinal, sería apropiado y suficiente con obtener una muestra de ADN a partir de la sangre (linfocitos). Sin embargo, si la variación de ADN de interés se relaciona con cambios somáticos, tales como en el cáncer, sería más apropiado obtener ADN a partir del tumor.⁵¹⁻⁵³ Además, habitualmente hay que comparar el tejido tumoral con una sección sana del mismo tejido, lo que supone un esfuerzo adicional para realizar el diagnóstico.

Gracias a la optimización y estandarización de los múltiples métodos analíticos utilizados en el campo de la farmacogenética, se ha confirmado la fiabilidad, reproducibilidad y correlación de los datos farmacogenéticos obtenidos a partir de dichas técnicas.⁵⁴ De hecho, el aumento de la automatización está ayudando a disminuir la variabilidad de la técnica y del resultado; además, la utilización de controles internos y externos facilita la evaluación de la calidad de los datos. No obstante, hay que considerar aspectos como un adecuado diseño experimental, la influencia de la secuencia de la sonda o del método de análisis, posibles señales leves confundidas con ruido, o la validación de los datos mediante un método alternativo.⁵⁴

6. ¿ESTÁN PREPARADOS LOS PROFESIONALES SANITARIOS PARA UTILIZAR LOS DATOS GENÉTICOS EN LA ASISTENCIA A LOS PACIENTES?

Los actuales sistemas de difusión de información son insuficientes para dotar a los profesionales de la salud de la información necesaria para aplicar la farmacogenética adecuadamente.⁵⁵ En este sentido, la encuesta antes mencionada a 10.303 médicos de Estados Unidos informó que solo el 15% y el 23% había recibido instrucción farmacogenética durante su formación pregrado y posgrado, respectivamente, pero solo el 10% creía que tenía la información y formación necesarias para aplicar pruebas farmacogenéticas en su práctica clínica.²⁹ Otro estudio realizado en Estados Unidos con 800 médicos ha demostrado que solo el 10% de los médicos de cabecera y cardiólogos está familiarizado con los problemas de la medicina individualizada en comparación con el 30% de los oncólogos. Muchos médicos expresan una falta de confianza en su capacidad para solicitar o interpretar una prueba farmacogenómica.⁵⁶

Aunque la mayoría de los médicos canadienses (83%) y estadounidenses (97,6%) reconocen la importancia de las pruebas farmacogenómicas, y cree que el perfil genético de un paciente puede influir en su respuesta al tratamiento farmacológico, solo el 21% y el 10,3%, respectivamente, se consideró suficientemente formado sobre las pruebas genéticas y sentía que era capaz de interpretar los resultados de las mismas.^{56,57}

La educación de la comunidad médica es muy importante para implementar

la medicina individualizada en la práctica clínica. La Sociedad Internacional de Farmacogenómica recomienda la incorporación de farmacogenómica en la asignatura de Farmacología de los estudiantes de Medicina.^{58,59} No obstante, la educación en esta disciplina en las facultades de Medicina y en los programas de residencia no es óptima.⁶⁰⁻⁶² Una mayor formación de los médicos de atención primaria será fundamental para el desarrollo de un consenso sobre las mejores prácticas para el asesoramiento de pacientes. Además de los planes de estudio pregrado, la formación continuada del médico debe abordarse por múltiples canales, tales como sociedades profesionales, empresas farmacéuticas y equipos interprofesionales constituidos por genetistas, farmacólogos y farmacéuticos³⁵.

Las facultades de Medicina están empezando a incluir nociones sobre medicina individualizada en sus programas de formación. Se podría argumentar que las tecnologías farmacogenéticas están avanzando tan rápidamente que lo que enseñamos hoy estará obsoleto en el momento en que la medicina individualizada esté extendida en la práctica habitual. No obstante, se puede educar a los alumnos en los principios del asesoramiento genético, los problemas de interpretación de los datos genéticos complejos, y las formas más eficaces de comunicar los datos de significado desconocido.

El objetivo del aprendizaje no debe ser la tecnología, sino el desarrollo de las habilidades de comunicación de la información y del análisis de los resultados de pruebas genómicas complejas. Informar a los pacientes de que pueden aparecer resultados inesperados y

de significado desconocido, puede ser un reto para el médico y puede causar ansiedad al paciente. Actualmente, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano establece que antes de realizar cualquier prueba genética, el paciente «debe ser informado del propósito de la prueba, las implicaciones médicas, las alternativas y los posibles riesgos y beneficios».⁶³ Sin embargo, un creciente número de médicos no ha aceptado esta recomendación, y solicita cada vez más pruebas genéticas para enfermedades comunes, sin discutir el carácter hereditario y las implicaciones de los resultados con sus pacientes.⁶⁴

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES

La farmacogenética permite seleccionar aquellos pacientes que se van a beneficiar de determinadas intervenciones terapéuticas, con lo que evita administrar tratamientos innecesarios a los que no van a obtener ningún beneficio.⁶⁵⁻⁶⁷ Esta limitación del acceso a algunos tratamientos mediante el establecimiento de umbrales predictores de respuesta representa a priori una distribución razonable de los recursos, porque solo se prescribiría el tratamiento a los que lo necesitan. No obstante, esta estrategia puede producir desigualdades sociales por la exclusión de algunos individuos, que ya no optarían a un tratamiento determinado. Esto podría plantear un dilema ético cuando no está claro si podemos confiar en la información que proporcionan los tests farmacogenéticos.⁶⁵ Como cada vez habrá un número mayor de decisiones médicas que se basen en la información

genética individual, las posibles desigualdades por la utilización médica de esta información también podrán aumentar. Además, más allá de cuestiones legales, la implementación exitosa de la farmacogenética requiere que la evidencia de potenciales desigualdades por el uso de información genética individual sea tenida en cuenta por los profesionales de la salud que utilizan esta tecnología.^{68,69}

La implementación de la medicina individualizada requiere también atención a los aspectos psicológicos. Los tests farmacogenéticos están diseñados para ayudar a la gente, pero algunas personas pueden temer que los resultados podrían ser usados contra ellos, y que conduzcan a ser discriminados en el trabajo o a que se les niegue cobertura sanitaria.⁶⁴ Además, algunas personas con riesgo de enfermedad, que dicen que estarían dispuestas a hacerse un test farmacogenético, deciden no hacerlo cuando está disponible, debido al estrés generado por los resultados de la prueba⁷⁰.

La medicina individualizada también puede encontrar resistencia si parece que la tecnología es utilizada para limitar opciones terapéuticas basándose en consideraciones económicas. Por ejemplo, si la única terapia viable para una enfermedad es un fármaco caro que actualmente cura al 40% de los pacientes, cuando no hay manera de distinguir aquellos que responderán de los que no responderán, se ofrece el tratamiento a todos los pacientes. Pero si se desarrolla un test genético que predice con una seguridad del 100% quién se curará y quién no se beneficiará, lo razonable será realizar el test antes de prescribir el tratamiento. En este caso, la mayoría

de los individuos no tendrán preocupaciones éticas sobre restringir la terapia a aquellos a los que beneficiará, porque la administración de una terapia ineficaz es contraria a los principios médicos y éticos. Desafortunadamente, no parece que los tests predigan la respuesta con un valor predictivo positivo o negativo del 100%, o cercano a este, con lo cual se puede plantear el problema de la discriminación terapéutica.

A pesar de que las pruebas farmacogenómicas podrían aumentar el coste del desarrollo de fármacos para la industria, con la reducción de eventos adversos y de medicamentos ineficaces, a largo plazo la farmacogenética puede mejorar los resultados de salud y reducir los costes generales de la atención médica.⁷¹ Los avances científicos en tecnologías basadas en genética de la medicina individualizada son resultado de una enorme inversión pública en ciencias genómicas básicas.⁷² Dicha inversión se justifica por la expectativa de que estos descubrimientos se traducirán en productos y servicios accesibles a todos los ciudadanos, sentimiento compartido por el Consejo Asesor para la Investigación del Genoma Humano, que dice que «solo alcanzará su completo potencial para mejorar la salud cuando los avances que genere se hagan accesibles para todos».⁷²

8. PAPEL DE LAS AGENCIAS REGULADORAS

Las autoridades reguladoras se interesan por la investigación farmacogenómica por dos motivos principales: en primer lugar porque las aproximaciones de tra-

tamiento empírico están limitadas para maximizar el impacto terapéutico, y en segundo lugar porque la tasa de fracaso en el desarrollo de nuevos fármacos se puede atenuar con un mejor entendimiento de la enfermedad y la variabilidad en la respuesta a los fármacos.⁷³ Tanto la agencia de regulación europea (EMA) como la FDA han publicado recomendaciones para integrar la farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos y promover la uniformidad en el diseño y realización de los ensayos clínicos.^{74,75}

La FDA ha creado una vía para el envío voluntario de datos de investigación exploratorios, con el objetivo de crear un entorno adecuado de interacción entre agencias reguladoras y otros interesados, sin llegar a adoptar una decisión reguladora.¹³ Además, dispone de un grupo de expertos en genética que ayuda a las compañías farmacéuticas a desarrollar protocolos de ensayos clínicos científicamente más rigurosos, incluyendo marcadores farmacogenéticos cuando se estimen necesarios.⁷³ Esto ha acelerado varios programas de desarrollo clínico de fármacos dirigidos por biomarcador en diferentes áreas terapéuticas.¹³

En Europa, los promotores pueden buscar asesoramiento científico a través del Grupo de Trabajo de Asesoría Científica mediante un procedimiento oficial, y a través del Grupo de Trabajo en Farmacogenómica por un proceso informal.⁷⁶ Hay varias guías científicas sobre aspectos farmacogenéticos como parte del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la EMA.⁷⁷ Estas guías definen la terminología y también discuten las vías recomendadas para solucionar problemas de la metodología farmacoge-

nómica en todo el programa de desarrollo del fármaco y la fase de farmacovigilancia poscomercialización (tabla 4).

Asimismo, se han detectado importantes incoherencias entre los distintos países en relación a los requerimientos del consentimiento informado relacionados con la protección de la privacidad, limitaciones del tiempo de almacenamiento de las muestras, limitaciones del uso de muestras, requisitos para la devolución de los datos de investigación del paciente, requisitos para los que manejan los datos, conocimiento de la localización de la muestra en todo momento, y cambios sobre los requisitos de recogida de muestras.⁷⁸ En conjunto, hay una gran necesidad de armonización tanto de las normativas como de la interpretación por los Comités de Ética de la Investigación de los proyectos de investigación farmacogenética.⁷⁸⁻⁸⁰

9. PERSPECTIVAS DE FUTURO

La promesa de la farmacogenómica para desentrañar la base genética de la variabilidad individual en la respuesta a los fármacos se basa en el éxito de la farmacogenética en el establecimiento de las relaciones causales entre los polimorfismos y las respuestas individuales a fármacos. Sin embargo, el impacto de la gran cantidad de variaciones genómicas y los resultados clínicos del tratamiento farmacológico aún no se ha dilucidado por completo.

El futuro de la medicina individualizada probablemente implicará modelos predictivos compuestos por múltiples variantes, expresión de genes y factores ambientales. Hay varios casos de éxito

*Tabla 4. Guías de las autoridades reguladoras sobre farmacogenética y biomarcadores para el desarrollo de medicamentos.
Modificado de Cabaleiro et al.⁷⁵*

Agencia reguladora europea (EMA) - Adoptado
• Documento de posición sobre la terminología en farmacogenética. N.º de referencia: EMEA/CPMP/3070/01. • Directriz sobre las reuniones de información farmacogenética. N.º de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/20227/2004. • Principios rectores: proceso conjunto de FDA y EMA para la presentación voluntaria de datos genómicos dentro del marco del acuerdo de confidencialidad. • Documento de reflexión sobre el uso de la farmacogenética en la evaluación farmacocinética de los medicamentos. N.º de referencia: EMEA/128517/2006. • Documento de reflexión sobre el uso de la genómica en los ensayos clínicos cardiovasculares. N.º de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/278789/06. • Documento de reflexión sobre muestras farmacogenómicas, pruebas y manejo de datos. N.º de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/201914/06. • Utilización de metodologías farmacogenéticas en la evaluación farmacocinética de los medicamentos. N.º de referencia: EMA/CHMP/37646/2009.
Agencia reguladora europea (EMA) - Borrador
• Documento de reflexión sobre farmacogenómica en oncología. Número de referencia: EMEA/CHMP/PGxWP/128435/2006. • Documento de reflexión sobre el codesarrollo de biomarcadores farmacogenómicos y pruebas en el contexto del desarrollo de medicamentos. N.º de referencia: EMA/CHMP/641298/2008. • Documento de reflexión sobre aspectos metodológicos relacionados con los biomarcadores farmacogenómicos en el desarrollo clínico y la selección de pacientes. N.º de referencia: EMA/446337/2011 • Aspecto clave para el uso de metodologías farmacogenómicas en la evaluación de la farmacovigilancia de los medicamentos. N.º de referencia: EMA/CHMP/917570/2011.
Conferencia Internacional de Armonización (ICH) - Adoptado
• ICH: E 15: Definiciones de biomarcadores genómicos, farmacogenómica, farmacogenética, datos genómicos y categorías de codificación de muestras. • N.º de referencia: EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. • Documento de concepto final ICH para el tema E16: Calificación de biomarcadores farmacogenómicos (PG): formato y normas de datos. • N.º de referencia: EMEA/CHMP/190395/2008. • Directriz ICH E16: Biomarcadores genómicos relacionados con la respuesta a los fármacos: contexto, estructura y formato de las presentaciones de calificación. • N.º de referencia: EMA/CHMP/ICH/380636/2009.

Agencia reguladora de los EEUU (FDA)
• Presentación de datos farmacogenómicos. • Farmacogenómica clínica: evaluación precomercialización en los estudios clínicos de fases tempranas. Borrador. • Dispositivos diagnósticos asociados. Borrador. • Tabla de biomarcadores farmacogenéticos en las fichas técnicas de los medicamentos. Actualizado periódicamente. http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.

donde los descubrimientos farmacogenómicos se han trasladado a la clínica. Sin embargo, este proceso implica una cantidad significativa de trabajo y el proceso es lento debido, en parte, a la falta de directrices específicas sobre cómo ajustar los medicamentos basándose en los resultados de las pruebas farmacogenéticas.⁸¹ Hay que proporcionar directrices a los médicos y labora-

torios para que incluyan los resultados de los estudios farmacogenómicos, e informar de los cambios en las fichas técnicas de fármacos.⁸¹ La medicina individualizada está emergiendo en los hospitales de todo el mundo, pero la traslación a la práctica clínica todavía está muy poco desarrollada.

REFERENCIAS

1. Xing J, Watkins WS, Shlien A, et al. Toward a more uniform sampling of human genetic diversity: a survey of worldwide populations by high-density genotyping. *Genomics*. 2010; 96: 199-210.
2. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 119-37.
3. Lin Wu. Molecular diagnostic renovates drug development: overcoming challenges of co-development of theranostics. *Trends Bio/pharmaceutical Industry*. 2007; 4: 26-8.
4. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006; 7: 223-45.
5. Grecco N, Cohen N, Warner AW, et al. PhRMA survey of pharmacogenomic and pharmacodynamic evaluations: what next? *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 1035-43.
6. Lord PG. Progress in applying genomics in drug development. *Toxicol Lett*. 2004; 149: 371-5.
7. Seib KL, Dougan G, Rappuoli R. The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genet*. 2009; 5: e1000612.
8. Eisenbrand G, Pool-Zobel B, Baker V, et al. **Methods of in vitro toxicology**. *Food Chem Toxicol*. 2002; 40: 193-236.
9. Lindon JC, Holmes E, Bollard ME, Stanley EG, Nicholson JK. Metabolomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*. 2004; 9:1-31.
10. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug discovery and development: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41: 398-410.
11. Wang L, Weinshilboum RM. Pharmacogenomics: candidate gene identification, functional validation and mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: R174-R179.
12. Liou SY, Stringer F, Hirayama M. The impact of pharmacogenomics research on drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012; 27:2-8.
13. Amur S, Frueh FW, Lesko LJ, Huang SM. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: a US regulatory perspective. *Biomark Med*. 2008; 2: 305-11.
14. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLAB*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-79.
15. Grady BJ, Ritchie MD. Statistical optimization of pharmacogenomics association studies: key considerations from study design to analysis. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2011; 9: 41-66.
16. Chau CH, Rixe O, McLeod H, Figg WD. Validation of analytic methods for biomarkers used in drug development. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5967-76.
17. Ioannidis JPA, Khoury MJ. Are randomized trials obsolete or more important than ever in the genomic era? *Genome Med*. 2013; 5: 32.

18. Antman E, Weiss S, Loscalzo J. Systems pharmacology, pharmacogenetics, and clinical trial design in network medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2012; 4: 367-83.
19. Simon R. The use of genomics in clinical trial design. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 5984-93.
20. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 89-95.
21. Matsson P, Yee SW, Markova S, et al. Discovery of regulatory elements in human ATP-binding cassette transporters through expression quantitative trait mapping. *Pharmacogenomics J*. 2012; 12: 214-26.
22. Ross J. Electronic medical records: the promises and challenges. *J Perianesth Nurs*. 2009; 24: 327-9.
23. Lesko LJ, Zineh I. DNA, drugs and chariots: on a decade of pharmacogenomics at the US FDA. *Pharmacogenomics*. 2010; 11: 507-12.
24. Longo R, D'Andrea M, Sarmiento R, Gasparini G. Pharmacogenetics in breast cancer: focus on hormone therapy, taxanes, trastuzumab and bevacizumab. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2010; 19 (Suppl 1): S41-S50.
25. FDA. Table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Consultado el 19 de abril de 2013.
26. Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ. A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet*. 2008; 82: 593-9.
27. Nebert DW, Vesell ES. Can personalized drug therapy be achieved? A closer look at pharmacometabonomics. *Trends Pharmacol Sci*. 2006; 27: 580-6.
28. Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev*. 2008; 40: 187-224.
29. Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. *PLoS Med*. 2007; 4: e209.
30. Melzer D, Detmer D, Zimmern R. Pharmacogenetics and public policy: expert views in Europe and North America. *Pharmacogenomics*. 2003; 4: 689-91.
31. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KA et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 450-8.
32. Rogausch A, Prause D, Schallenberg A, Brockmöller J, Himmel W. Patients' and physicians' perspectives on pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*. 2006; 7: 49-59.
33. Fargher EA, Eddy C, Newman W, et al. Patients' and healthcare professionals' views on pharmacogenetic testing and its future delivery in the NHS. *Pharmacogenomics*. 2007; 8: 1511-9.
34. Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, Rodriguez-Cerezo E. The cu-

- urrent clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6: 3-7.
35. Haga S, Burke W, Ginsburg G, Mills R, Agans R. Primary care physicians' knowledge of and experience with pharmacogenetic testing. *Clin Genet*. 2012, 82: 388-94.
36. Zgheib NK, Arawi T, Mahfouz RA, Sabra R. Attitudes of health care professionals toward pharmacogenetic testing. *Mol Diagn Ther*. 2011; 15: 115-22.
37. Leung L. Genomics and general practice: the next 10 years. *Aust Fam Physician*. 2010; 39: 339-40.
38. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Disponible en: http://www.pharmgkb.org/contributors/consortia/cpic_profile.jsp. Consultado el 19 de abril de 2013.
39. Sullivan FM, Lockhart PM, Usherwood TP. Potential implications of genomic medicine in general practice. *Med J Aust*. 2010; 193:1 20-3.
40. van Weel C, Rosser WW. Improving health care globally: a critical review of the necessity of family medicine research and recommendations to build research capacity. *Ann Fam Med*. 2004; 2 (Suppl 2): S5-16.
41. Shuldiner AR. CYP2C19 and clopidogrel response: more than validation in the real world. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 170-1.
42. Overby CL, Tarczy-Hornoch P, Hoath JJ, Alet IJ, Veenstra DL. Feasibility of incorporating genomic knowledge into electronic medical records for pharmacogenomic clinical decision support. *BMC Bioinformatics*. 2010; 11 (Suppl 9): S10.
43. Wilke RA, Xu H, Denny JC, et al. The emerging role of electronic medical records in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 379-86.
44. Xu H, Jiang M, Oetjens M, et al. Facilitating pharmacogenetic studies using electronic health records and natural-language processing: a case study of warfarin. *J Am Med Inform Assoc*. 2011; 18: 387-91.
45. National Center for Biotechnology Information. dbSNP short genetic variations. NCBI dbSNP Build 137. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi?view+summary=view+summary&build_id=137. Consultado el 22 de abril de 2013.
46. Motsinger AA, Ritchie MD, Reif DM. Novel methods for detecting epistasis in pharmacogenomics studies. *Pharmacogenomics*. 2007; 8: 1229-41.
47. Cordell HJ. Bias toward the null hypothesis in model-free linkage analysis is highly dependent on the test statistic used. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 1294-302.
48. Kooperberg C, Ruczinski I. Identifying interacting SNPs using Monte Carlo logic regression. *Genet Epidemiol*. 2005; 28: 157-70.
49. Harris, E. A Low-cost approach to PCR. Nueva York: Oxford University Press; 1998.
50. Karsten, H. Gene expression profiling by microarrays. Cambridge University Press, Cambridge; 2006.
51. Manolopoulos VG, Dechairo B, Hueriez A, et al. Pharmacogenomics and

- personalized medicine in clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 597-610.
52. Kacevska M, Ivanov M, Ingelman-Sundberg M. Perspectives on epigenetics and its relevance to adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 902-7.
53. Midorikawa Y, Tsuji S, Takayama T, Aburatani H. Genomic approach towards personalized anticancer drug therapy. *Pharmacogenomics*. 2012; 13: 191-9.
54. Yauk CL, Lynn M. Review of the literature examining the correlation among DNA microarray technologies. *Environ Mol Mutagen*. 2007; 48: 380-94.
55. Ghaddar F, Cascorbi I, Zgheib NK. Clinical implementation of pharmacogenetics: a nonrepresentative explorative survey to participants of WorldPharma 2010. *Pharmacogenomics*. 2011; 12: 1051-9.
56. Bonter K, Desjardins C, Currier N, Pun J, Ashbury FD. Personalised medicine in Canada: a survey of adoption and practice in oncology, cardiology and family medicine. *BMJ Open*. 2011; 1: e000110.
57. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KA, et al. Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 450-8.
58. Gurwitz D, Lunshof JE, Dedoussis G, et al. Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5: 221-5.
59. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics*. 2004; 5: 571-9.
60. Green JS, O'Brien TJ, Chiappinelli VA, Harralson AF. Pharmacogenomics instruction in US and Canadian medical schools: implications for personalized medicine. *Pharmacogenomics*. 2010; 11: 1331-40.
61. Higgs JE, Andrews J, Gurwitz D, Payne K, Newman W. Pharmacogenetics education in British medical schools. *Genomic Med*. 2008; 2: 101-5.
62. Riegert-Johnson DL, Korf BR, Alford RL, et al. Outline of a medical genetics curriculum for internal medicine residency training programs. *Genet. Med*. 2004; 6: 543-7.
63. National Human Genome Research Institute. Informed Consent. Disponible en: www.genome.gov/10002332. Consultado el 25 de abril de 2013.
64. Cornetta K, Brown CG. Balancing personalized medicine and personalized care. *Acad Med*. 2013; 88: 309-13.
65. Goering S, Holland S, Edwards K. Making good on the promise of genetics: justice in translational science. Achieving justice in genomic translation: re-thinking the pathway to benefit. Nueva York: Oxford University Press; 2011, pp 1-21.
66. Burke W, Edwards K, Goering S, Holland S, Trinidad SB (eds): Achieving justice in genomic translation: re-thinking the pathway to benefit. Nueva York: Oxford University Press, 2011; p 162.

67. Bustamante CD, De La Vega FM, Burchard EG. Genomics for the world. *Nature* 2011; 475: 163-5.
68. Potter BK, Avard D, Entwistle V, et al. Ethical, legal, and social issues in health technology assessment for prenatal/preconceptional and newborn screening: a workshop report. *Public Health Genomics*. 2008; 12: 4-10.
69. McClellan KA, Avard D, Simard J, Knoppers BM. Personalized medicine and access to health care: potential for inequitable access? *Eur J Hum Genet*. 2013; 21: 143-7.
70. Robins Wahlin TB. To know or not to know: A review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns*. 2007; 65: 279-87.
71. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. A bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 15-24.
72. Green ED, Guyer MS. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*. 2011; 470: 204-13.
73. Zineh I, Pacanowski MA. Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: inside the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*. 2011; 31: 729-35.
74. Williams JA, Andersson T, Andersson TB, et al. PhRMA white paper on ADME pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 849-89.
75. Cabaleiro T, Prieto-Pérez R, Ochoa D, Abad-Santos F. Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140: 558-63.
76. Prasad K, Breckenridge A. Pharmacogenomics: a new clinical or regulatory paradigm? European experiences of pharmacogenomics in drug regulation and regulatory initiatives. *Drug Discov Today*. 2011; 16: 867-72.
77. Bakhouch H, Slanař O. Pharmacogenetics in clinical practice. *Prague Medical Report*. 2012; 113: 251-61.
78. Warner AW, Bienfait KL, Bledsoe M, et al. Improving clinical trial sampling for future research - an international approach: outcomes and next steps from the DIA future use sampling workshop 2011. *Pharmacogenomics*. 2013; 14: 103-12.
79. Cabrera L, Abad-Santos F, Ayuso C, Dal-Ré R. Evaluación de estudios farmacogenéticos en investigación clínica: cuatro cuestiones, cuatro opiniones. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 326-9.
80. Ayuso C, Abad-Santos F, Dal-Ré R, Gracia D. Ética en investigación genética (1). Estudios farmacogenéticos. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 678-82.
81. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: 464-7.

Los resultados comunicados por los pacientes
en los ensayos clínicos

Lo importante para el paciente es lo que él percibe

MICHAEL HERDMAN
NÚRIA FERNÁNDEZ

SUMARIO

1. Introducción	328
2. ¿Qué es un resultado comunicado por el paciente?	328
3. ¿Por qué utilizar un resultado comunicado por el paciente? ¿Para qué sirve?	329
4. La calidad en el uso de los resultados comunicados por el paciente en investigación clínica: algunas sombras	331
5. Las críticas: algunos comentarios	332
5.1. Modo de administración	332
5.2. Interpretación de resultados	333
5.3. Uso de instrumentos adecuados y válidos	334
5.4. Datos no registrados	335
5.5. La presentación de resultados	336
6. Nuevas directrices y guías: algunas luces para guiar el desarrollo y uso de los resultados comunicados por los pacientes	337
6.1. Directrices de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU ..	337
6.2. Las reflexiones de la Agencia Europea de Medicamentos	340
7. Cómo comunicar los resultados de los ensayos clínicos con los resultados comunicados por los pacientes: la declaración CONSORT	340
8. Conclusiones	342
Referencias	343

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los instrumentos que recogen los resultados comunicados por el paciente han cobrado una importancia cada vez mayor en los últimos años, especialmente en la investigación clínica, en estudios epidemiológicos y en las evaluaciones económicas de las intervenciones y la tecnología médica.
2. Estos instrumentos se utilizan para definir con mayor precisión cómo percibe el paciente la repercusión de la enfermedad y del tratamiento en su salud y funcionalidad. Es un término general que abarca una serie de posibles variables de medición que incluyen los síntomas, el estado de salud, la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción del participante en el ensayo clínico con el tratamiento.
3. Son especialmente útiles cuando algunos efectos de la enfermedad o su tratamiento solo son conocidos por el paciente; cuando la supervivencia no es el único resultado de interés; para complementar la información sobre mejorías en la supervivencia conseguidas con un nuevo tratamiento y conocer mejor el equilibrio entre los riesgos y beneficios del nuevo tratamiento.
4. Como con cualquier tipo de metodología para medir la eficacia y la efectividad de las intervenciones médicas o de la salud pública, hay problemas e inconvenientes asociados a su uso.
5. Hacen falta directrices sobre cómo mejorar el uso de estos instrumentos así como la comunicación de resultados obtenidos con ellos. Existen documentos y guías que pueden ayudar a solventar al menos algunos de los problemas como los publicados por las agencias de regulación americana y europea y la declaración CONSORT sobre cómo redactar el informe en el caso de ensayos clínicos con asignación aleatoria.
6. Es de esperar que la publicación de estos documentos ayude a mejorar el desarrollo, aplicación y comunicación de los resultados obtenidos con estos instrumentos tan relevantes para los pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

Los resultados comunicados por el paciente (*patient reported outcomes, PRO*) han cobrado una importancia cada vez mayor en los últimos años, especialmente en la investigación clínica,¹ en estudios epidemiológicos y en las evaluaciones económicas de las intervenciones y la tecnología médica. Aunque su papel en la atención clínica aún no está bien establecida,² los datos obtenidos con los PRO se utilizan con creciente frecuencia para informar y guiar la atención centrada en el paciente, en la toma de decisiones clínicas, en la política sanitaria o decisiones sobre el reembolso de medicamentos y productos sanitarios.

Sin embargo, quedan preguntas y dudas sobre los PRO, sobre su proceso de desarrollo, su aplicación y sobre cómo se tienen que interpretar y comunicar los resultados obtenidos con ellos. En este capítulo se pretende repasar algunos puntos claves respecto al uso de este tipo de instrumento, describir algunas de las ventajas que aporta y detallar algunos de los problemas asociados a su uso en la investigación clínica y las iniciativas para solventar esos problemas.

2. ¿QUÉ ES UN RESULTADO COMUNICADO POR EL PACIENTE?

El término PRO fue acuñado para evitar la confusión en el proceso regulador en relación con los diferentes tipos de datos obtenidos en el marco de los ensayos clínicos.³ Aunque los PRO se han utilizado en medicina durante mucho tiempo, las escalas formales empezaron a desarrollarse durante la década

de 1960, y cada vez se utilizan con más frecuencia para definir con mayor precisión cómo percibe el paciente la repercusión de la enfermedad y del tratamiento en su salud y funcionalidad.⁴

Aunque pueden existir varias definiciones de lo que es un PRO, una que ha cobrado bastante importancia en los últimos años es la que se incluyó en uno de los documentos reguladores más relevantes de los últimos años, la guía de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA) publicada en 2009 y titulada *Medidas comunicadas por los pacientes: su uso en el desarrollo de productos médicos para respaldar las especificaciones de la ficha técnica*.⁵ Según este documento, un PRO es cualquier expresión del estado de salud de un paciente realizada directamente por él mismo y sin que su respuesta sea interpretada por ni por un médico ni por nadie más. Esta definición concuerda bastante con la de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), según la cual un PRO es un resultado directamente valorado por el paciente y basado en su percepción de una enfermedad y/o su tratamiento.⁶

Por otro lado, «PRO» es un término general que abarca una serie de posibles variables de medición que incluyen los síntomas, el estado de salud, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la satisfacción del participante en el ensayo clínico con el tratamiento. La CVRS es un tipo de evaluación de varios dominios, en general definida como una percepción subjetiva del paciente de los efectos de la enfermedad y del tratamiento en la vida diaria, el bienestar y la función fisiológica, física y social. En el

contexto de la autorización de fármacos, la CVRS se considera un tipo concreto de PRO. Más recientemente, los ensayos clínicos también han incorporado instrumentos PRO centrados en la satisfacción, el cumplimiento y las preferencias de tratamiento del paciente.

Es importante destacar que, hoy en día, se considera que los instrumentos PRO están formados no únicamente por el medio de captación de datos (v.gr., una escala, un diario o un cuestionario) sino por toda la información y documentación necesarias para su utilización, es decir, un manual de uso si existe, datos sobre su validez, fiabilidad y la sensibilidad a los cambios del instrumento, así como la información necesaria para poder interpretar los datos (valores de referencia como las normas poblacionales y/o datos sobre la diferencia clínica mínimamente importante).

De todos modos, aunque parece que ahora hay bastante acuerdo sobre lo que es un PRO, sería una negligencia no señalar el importante grado de debate generado en torno a algunos de los conceptos, la calidad de vida en particular, medidos por los PRO. Aunque entrar en detalles de ese debate va más allá del alcance de este capítulo, es importante señalar los comentarios de Sonja Hunt y Alain Leplege que criticaban algunas de las bases conceptuales de la medición de la calidad de vida en el campo de la salud, entre otras cosas por dar demasiada importancia al funcionalismo o por confundir la salud con la calidad de vida.⁷ En esta misma línea, otros autores han señalado el poco esfuerzo hecho en muchos casos para investigar la noción de la calidad de vida, entre otros

conceptos PRO, en culturas no occidentales,^{8,9} aunque se ha de reconocer el gran esfuerzo realizado por algunos grupos, especialmente los investigadores que han colaborado en el desarrollo del WHOQOL,¹⁰ para investigar más a fondo el grado de aplicabilidad universal de tales conceptos.

3. ¿POR QUÉ UTILIZAR UN RESULTADO COMUNICADO POR EL PACIENTE? ¿PARA QUÉ SIRVE?

La incorporación de los PRO a la investigación clínica ha significado el ir más allá de la utilización de indicadores puramente clínicos o epidemiológicos para medir el impacto de una enfermedad o una intervención. A través de la estandarización de la medición de conceptos relativamente abstractos como la calidad de vida, la satisfacción con el tratamiento o el bienestar emocional, entre otros, se ha conseguido ampliar nuestro concepto de la salud, tal y como proponía la Organización Mundial de la Salud, con su definición de la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia.¹¹

Los PRO son, además, muy útiles en varias situaciones que aparecen con frecuencia, sobre todo en las enfermedades crónicas (tabla 1). En primer lugar cuando algunos efectos de la enfermedad o su tratamiento solo son conocidos por el paciente como, por ejemplo, el dolor, el picor, la sensación de bienestar o el estigma que puede estar asociado con tener una determinada enfermedad o afección. En estos casos es improbable que un médico o un familiar, por

*Tabla 1. Situaciones en las que los resultados comunicados por los pacientes (PRO) son especialmente útiles**

1. Cuando algunos efectos de la enfermedad o su tratamiento solo son conocidos por el paciente.
2. Cuando la supervivencia no es el único resultado de interés.
3. Cuando la información aportada por los PRO complementa la información sobre mejorías en la supervivencia conseguidas con un nuevo tratamiento.
4. Cuando el uso de un PRO puede ayudar a conocer mejor el equilibrio entre los riesgos y beneficios de un nuevo tratamiento o intervención.

* sobre todo en enfermedades crónicas

ejemplo, pueda dar una evaluación muy precisa de lo que siente el paciente. En segundo lugar, cuando la supervivencia no es el único resultado de interés. Como se ha comentado, esta situación es especialmente relevante en las enfermedades crónicas, en las cuales la enfermedad y las intervenciones para manejarla no tienen un gran impacto en la expectativa de vida sino en la calidad de vida de los pacientes.¹² Aunque la medición de conceptos como la CVRS, el bienestar emocional o la función social pueden ser relevantes sobre todo en las enfermedades crónicas, también pueden serlo en las agudas, si queremos reflejar con fidelidad el impacto global de esas enfermedades. Por último, cuando la información aportada por los PRO puede complementar la información sobre mejorías en la supervivencia conseguidas con un nuevo tratamiento. Puede ser, por ejemplo, que el nuevo tratamiento aunque aporte mejorías en la supervivencia lo haga a costa de un impacto negativo en la calidad de vida. Conocer mejor este equilibrio entre los riesgos y beneficios del nuevo tratamiento puede ser muy importante para los pacientes

que tengan que tomar una decisión respecto a si aceptarán el tratamiento o no.

Por otro lado, hay bastantes pruebas de que no existe una correlación alta entre las medidas puramente fisiológicas y las medidas PRO. Las correlaciones suelen ser débiles o moderadas, lo cual sugiere que miden diferentes aspectos de un concepto central (salud) y que, por tanto, puede ser importante medir los dos aspectos para captar bien el impacto de la enfermedad y su tratamiento. En un estudio reciente, por ejemplo, se encontró una correlación de 0,46 entre el cambio en el FEV1 y el cambio en la puntuación total del Cuestionario Respiratorio Saint George en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹³ Este tipo de resultado indica que un cambio en un indicador clínico tan importante como el FEV1 no se traduce necesariamente en un cambio de magnitud similar en el estado de salud subjetivo del paciente (que, al final, es probablemente lo que más le importa).

Por último, hay que destacar que una evaluación bien desarrollada por los pacientes es tan fiable o más que las calificaciones globales de los médicos.

4. LA CALIDAD EN EL USO DE LOS RESULTADOS COMUNICADOS POR EL PACIENTE EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA: ALGUNAS SOMBRAS

Como con cualquier tipo de metodología o tecnología para medir la eficacia y la efectividad de las intervenciones médicas o de la salud pública, hay problemas e inconvenientes asociados al uso de los PRO. Estos problemas pueden exacerbarse en el caso de los PRO por su relativa novedad. Aquí repasamos los resultados de algunos estudios que han examinado el uso de PRO en diferentes áreas de la investigación clínica, para reflejar algunas de las *sombras* más relevantes en el uso reciente y actual de los PRO.

Dinan *et al.*¹⁴ llevaron a cabo un estudio para investigar los patrones actuales de uso de los PRO en los ensayos clínicos a doble enmascaramiento, controlados con placebo y con asignación aleatoria, que utilizaron uno o más PRO entre los años 2004 y 2006. Encontraron 180 ensayos clínicos con asignación aleatoria que cumplían con los criterios de inclusión. Los autores destacaron que ninguno de los instrumentos utilizados en los 180 ensayos se administró por vía electrónica, un hallazgo que coincide con los datos proporcionados en otra revisión¹⁵ que también demostró una falta de PRO administrados por vía electrónica en los ensayos clínicos con asignación aleatoria, a pesar de su potencial para reducir limitaciones prácticas en la administración de este tipo de instrumento. Otro aspecto señalado por Dinan *et al.*¹⁴ fue que pocos de los estudios revisados describieron o mencionaron la diferencia clínica percibida por

el paciente como mínimamente importante (MID): únicamente un 11% de los ensayos identificados lo citaron.

Abbott *et al.*¹⁶ realizaron una revisión de la calidad de los ensayos clínicos con asignación aleatoria realizados entre 1991 y 2004 en pacientes con fibrosis quística y en los que se medía la calidad de vida. Identificaron 16 ensayos que cumplían con los criterios de inclusión. Entre los problemas revelados destacaron la falta de justificación para el uso de un determinado instrumento, el uso de escalas no validadas previamente para su uso en pacientes con fibrosis quística y la baja calidad de la información comunicada en algunos de los artículos. En especial, criticaron el hecho de que algunos artículos no proporcionaron ni una descripción completa de la escala ni una explicación del método de puntuación, y que, en algunos ensayos en los cuales se habían incluido niños, no siempre estaba claro quién había contestado el cuestionario (el hijo, el padre o en combinación); la tendencia a interpretar los resultados de calidad de vida en términos de significación estadística más que en términos de su significado clínico, y una gestión relativamente pobre de los datos no registrados. Como comentaron los autores, «el hecho de que una escala se haya utilizado previamente en una población con fibrosis quística, no quiere decir que se haya validado adecuadamente para su uso en estudios de fibrosis quística».¹⁶

Le Cleach *et al.*¹⁷ estudiaron la calidad de la información proporcionada en ensayos clínicos con asignación aleatoria en dermatología que habían utilizado PRO. Entre los 67 estudios recuperados,

el 87% no describió adecuadamente el instrumento o instrumentos utilizados, el 75% no abordó la gestión de los datos no registrados, y el 95% no proporcionó un cálculo del tamaño de la muestra necesario para obtener la potencia estadística deseada. Finalmente, el 95% no dio a conocer las puntuaciones medias pre- y post- intervención para los PRO utilizados.

Frampton y Shepherd¹⁸ evaluaron críticamente el uso de PRO específicos para asma en 87 ensayos clínicos con asignación aleatoria de los medicamentos por vía inhalatoria publicados durante el periodo 1985-2006. Encontraron que solo ocho (10%) de los estudios utilizaron instrumentos validados y en solo cinco (6%) se intentó proporcionar una interpretación clínica de las puntuaciones obtenidas en los instrumentos empleados. También destacaron un nivel pobre a la hora de comunicar los resultados de los estudios, así como un análisis e interpretación de datos poco crítico o adecuado. Sugirieron que hacía falta identificar y recomendar un grupo de PRO validados para uso en investigación clínica en asma, así como un documento *guía* para orientar a los investigadores sobre la aplicación, el análisis y la interpretación de PRO medidos en los ensayos clínicos.

Finalmente, Kyte *et al.*¹⁹ sugirieron que, aunque hay varias directrices disponibles para informar sobre el diseño y presentación de informes de los ensayos clínicos que incluyen PRO, hay una falta de directrices sobre cómo manejar estos instrumentos mientras el estudio está en marcha (es decir, sobre aspectos como el reclutamiento, la recopilación y la introducción de datos), y también sobre

cómo gestionar los casos de datos PRO potencialmente preocupantes (es decir, los datos que pueden llevar a la preocupación por el bienestar de los participantes del ensayo). Para comprobar si esto realmente fue así, realizaron una revisión sistemática de artículos con directrices sobre cómo manejar la implementación de PRO durante un ensayo. Localizaron 18 artículos que proporcionaban directrices de este tipo. Sin embargo, encontraron que la mayoría de las directrices (72%) revisadas se referían a actividades *preensayo*, por ejemplo, selección de medidas de evaluación y problemas de diseño, mientras un 16% trataban más con las actividades *postensayo*, como análisis de datos, presentación de informes e interpretación de resultados. Solo el 9% trataban realmente con aspectos relevantes mientras el ensayo está en marcha, aspectos como cumplimiento, control de calidad, evaluaciones por terceros cercanos al participante (*proxies*) e informes sobre la recogida de datos. No hubo directrices sobre los PRO *preocupantes* como, por ejemplo, instrumentos que contengan preguntas sobre la actividad sexual.¹⁹

5. LAS CRÍTICAS: ALGUNOS COMENTARIOS

5.1. *Modo de administración*

El tema remarcado por Dinan *et al.*¹⁴ sobre el uso de diferentes plataformas para la administración de los cuestionarios PRO es de gran relevancia dada la posibilidad de administrarlos tanto en papel, como por vía electrónica o telefónica. Llama la atención que una forma de administración que puede ayudar

a facilitar la recogida y estandarización de los datos, como es la vía electrónica, no se aplicase en ninguno de los estudios identificados, aunque esto puede haber cambiado desde los años que abarcaba la revisión (2004-2006). De todos modos, es importante tener en cuenta que el uso de diferentes modos de administración (papel y lápiz, administración electrónica o por teléfono) puede afectar a los resultados obtenidos y, si es posible, hay que investigar hasta qué punto esto puede ser cierto con diferentes instrumentos y en diferentes poblaciones. Aunque un meta-análisis de los estudios que habían examinado la equivalencia entre puntuaciones obtenidas con los cuestionarios PRO administrados en papel y electrónicamente demostró que son, en general, muy comparables,²⁰ no es necesariamente el caso con los administrados vía entrevistador o telefónicamente en comparación con la autoadministración. Por ejemplo, hay algunos estudios que indican diferencias en la puntuación según el modo de administración.^{21,22} Por tanto, es un aspecto a tener en cuenta a la hora de diseñar un estudio y a la hora de comparar los datos con los de otros estudios. Es importante también remarcar que existen recomendaciones sobre las pruebas que se tendrían que aportar para demostrar la equivalencia de medición de los cuestionarios PRO entre versiones electrónicas y en papel.²³

5.2. Interpretación de resultados

El tema de la MID mencionado en más de una de las revisiones comentadas, tiene que ver con cómo interpretamos las puntuaciones de un instrumento de

recogida de PRO expresadas en escalas ordinales o continuas, a las que no estamos acostumbrados. Incluso los que están habituados al concepto de evaluación de los PRO o la CVRS, en general no tienen nociones intuitivas del significado de un cambio en la puntuación de una magnitud determinada en la mayoría de instrumentos que los investigadores emplean. Por lo tanto, es un problema de cómo se interpretan: ¿qué cambios corresponden a un beneficio o perjuicio trivial, pequeño, moderado o grande para el paciente? Este problema se puede abordar de diferentes maneras. Una de ellas, la MID, sea beneficiosa o perjudicial, conduciría al paciente o al médico a plantearse un cambio de tratamiento.²⁴ Pero, ¿cómo podemos saber qué es la MID para un determinado instrumento? Para ello se han propuesto diferentes abordajes. Uno mediante el uso de *anclajes* o referencias externas y el otro mediante una investigación de la distribución estadística.

En el método *anclaje* se comparan los resultados en la medida PRO de interés con un anclaje o referencia externa que es en sí mismo interpretable, es decir, que tiene una relevancia conocida para los pacientes. Esto puede ser, por ejemplo, una calificación global del cambio, el estado en una importante y fácil de comprender medida de función, la presencia de síntomas, la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, el pronóstico de los acontecimientos futuros, o la utilización de servicios de salud.²⁴ Con el enfoque basado en la distribución de las puntuaciones, se interpretan los resultados en términos de la relación entre la magnitud del efecto

y alguna medida de la variabilidad en los resultados. La estadística más utilizada con este enfoque es el tamaño del efecto (*effect size*), junto con la interpretación de Cohen, que clasifica un efecto pequeño como 0,2, un efecto moderado como 0,5 y un efecto grande en un instrumento como 0,8.²⁴ Un ejemplo de la aplicación de los dos enfoques lo describen Pickard *et al.*²⁵ En este caso los autores querían conocer el MID para el EQ-5D, un instrumento utilizado con frecuencia, especialmente en estudios de coste-efectividad. Los autores utilizaron las puntuaciones en dos cuestionarios muy utilizados en pacientes con cáncer —el cuestionario Evaluación Funcional de Terapia del Cáncer (FACT) y el sistema de clasificación del Eastern Cancer Oncology Group (ECOG)— como puntos de anclaje para categorizar a los pacientes. Después analizaron qué cambio de puntuación en el EQ-5D correspondía a un cambio entre una categoría y otra en las dos escalas específicas. Adicionalmente, examinaron qué puntuación en el EQ-5D fue equivalente a una media desviación típica y el error estándar de medición en la población de interés. Para el índice del EQ-5D las estimaciones del MID basado en ECOG variaron desde 0,10 hasta 0,12 (en una escala de 0 a 1), tanto para todos los cánceres como para el subgrupo de cáncer de pulmón. Usando quintiles en el FACT-G, los MID fueron de 0,09 a 0,10 para todos los cánceres, y de 0,07 a 0,08 para el cáncer de pulmón (cuando se utilizaron valores del Reino Unido para calcular el índice). Las MID para la Escala Visual Analógica del EQ-5D fueron similares para todos los tipos de cáncer de pulmón e iban del 8 al

12 (ECOG) y de 7 a 10 (FACT-G). MID basados en la media del error estándar y una desviación típica de 0,5 oscilaron entre 0,08 y 0,14 (puntuaciones de Reino Unido), y de 0,07 a 0,12 (puntuaciones de los Estados Unidos).

Aunque conocer la MID de un instrumento puede ser muy útil a la hora de interpretar las puntuaciones y los cambios en las puntuaciones de un cuestionario, es también importante remarcar que la MID puede variar según la población (v.gr., en pacientes menos graves comparado con pacientes más graves, o pacientes en diferentes países) y según el enfoque utilizado. Por tanto, es recomendable utilizar varios enfoques para calcular los resultados para la población de interés.

5.3. *Uso de instrumentos adecuados y válidos*

La falta de datos sobre su validez puede ser un problema muy grave para un PRO, porque esta ausencia impide saber si el instrumento realmente mide de forma fiable lo que pretende medir. Por tanto, es fundamental comprobar las propiedades psicométricas del instrumento. Estas propiedades consisten en la validez (que los ítems y dimensiones de un instrumento realmente miden el concepto teórico subyacente), la coherencia interna (hasta qué punto todas las preguntas de un cuestionario PRO miden el concepto teórico subyacente), la reproducibilidad de los resultados de un cuestionario PRO al aplicarlo repetidamente al mismo grupo de pacientes, y la capacidad de detectar cambios clínicamente importantes a lo largo del tiempo.²⁶ La demostración

de que un instrumento es sensible a los cambios puede ser de especial relevancia en un ensayo clínico con asignación aleatoria ya que, de lo contrario, un resultado negativo podría ser un artefacto de la falta de sensibilidad de la escala y no del verdadero efecto del tratamiento sobre la calidad de vida. En general, con respecto a la validez y la sensibilidad, como comentan Abbott *et al.*¹⁶ «puede ser más ético no medir la calidad de vida en absoluto que utilizar una escala no adecuada, que podría proporcionar resultados engañosos».

Finalmente, respecto a este punto, merece la pena destacar que la «falta de idoneidad» de los cuestionarios utilizados en los estudios se citó como una de las principales razones por las que la información contenida en las propuestas de fichas técnicas basadas en PRO fue rechazada por la FDA.²⁷

5.4. Datos no registrados

En cuanto a la falta de registro de datos, hay que comentar que aunque no es posible entrar en detalle sobre este aspecto del uso de los PRO en este capítulo dado que es un tema de mucha envergadura, sí es posible destacar que se puede tratar en dos momentos bien diferenciados. Por un lado, antes de comenzar la recogida de datos y durante la realización del estudio, mediante técnicas y estrategias destinadas a reducir al máximo la cantidad de datos no registrados y, por otro lado, después de acabar el trabajo de campo, mediante la exploración de los datos y el uso de técnicas estadísticas que pretenden reducir cualquier sesgo al que pueden conducir.

Para reducir el número de datos no registrados en la recogida de PRO, Kyte *et al.*¹⁹ desarrollaron una serie de recomendaciones que incluyeron: que el investigador del estudio motive al paciente para que cumplimente todos los cuestionarios, asegurándose de que comprenda el objetivo y la importancia de la evaluación realizada mediante PRO en el estudio; que a la recepción de los cuestionarios, compruebe que estén completos y anime al paciente a contestar todas las preguntas que no haya cumplimentado; que muestre aprecio por el esfuerzo del paciente al terminar el cuestionario; que los PRO se recojan en el contexto clínico, sin distracciones, y que se aplique un sistema de seguimiento de estos datos gestionado a nivel central, para evaluar el cumplimiento en todos los puntos clave del estudio.

A nivel estadístico hay que remarcar que se han investigado y aplicado métodos de creciente sofisticación en el análisis del efecto de los datos no registrados. Así, Peyre *et al.*²⁸ compararon la puntuación media personal, información completa de máxima verosimilitud, imputación múltiple y técnicas *hot deck* (un método para el manejo de datos en el que cada valor no registrado se reemplaza con una respuesta observada desde una unidad similar) para determinar la mejor manera de tratar los datos no registrados en el SF-36 con datos de la encuesta nacional de salud francesa. Para todos los tipos de datos no registrados, la imputación múltiple y la información completa de máxima verosimilitud parecían ser superiores a la puntuación media personal y a la técnica *hot deck* en términos de su precisión. Sin embargo,

encontraron que el uso de la puntuación media personal se asoció con un nivel de sesgo insignificante en todas las situaciones estudiadas. Otro ejemplo de una exploración del efecto de los datos no registrados sobre los resultados de un estudio es el trabajo de Moinpour *et al.*²⁹ que explora el efecto de los datos no registrados y no ignorables en un ensayo clínico con asignación aleatoria de fase III de gemcitabina más paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastático. En este caso utilizaron análisis de sensibilidad con seis modelos de mezcla de patrones longitudinales para evaluar los posibles sesgos debido al abandono, junto con gráficos de probabilidad acumulativa con intervalos de confianza del 50% para identificar la proporción de pacientes que mejoraron, se deterioraron o que permanecieron sin cambios en los dos cuestionarios utilizados en el ensayo. Aunque puede haber otros enfoques igual de válidos o más para determinar el efecto de los datos no registrados sobre los resultados finales del estudio, lo importante de este último quizás es el esfuerzo realizado para tenerlos en cuenta y la sofisticación de los métodos utilizados para tal propósito.

5.5. La presentación de resultados

Para que los PRO tengan influencia en la toma de decisiones deben considerarse valiosos y ser comprendidos tanto por médicos como por pacientes, ya que contribuyen factores de ambas partes al posible fracaso de dicha influencia. Por ejemplo, hay indicios de que los ensayos clínicos que incluyen un PRO a menudo

no pueden explicar la importancia clínica de los hallazgos, y por tanto, los médicos pueden no tener claro cómo interpretar su importancia para la práctica clínica. Asimismo, ello puede conllevar que los médicos no entiendan o no valoren los PRO y no los comuniquen a los pacientes. Incluso superando estos obstáculos, y si se comunican los PRO sistemáticamente, la toma de decisiones compartida podría verse perjudicada si los pacientes no comprenden lo suficiente la información. A este respecto, se ha observado que presentar los datos de los PRO complejos y multidimensionales en forma de gráfico, podría ser un método eficaz para aumentar la comprensión de los resultados de ensayos clínicos por parte del paciente.³⁰

Un problema importante, que surge en ocasiones, es lograr que se comprenda qué significa el resultado evaluado. Dicha comprensión supone un desafío incluso en el caso de resultados dicotómicos aparentemente sencillos, como un ictus, un infarto de miocardio o la muerte. La complejidad aumenta al darnos cuenta de que ningún resultado binario es del todo claro: la muerte puede ser dolorosa o indolora, el ictus puede ser leve o grave, y el infarto de miocardio puede ser grande y complicado, o pequeño y no complicado. La forma en que los investigadores presentan los resultados de los ensayos clínicos también influye en la voluntad de los médicos de realizar una acción concreta. Este problema se complica aún más cuando se considera que el valor asignado a un beneficio determinado puede depender del paciente (variación interindividual), o que incluso un mismo paciente puede asignar valores distintos a un mismo beneficio

(variación intraindividual) en función de las circunstancias. Estas dificultades surgen a pesar de la facilidad con la que en general puede comunicarse un acontecimiento como un ictus o la muerte.

6. NUEVAS DIRECTRICES Y GUÍAS: ALGUNAS LUCES PARA GUIAR EL DESARROLLO Y USO DE LOS RESULTADOS COMUNICADOS POR LOS PACIENTES

En esta sección queremos destacar algunas de las directrices y guías para el desarrollo y uso de los PRO más relevantes de los últimos años, ya que su propósito es intentar contrarrestar algunos de los problemas descritos hasta este momento. De nuevo, es imposible describir aquí en detalle todas las directrices y guías existentes, pero sí comentaremos brevemente algunas de las más importantes.

6.1. *Directrices de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU*

Estas directrices, que no son vinculantes sino que deben considerarse solo recomendaciones, describen cómo la FDA revisa y evalúa los instrumentos de recogida de PRO existentes, modificados o de reciente creación, que se utilizan para respaldar especificaciones de la ficha técnica de medicamentos aprobados. Son probablemente las directrices que más impacto han tenido en los últimos años, debido a su importancia para la industria farmacéutica a la hora de presentar una característica que se quiere incluir en la ficha técnica (*labelling claim*), cuando se ha utilizado un PRO en los ensayos clínicos con asignación aleatoria destinados a apoyar esa rei-

vindicación (*claim*). Pretenden también mejorar la comunicación entre la industria farmacéutica y la FDA respecto al uso de estos instrumentos, y hacer más eficiente la revisión por parte de la FDA de la idoneidad y los datos de los PRO recogidos durante un ensayo clínico. En la tabla 2 se resumen los aspectos más relevantes de estas directrices.

Como se puede apreciar, las directrices cubren un amplio rango de los aspectos más relevantes en el desarrollo y aplicación de los PRO. Quisiéramos destacar, sin embargo, tres aspectos claves. El primero es el énfasis que pone la FDA en la validez de contenido, es decir, el grado en que un instrumento mide los aspectos importantes que los que desarrollan el instrumento pretenden evaluar, y la implicación de los pacientes (o miembros de la población diana) en el proceso de generación de su contenido. Las directrices consideran este un aspecto de importancia fundamental. Además, hacen hincapié en la necesidad de poder demostrar de dónde procede cada ítem en un cuestionario a través de herramientas como las matrices de seguimiento.³¹ Otro aspecto destacable son las dudas de la FDA⁵ sobre el uso de un marco temporal o periodo recordatorio demasiado largo. Prefieren el uso de un periodo recordatorio corto. Como la FDA señala «los instrumentos PRO que obligan a los pacientes a depender de la memoria, especialmente si tienen que recordar un largo periodo de tiempo, comparar su estado actual con un periodo anterior, o el promedio de sus respuestas en un periodo de tiempo, tienden a socavar la validez de contenido. Además, es probable que la respuesta sea influenciada por

Tabla 2. Características de un instrumento para evaluar los resultados comunicados por los pacientes (PRO) que revisa la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA)⁵

Revisión del tipo de instrumento de recogida de PRO	Idoneidad del proceso de generación de las preguntas
	Número de preguntas
	Marco conceptual, relación de cada pregunta con las demás, y de los dominios entre ellos
	Trastorno médico para el que se usa
	Población en la que va a utilizarse
Evaluación de la validez del contenido	Método de recogida de datos: papel, electrónico, comparabilidad entre métodos
	Modo de administración: autoadministración, entrevista o una combinación
	Opciones de respuesta: es necesario ver si son coherentes con su objetivo y uso previsto
	El marco temporal del instrumento, es decir, el periodo recordatorio utilizado (el día de hoy, los últimos 7 días, etc).
	Puntuación: en cada pregunta en general se asignan puntuaciones numéricas a cada categoría de respuesta
	Importancia y fuente de las preguntas o dominios
	Formato: el promotor deberá tener en cuenta todas las instrucciones de los instrumentos de recogida de PRO de las publicaciones y manuales pertinentes
	Carga para el participante: la presión física, emocional o cognitiva en el paciente, en general, disminuye la calidad y cumplimentación completa de los datos de PRO
	Disponibilidad de traducción y de adaptación cultural
Evaluación de la fiabilidad, la validez conceptual y la capacidad del instrumento de recogida de PRO para detectar cambios que puedan afectar a las respuestas	Fiabilidad: la capacidad del instrumento de recogida de PRO de proporcionar estimaciones sistemáticas y reproducibles de los verdaderos efectos del tratamiento
	La validez conceptual viene determinada por la evidencia de relaciones entre preguntas, dominios y conceptos
	La capacidad de detectar cambios se revisará empleando datos que comparen cambios en las puntuaciones de los PRO con cambios en otras mediciones similares, que indiquen que el estado del paciente ha cambiado respecto al concepto de interés

Instrumentos de recogida de PRO para segmentos de población especiales	Niños y adolescentes	Se valorará el vocabulario, la comprensión y la especificación de la edad mínima
	Personas discapacitadas	Se aconsejan informes de observadores
	Varias culturas/idiomas	Se valorarán pruebas de validez de la medición en todas las versiones
Aspectos que el promotor deberá evitar	La transmisión directa de datos de PRO del sistema de recogida de datos al promotor, investigador clínico u otras partes, sin pista de auditoría electrónica	
	Que solo el promotor controle el documento original y el investigador no pueda mantener y confirmar la precisión de los datos electrónicos de PRO	
	La existencia de una sola base de datos sin copia de seguridad y que nadie que no sea el investigador modifique los datos originales	
	La pérdida de datos sobre acontecimientos adversos y el acceso prematuro o no planificado a datos no desvelados	
	Que personal de la FDA no pueda inspeccionar, verificar y copiar los datos en el lugar donde se realizó el ensayo clínico durante una inspección	
	Un sistema inseguro de registro y la transmisión directa de datos de PRO importantes sobre seguridad al promotor, investigador, etc., sin asegurar la transmisión planificada de los datos al investigador clínico responsable de los pacientes	
	Escoger selectivamente a posteriori resultados de PRO usados como criterio de valoración para incluirlos en las especificaciones propuestas (en la ficha técnica)	
Análisis estadístico	La FDA determinará la idoneidad de los datos del ensayo clínico para respaldar especificaciones en la ficha técnica, en función del método propuesto para el análisis de los criterios de valoración	
	Los análisis estadísticos no planificados o realizados a posteriori, tras desvelar la asignación de los tratamientos y de forma exploratoria, no sirven como base para una especificación de eficacia en la ficha técnica.	
	Se anima al promotor a evitar proponer especificaciones en la ficha técnica basadas exclusivamente en la significación estadística	

el estado del paciente en el momento de recordar».⁵ Finalmente, es interesante la insistencia de la guía en la necesidad de desarrollar un modelo conceptual de variables (*endpoints*), para ilustrar la relevancia de las diferentes posibles variables en la evaluación de un fármaco concreto, así como los comentarios sobre la dificultad de demostrar mejoría en un concepto o variable tan multidimensional como la CVRS, y su preferencia, en general, por variables más *concretas* como un síntoma o una función concreta.

6.2. Las reflexiones de la Agencia Europea de Medicamentos

La EMA no ha emitido todavía un documento de características similares al de la FDA antes comentado. Se ha limitado, hasta la fecha, a publicar unas reflexiones (*reflection paper*) sobre el uso de instrumentos de CVRS en la evaluación de productos medicinales. Este documento⁶ es bastante más escueto que las directrices de la FDA⁵ y no proporciona recomendaciones sobre, por ejemplo, el desarrollo de los instrumentos PRO. El enfoque es, sobre todo, comentar el lugar que un cuestionario de CVRS puede tener en el proceso de evaluación de los medicamentos, y proporciona algunas recomendaciones generales sobre su uso en el contexto de los documentos de orientación existentes. La EMA pone bastante énfasis en la necesidad de utilizar instrumentos ya validados y que sean adecuados para la afección en estudio. Destaca que para reivindicar una mejoría en la CVRS es necesario demostrar una mejoría en la mayoría de dimensiones que componen la CVRS para la

afección de interés, y que puede ser más relevante estudiar solo una o dos de las dimensiones más relevantes.⁶ Como en el caso de la FDA, la EMA insiste en la jerarquía de las variables: «El método recomendado para el control de la multiplicidad de criterios de valoración es una estructura jerárquica de criterios de valoración. La variable más importante (eficacia) se prueba primero, si es significativa, entonces se prueba la segunda variable y así sucesivamente. Si la variable principal no resulta ser significativa, no se analizan las siguientes».⁶ Finalmente, es interesante señalar que la EMA también comenta la importancia de la MID, pero lo hace en el contexto del cálculo del tamaño de la muestra más que en el contexto de la interpretación de datos. Concretamente, comenta que «la MID se puede utilizar para el cálculo del tamaño de la muestra del estudio. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la determinación de la MID debe basarse en una combinación de estadística, razonamiento y juicio clínicos y ninguno de ellos es suficiente por sí solo».⁶ Por tanto, también la EMA insiste en la necesidad de utilizar múltiples enfoques para estimarlo. En las tablas 3 y 4 se resumen las diferencias y similitudes entre la directriz de la FDA y las reflexiones de la EMA.

7. CÓMO COMUNICAR LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON RESULTADOS COMUNICADOS POR LOS PACIENTES: LA DECLARACIÓN CONSORT

Como comentamos anteriormente, uno de los problemas identificados en relación al uso de los PRO era una baja calidad a la hora de informar sobre los

Tabla 3. Resultados comunicados por el paciente (PRO). Diferencias entre la directriz de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA)⁵ y las reflexiones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁶

	FDA ⁵	EMA ⁶
Recomendaciones relativas a los instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	Recomienda identificar conceptos relevantes en función de lo que se desee incluir en la ficha técnica, según el modelo de criterios de valoración y según las ventajas terapéuticas previstas de la molécula a analizar	Proporciona una <i>lista</i> de los instrumentos validados a utilizar en distintos ámbitos terapéuticos
	Considera que un PRO es cualquier percepción del paciente no filtrada por el médico	Distingue la CVRS de otros instrumentos de recogida de PRO multidimensionales
	Se considera la CVRS demasiado inespecífica y amplía como para respaldar una especificación de la ficha técnica	Diferencia la CVRS de los síntomas principales de una enfermedad que se consideran criterios de eficacia en ensayos para la autorización de comercialización
Periodo a recordar por parte del paciente	Aconseja emplear un diario para evaluar los síntomas	No impone este requisito
Empleo de PRO electrónicos	En general tiene dudas en cuanto al periodo a recordar, relacionados con el sesgo derivado de la memoria si el periodo a recordar es superior a 7 días	
Presentación de documentos	Tiene un modelo de <i>dossier</i> para la presentación de un PRO	No exige un formato concreto
Nivel de evaluación	Pretende revisar el <i>dossier</i> de PRO y evalúa si es relevante (validez del contenido, generación de preguntas, periodo a recordar, modificación de un cuestionario) y si la diferencia entre grupos es significativa	Para cualquier criterio de valoración (incluidos los PRO), pregunta si el síntoma es muy conocido, si hay publicaciones al respecto, si se ha utilizado previamente en la presentación de un <i>dossier</i> y si ya se ha utilizado en una especificación (de ficha técnica), y si la diferencia entre grupos es significativa

Tabla 4. Resultados comunicados por el paciente (PRO). Similitudes entre la directriz de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU (FDA)⁵ y las reflexiones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁶

- Modelo de variables de evaluación (*endpoint model*): jerarquía de las variables de evaluación, en la que se especifica cuáles son las principales y cuáles las secundarias.
- La importancia que se da a la validez del contenido: contenido y dominios relevantes para la población que sufre la enfermedad y sus tratamientos.
- El instrumento se valida en la población/trastorno a estudiar antes de utilizarse en ensayos para respaldar una especificación de la ficha técnica.
- Se termina la validación antes de utilizar los resultados comunicados por el paciente en ensayos de fase III.

resultados obtenidos con ellos. En un intento de mejorar la forma de proporcionar la información sobre los resultados obtenidos con estos instrumentos en ensayos clínicos, se ha publicado recientemente³² una extensión de la declaración CONSORT. Esta es una lista-guía de 22 puntos destinada a mejorar la comunicación de los resultados de los PRO utilizados en ensayos clínicos. Estas nuevas recomendaciones (tabla 5) instan a que se identifique el PRO como variable (*endpoint*) principal o secundaria en el resumen del artículo, que se proporcione una descripción de la hipótesis respecto a los instrumentos usados y las dimensiones que se consideren pertinentes, que se proporcionen pruebas sobre la validez y fiabilidad del instrumento PRO utilizado, que se expliciten los métodos estadísticos utilizados para tratar los datos no registrados, y que se comenten las limitaciones específicas de los PRO, así como la posibilidad de generalizar los resultados a otras poblaciones o a la práctica clínica.

Finalmente, creemos que vale la pena mencionar una serie de artículos publicados en los últimos años por autores vinculados a la International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research sobre varios aspectos relacionados con el desarrollo y uso de los PRO. Algunos de ellos ya han sido citados, pero también vale la pena mencionar otros artículos sobre el uso de estos instrumentos en población pediátrica sobre validez de contenido^{34,35} y sobre la traducción y validación lingüística de estos instrumentos.³⁶

8. CONCLUSIONES

En este capítulo hemos intentado dar una idea de la utilidad de los PRO y de algunos de los problemas identificados con su uso en la investigación clínica, así como describir varias de las iniciativas que pueden ayudar a solventar esos problemas. No hay duda de que los PRO se utilizarán cada vez más en la investigación clínica, en los estudios epidemiológicos y, posiblemente en el

Tabla 5. Declaración CONSORT para redactar el informe de ensayos clínicos con asignación aleatoria con los resultados comunicados por el paciente (PRO)³²

Apartado	Apartado de la lista de verificación de la declaración CONSORT 2010	Extensiones específicas sobre los instrumentos de recogida de PRO
Antecedentes y objetivos	Título y resumen	En el resumen del informe debe indicarse si el PRO es una variable principal o secundaria
	Introducción	Se debe indicar la hipótesis del PRO y deben identificarse los dominios pertinentes, cuando se trabaje con instrumentos multidimensionales
Resultados	Métodos	Si están disponibles, deben proporcionarse o citarse pruebas de la validez y fiabilidad del instrumento de recogida de PRO, incluida la persona que responde del instrumento de PRO y los métodos de recogida de los datos (papel, teléfono, electrónico u otros)
Métodos estadísticos	Métodos estadísticos empleados para comparar grupos en cuanto a las variables principales y secundarias	Deberán indicarse explícitamente cuáles son los enfoques estadísticos aplicados en caso de que no se hayan registrado algunos datos
Limitaciones	Discusión	Limitaciones específicas de los PRO e implicaciones en la generalización de los resultados y a la práctica clínica
Interpretación		Los datos de los PRO deben interpretarse en relación con los resultados clínicos, incluidos los datos de supervivencia, según corresponda

futuro, en la práctica clínica. Como es un campo relativamente nuevo dentro de la investigación y de la medicina, existen problemas aún con el desarrollo y uso de estos instrumentos. Sin embargo, estamos convencidos que, dado el interés que generan y el dinamismo de este campo, los problemas acabarán so-

lucionándose y los PRO aportarán grandes beneficios a la investigación y, sobre todo, otorgarán a los pacientes una voz y una serie de oportunidades para contribuir a una investigación más acorde con lo que los pacientes necesitan y reclaman.

REFERENCIAS

1. Scoggins JF, Patrick DL. The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemp Clin Trials*. 2009; 30: 289-92.
2. Greenhalgh J. The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why? *Qual Life Res*. 2009; 18: 115-23.
3. Burke L. Drug Information Association workshop on pharmacoeconomics and quality of life labeling and marketing claims; 2000 Oct 3; New Orleans (LA) Horsham (PA): Drug Information Association; 2000. Acceptable evidence for pharmaceutical advertising and labeling.
4. Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials*. 2004; 25: 535-52.
5. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. U.S. FDA, *Clinical/Medical*. 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Consultado el 4 de julio de 2013.
6. EMA (Committee for medicinal products for human use (CMHP)). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products, 2005, Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/139391/2004. Londres.
7. Leplège A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *JAMA*. 1997; 278: 47-50.
8. Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res*. 1998; 7:323-35.
9. Bowden A, Fox-Rushby JA. A systematic and critical review of the process of translation and adaptation of generic health-related quality of life measures in Africa, Asia, Eastern Europe, the Middle East, South America. *Soc Sci Med*. 2003; 57: 1289-306.
10. Skevington SM, Bradshaw J, Saxena S. Selecting national items for the WHOQOL: conceptual and psychometric considerations. *Soc Sci Med* 1999;48:473-87.
11. Constitución de la Organización Mundial de la Salud, aprobada en la Conferencia Internacional de Salud de 1.946, y que entró en vigor el 7 de abril de 1.948. Disponible en: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>. Consultado el 15 de junio de 2013.
12. Badia X, Herdman M. The importance of health-related quality-of-life data in determining the value of drug therapy. *Clin Ther*. 2001; 23: 168-75.
13. Westwood M, Bourbeau J, Jones PW, Cerulli A, Capkun-Niggli G, Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for sta-

- ble COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2011; 12: 40.
14. Dinan MA, Compton KL, Dhillon JK, et al. Use of patient-reported outcomes in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Med Care.* 2011; 49: 415-9.
 15. Jones JB, Snyder CF, Wu AW. Issues in the design of Internet-based systems for collecting patient-reported outcomes. *Qual Life Res.* 2007; 16: 1407-17.
 16. Abbott J, Hart A. Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. *Health Qual Life Outcomes.* 2005; 3:19.
 17. Le Cleach L, Chassany O, Levy A, Wolkenstein P, Chosidow O. Poor reporting of quality of life outcomes in dermatology randomized controlled clinical trials. *Dermatology.* 2008; 216: 46-55.
 18. Frampton GK, Shepherd J. Patient-reported outcomes in clinical trials of inhaled asthma medications: systematic review and research needs. *Qual Life Res.* 2011; 20: 343-57.
 19. Kyte DG, Draper H, Ives J, Liles C, Gheorghe A, Calvert M. Patient reported outcomes (PROs) in clinical trials: is «in-trial» guidance lacking? A systematic review. *PLoS One.* 2013; 8: e60684.
 20. Gwaltney CJ, Shields AL, Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value Health.* 2008; 11: 322-33.
 21. Garcia-Losa M, Unda M, Badia X, et al. Effect of mode of administration on I-PSS scores in a large BPH patient population. *Eur Urol.* 2001; 40: 451-7.
 22. Lyons RA, Wareham K, Lucas M, Price D, Williams J, Hutchings HA. SF-36 scores vary by method of administration: implications for study design. *J Public Health Med.* 1999; 21: 41-5.
 23. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, et al. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report. *Value Health.* 2009; 12: 419-29.
 24. Brozek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4: 69.
 25. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007; 5: 70.
 26. Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res.* 1993; 2: 441-9.
 27. DeMuro C, Clark M, Mordin M, Fehnel S, Copley-Merriman C, Gnana-sakthy A. Reasons for rejection of patient-reported outcome label claims: a compilation based on a review of patient-reported outcome use among new molecular entities and biologic license applications, 2006-2010. *Value Health.* 2012; 15: 443-8.

28. Peyre H, Leplège A, Coste J. Missing data methods for dealing with missing items in quality of life questionnaires. A comparison by simulation of personal mean score, full information maximum likelihood, multiple imputation, and hot deck techniques applied to the SF-36 in the French 2003 decennial health survey. *Qual Life Res.* 2011; 20: 287-300.
29. Moinpour CM, Donaldson GW, Liepa AM, Melemed AS, O'Shaughnessy J, Albain KS. Evaluating health-related quality-of-life therapeutic effectiveness in a clinical trial with extensive nonignorable missing data and heterogeneous response: results from a phase III randomized trial of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Qual Life Res.* 2012; 21: 765-75.
30. McNair AG, Brookes ST, Davis CR, Argyropoulos M, Blazeby JM. Communicating the results of randomized clinical trials: do patients understand multidimensional patient-reported outcomes? *J Clin Oncol.* 2010; 28: 738-43.
31. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD. CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA.* 2013; 309: 814-22.
32. Matza LS, Patrick D, Riley AW et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: Report of the ISPOR PRO good research practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health.* 2013; 16: 461-79.
33. Rothman M, Burke L, Erickson P, Leidy NK, Patrick DL, Petrie CD. Use of existing patient-reported outcome (PRO) instruments and their modification: the ISPOR Good Research Practices for Evaluating and Documenting Content Validity for the Use of Existing Instruments and Their Modification PRO Task Force Report. *Value Health.* 2009; 12: 1075-83.
34. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, et al. Content validity - Establishing and reporting the evidence in newly-developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO good research practices task force report: Part 1 - Eliciting concepts for a new PRO instrument. *Value Health.* 2011; 14: 967-77.
35. Wild D, Eremenco S, Mear I, et al. Multinational trials – Recommendations on the translations required, approaches to using the same language in different countries, and the approaches to support pooling the data: the ISPOR Patient Reported Outcomes Translation & Linguistic Validation Good Research Practices Task Force Report. *Value Health.* 2009; 12: 430-40.

Evaluación de la relación
beneficio-riesgo de los medicamentos:
evidencia, cuantificación e incertidumbre

Hacia la objetividad y la transparencia

ANDREW MAGUIRE
FRANCISCO J. DE ABAJO

SUMARIO

1. Introducción	350
2. Relación beneficio-riesgo: concepto y componentes	350
3. Métodos cuantitativos	352
3.1. Relación entre medidas de impacto de beneficio y de daño	353
3.2. Relación beneficio-riesgo incremental	354
3.3. Análisis de decisión de criterios múltiples	356
4. Una nueva aproximación: la simulación de cohortes de pacientes	358
4.1. Una aproximación sencilla: estimación del número esperado de casos	359
4.2. Una aproximación más compleja: simulación del tiempo hasta el acontecimiento	363
5. Conclusiones	366
Referencias	368

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos es una labor crucial de las agencias de regulación de medicamentos.
2. Las opiniones de expertos han sido hasta ahora la manera más factible de evaluar todas las pruebas y considerar si los efectos beneficiosos de los fármacos justificarían los posibles efectos adversos de los mismos. Este proceso, aunque se presume riguroso e imparcial, tiene un alto componente subjetivo.
3. La cuantificación del balance beneficio-riesgo tiene un solo objetivo: maximizar los beneficios de las opciones terapéuticas y proteger a las poblaciones de riesgos innecesarios.
4. Existen hoy en día múltiples iniciativas para dotar al proceso de evaluación de la relación beneficio-riesgo de una mayor objetividad y transparencia. Y ello pasa por incorporar la cuantificación de los beneficios y de los riesgos, y utilizar medidas que los integren (efectos netos). La tarea es, no obstante, ardua porque en muchas ocasiones se trata de comparar acontecimientos de índole diferente.
5. Un punto clave en cualquier método es cómo se escoge, y cómo se justifica, el conjunto de acontecimientos que se incluirán en la evaluación beneficio-riesgo.
6. Se revisan diversos métodos que integran beneficios y riesgos en medidas cuantitativas. Entre ellos, el análisis de decisión de criterios múltiples que es el propuesto por la Agencia Europea de Medicamentos.
7. Se propone una nueva forma de realizar esta cuantificación consistente en simular, con pacientes reales procedentes de bases de datos clínicos automatizadas, los diferentes acontecimientos, beneficiosos y perjudiciales, y evaluar en el conjunto de dicha población el efecto neto. Se explicará a través de varios ejemplos.

1. INTRODUCCIÓN

Afirmaba James Black que los medicamentos son «venenos útiles»,¹ modernizando de alguna manera la famosa sentencia de Paracelso («solo la dosis hace el veneno»). Con ello trataba de hacer entender al gran público, de un modo sencillo, que no existe el medicamento inocuo, que todos, si son activos, tienen la potencialidad de producir daño. En consecuencia, se impone ponderar el conjunto de los beneficios potenciales de los medicamentos con el de sus posibles riesgos, actividad que conocemos como evaluación de la relación beneficio-riesgo.²

Desde un punto de vista estrictamente ético, solo los medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable deberían estar disponibles para su uso. La evaluación de dicha relación es la labor fundamental de las agencias de regulación de medicamentos antes de decidir la autorización o no de la comercialización de un medicamento, pero continúa a lo largo de toda la vida del mismo, a medida que se genera nuevo conocimiento que pueda modificar alguno de los componentes del beneficio o del riesgo.²

Esta evaluación ha consistido básicamente en un juicio de valor que los expertos hacen tomando como base toda la información disponible. Pero, aunque se presupone rigor, imparcialidad y prudencia en los expertos, es bien sabida la falibilidad de las decisiones humanas y los sesgos de sus valoraciones.³ Por eso, en los últimos años, se están produciendo iniciativas para tratar de cuantificar en la medida de lo posible la relación

beneficio-riesgo, incorporando la incertidumbre,⁴ y haciendo, de este modo, que el proceso de toma de decisiones sea más científico, más objetivo y más transparente. Estas iniciativas deben mucho al desarrollo y convergencia de la farmacoepidemiología⁵ y la farmacoeconomía.⁶

En este capítulo repasaremos en primer lugar el concepto de la evaluación del balance beneficio-riesgo y sus distintos componentes, para después adentrarnos en algunas de las aproximaciones metodológicas más importantes que se han aplicado, y finalizar con una propuesta novedosa. Estos modelos pueden llegar a tener cierta complejidad. No obstante, se ha procurado no usar formulas para centrarse más en la descripción del proceso y de los conceptos que forman los modelos.

2. RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO: CONCEPTO Y COMPONENTES

En términos generales, la relación beneficio-riesgo es el balance entre los riesgos y beneficios de una terapia, relativos a otras opciones terapéuticas, incluyendo la opción de no utilizar ningún tratamiento. Este concepto se ha usado en varios campos en los cuales se evalúa el riesgo.⁷ El riesgo es la probabilidad de que ocurra un efecto nocivo de un fármaco, en tanto que el daño es la manifestación de dicho riesgo. Asimismo el beneficio se plasma operativamente en la efectividad («eficacia del fármaco en las condiciones de uso reales»).

Los riesgos y los beneficios tienen unas cualidades que dan lugar a varios tipos de balance. Una cualidad es la gra-

vedad del acontecimiento, y la otra la forma cómo se mide. Por ejemplo, los bisfosfonatos tienen como beneficio la reducción de fracturas, pero pueden dañar el esófago y causar úlceras.⁸ En este ejemplo, tanto el beneficio como los riesgos son variables discretas dicotómicas (0: no acontecimiento; 1: acontecimiento), y pueden ser contados como número de acontecimientos. Sin embargo, en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se puede contar el riesgo en número de acontecimientos (hemorragia gastrointestinal y efectos cardiovasculares) pero el beneficio es una variable continua (mejora del dolor y aumento de la movilidad) que no admite el mismo tipo de recuento. Los modelos de simulación que se describirán más adelante se aplican mejor cuando los efectos (positivos o negativos) se pueden contar como número de acontecimientos. Teniendo en cuenta estas dos cualidades, pueden describirse cuatro escenarios para la evaluación de riesgos y beneficios:

1. *Riesgo*: acontecimientos adversos graves. *Beneficio*: reducción de un acontecimiento grave

Como ejemplo se puede poner a los fármacos para reducir la glucemia en personas con diabetes. En estos casos tanto el beneficio como los riesgos asociados con las terapias pueden considerarse simultáneamente; algunos fármacos (v.gr., rosiglitazona) han sido asociados con un aumento de riesgo cardiovascular, mientras que uno de los objetivos de estos fármacos, a través del control de la glucemia, es la reducción del riesgo cardiovascular.⁹

2. *Riesgo*: acontecimientos adversos graves. *Beneficio*: mejora de la calidad de vida

Un ejemplo puede ser el tratamiento del dolor y la inflamación con AINE. Estos fármacos tienen dos riesgos relevantes: el cardiovascular y el de hemorragia digestiva alta. Estos acontecimientos pueden poner en peligro la vida del paciente y, por lo tanto, la letalidad del acontecimiento debido al fármaco tiene que ser incorporada en el modelo.¹⁰ La parte positiva del balance, el beneficio, no afecta a la mortalidad o supervivencia de los pacientes. Para poder integrar los beneficios con los riesgos se tendría que crear un acontecimiento basado en el cambio de la calidad de vida, como una dicotomía basada en el porcentaje de mejora del dolor. En este escenario, no obstante, podría estar justificado comparar las opciones terapéuticas solo en términos del riesgo que conlleva cada opción si las pruebas indican que no hay diferencias en la efectividad de los fármacos, o bien si la preocupación principal es la seguridad. Este tipo de aplicación de los métodos se puede denominar modelo de «daños comparativos».

3. *Riesgo*: acontecimientos adversos leves. *Beneficio*: reducción de un acontecimiento grave

Es poco probable que sea necesario aplicar métodos como los modelos de cuantificación de beneficios y riesgos si no existen efectos adversos graves asociados a las opciones terapéuticas. La prueba principal se basaría en la eficacia determinada por los ensayos clínicos. No obstante, sigue habiendo debate so-

bre la traducción de la eficacia a la efectividad.

4. *Riesgo*: acontecimientos adversos leves. *Beneficio*: mejora de calidad de vida

Por los motivos explicados en el escenario anterior, es poco probable que estos métodos sean necesarios para fármacos cuyos efectos, positivos y negativos, no son graves.

Hasta hace poco, las agencias reguladoras empleaban evaluaciones cualitativas de los beneficios y riesgos. Esto se debía a la falta de una herramienta y un marco que permitieran tener en cuenta conjuntos de acontecimientos adversos y beneficiosos.¹¹ Las opiniones de expertos en el área terapéutica era la manera más factible de evaluar todas las pruebas y considerar si los efectos beneficiosos de los fármacos justificarían los posibles efectos adversos de los mismos.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, (CIOMS) afirmaba en 1998 que «un aspecto frustrante de la evaluación beneficio-riesgo es que no hay ningún algoritmo o medida que pueda proporcionar comparaciones cuantitativas directas de las opciones terapéuticas, lo cual podría ayudar a la toma de decisiones».¹² Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se ha involucrado en una revisión de métodos y ha llegado a recomendar la aplicación de una de estas opciones.¹³ Asimismo, ha habido un cambio en la legislación y la obligación de las compañías farmacéuticas de presentar evaluaciones de beneficio-riesgo se ha hecho más exigente.¹⁴

3. MÉTODOS CUANTITATIVOS

Existe una gama de métodos con grados diferentes de complejidad, pero todas las aproximaciones, complejas y sencillas, siguen el mismo principio: el de estimar efectos netos.

Si bien existen claras ventajas en usar el método más sencillo disponible, como la facilidad en la comunicación de resultados, la sencillez conlleva suposiciones que pueden hipotecar la credibilidad del mismo. Por otra parte, las medidas epidemiológicas tradicionales pueden resultar insuficientes, dado que no tienen en cuenta algunos conceptos necesarios para la evaluación de múltiples riesgos y beneficios.

El concepto epidemiológico de la «fracción atribuible» o «riesgo atribuible» es un ejemplo sencillo de una medida de efecto neto.¹⁵ Este concepto resta del riesgo, o del número de casos de acontecimientos adversos entre las personas expuestas al medicamento de interés, la parte esperable entre las personas no expuestas. Como ejemplo tenemos el conocido caso del antiinflamatorio rofecoxib, retirado del mercado mundial en septiembre de 2004 por la compañía farmacéutica.¹⁶ Para calcular el impacto neto sobre el riesgo cardiovascular, la agencia de regulación de medicamentos norteamericana (FDA) aplicó la prevalencia del uso de rofecoxib y el riesgo relativo de enfermedad coronaria grave asociado al uso del mismo, concluyendo: «probablemente ha ocurrido un exceso de casos de enfermedad coronaria grave de entre 88.000 y 140.000 en EEUU durante el tiempo que rofecoxib ha permanecido en el

mercado y [si se asume una tasa de letalidad de un 44%] muchos de los casos atribuibles al rofecoxib produjeron la muerte del paciente».¹⁶

Conviene no perder de vista el alcance del problema: según el citado estudio, en un solo país se estima que entre 40.000 y 70.000 personas perdieron la vida debido a un fármaco, y, en parte, podría haberse evitado si se hubieran utilizado otras alternativas terapéuticas más seguras. Obviamente, queda la duda de cuándo se tuvo la evidencia clara de que los riesgos, o daños, eran mayores que los beneficios. Finalmente, otro elemento interesante de este caso es que el riesgo podría haber estado ligado a la duración de la exposición, por tanto, si la duración de la exposición a rofecoxib hubiese sido más corta, el daño causado habría sido menor. Se volverá a examinar la importancia de esta última faceta del riesgo en la próxima sección.

3.1. Relación entre medidas de impacto de beneficio y de daño

Una forma sencilla de calcular los efectos netos es a través de la estimación de las medidas de impacto NNT y NNH.¹⁷ El NNT, del inglés *Number Needed to Treat*, es una medida de beneficio e indica el número de pacientes que tendrían que ser tratados para conseguir la respuesta positiva al tratamiento en un paciente. Por tanto, cuanto más bajo el NNT, menor sería el número de pacientes que se necesitaría para que uno de ellos presentara el efecto deseado y, en consecuencia, más eficaz resultaría el fármaco. El NNH o *Number Needed to Harm*, representaría el número de per-

sonas que tendrían que ser expuestas a un fármaco para que aparezca un acontecimiento adverso en un paciente debido a dicho fármaco. Por tanto, cuanto más alto es el NNH más seguro es el fármaco. En consecuencia, si ponemos ambos conceptos en relación obtendríamos una cuantificación razonable del balance beneficio-riesgo: para que una opción terapéutica tenga una relación beneficio-riesgo favorable es preciso que el número de personas que haya que tratar para conseguir un acontecimiento beneficioso adicional sea menor al número de personas expuestas para que ocurra un acontecimiento dañino adicional. Esto se puede describir como una resta (NNH-NNT), o bien, como un cociente (NNH/NNT). En ambos casos, cuanto más alto sea el valor, más favorable será la relación beneficio-riesgo.

Aunque este método puede cuantificar la relación de beneficios y riesgos y es fácilmente comprensible, queda limitado por tres factores: 1) compara solo un acontecimiento de ambos tipos; 2) no representa la incertidumbre que hay en las pruebas; y 3) no pondera la importancia relativa del beneficio respecto al riesgo, es decir, ¿cómo se pueden poner en la misma escala acontecimientos de índole tan diferente como un infarto (expresado por el NNH) y un aumento en una escala de calidad de vida (expresado por el NNT)? Para resolver esta limitación se ha propuesto aplicar «utilidades», tanto al riesgo como al beneficio. Las «utilidades» son valores subjetivos y representarían la calidad de vida asociada a un estado de enfermedad, oscilando entre 0 (peor estado posible) y 1 (salud perfecta).¹⁸ No obstante, esta aproximación ha

sido calificada por la EMA como un método demasiado simple para ser útil en la evaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos.¹³

3.2. *Relación beneficio-riesgo incremental*

Otro método que se ha usado proviene del trabajo realizado por economistas y, en particular, de aquellos que se han dedicado a las evaluaciones de coste-efectividad.^{19,20} El método se conoce como Relación Beneficio-Riesgo Incremental (IRBR) y describe el balance beneficio-riesgo utilizando la probabilidad de cada tipo de acontecimiento. Por lo tanto se adapta mejor cuando la variable de resultado es un acontecimiento, en lugar de un cambio cuantificado en una escala progresiva, como es el caso de la escalas de calidad de vida. Este método es también ideal cuando hay que comparar fármacos en términos de un solo acontecimiento dañino y un solo acontecimiento beneficioso. No puede aplicarse con facilidad cuando hay acontecimientos múltiples. No obstante, el punto fuerte de estos métodos es la clara comunicación de la incertidumbre a través del uso de la probabilidad de concluir que el balance es positivo. Este grado de información, que cuantifica dudas usando probabilidades, queda dentro del marco bayesiano.¹⁹ La aproximación toma como punto de partida la diferencia de probabilidades del acontecimiento beneficioso entre el tratamiento de interés y el comparador; al seguir las reglas de la probabilidad la diferencia entre probabilidades variará entre -1,0 y 1,0. Asimismo, se aplica a la diferencia de probabilidades de un

acontecimiento adverso. Por lo tanto, la evidencia queda reducida a unas coordenadas que pueden dibujarse sobre un plano, con el eje horizontal representando la diferencia de las probabilidades de beneficio, y el eje vertical la diferencia de las probabilidades de riesgo (figura 1). El plano, por tanto, queda dividido en cuatro cuadrantes que se pueden denominar, en el sentido de las agujas del reloj, como nordeste, sureste, sudoeste y noroeste. Si el estudio, o ensayo clínico, apunta a que el fármaco de interés es más seguro y más eficaz que el comparador entonces las coordenadas estarán en el cuadrante sureste. Si hiciéramos múltiples estudios tendríamos coordenadas que variarían en su posición, lo cual crearía una nube de puntos en el plano. Si la mayoría caen en el cuadrante sureste entonces el conjunto de pruebas sigue apuntando a que el balance beneficio-riesgo global es favorable para el fármaco de interés. La nube de puntos sería la visualización de la incertidumbre de la evidencia disponible. La consideración de la incertidumbre es imprescindible para los responsables de la toma de decisiones. También se puede visualizar la incertidumbre de un solo estudio al simular la distribución de la diferencia de probabilidades aplicando los errores estándares de cada estimación; para ello se usan métodos conocidos como Monte Carlo. Si la mayor parte de la nube de puntos, que representa la distribución de evidencia del balance beneficio-riesgo, cae en el cuadrante sureste, o bien en el noroeste, entonces es fácil llegar a una conclusión sobre el balance beneficio-riesgo: sureste claramente bueno; noroeste claramente malo. Pero, ¿qué pasa si la nube cae en el cuadrante nor-

deste? Este fue justamente el caso presentado por Lynd²⁰ (figura 1).

En este ejemplo se comparó el beneficio (evitar una trombosis venosa profunda), el riesgo (padecer un sangrado grave entre el fármaco de interés (enoxaparina) y el comparador (heparina no fraccionada a dosis bajas). La estimación de riesgo fue mayor para la enoxaparina, pero la probabilidad de evitar una trombosis venosa profunda también fue mayor. Por lo tanto la diferencia de probabilidades cae en el cuadrante nordeste, cuadrante que representa mayor beneficio pero a la vez peor perfil de riesgo. La dispersión de puntos que forma la nube de la incertidumbre se estima al aplicar la variabilidad cuantificada por los errores estándar. La decisión sobre el balance

beneficio-riesgo dependerá de dónde cae la mayor parte de la nube y nos obligará a definir un umbral de aceptabilidad. Por ejemplo, la línea diagonal ($\mu=1$) implica que un acontecimiento adverso tiene la misma importancia que un acontecimiento beneficioso y si la mayor parte de la nube —la evidencia— se encuentra por debajo de esta línea, entonces concluimos que el balance es positivo bajo la suposición de igual importancia de los acontecimientos. Pero es poco probable que los expertos den la misma importancia a acontecimientos diferentes. Debido a esto se puede cambiar el umbral; la línea con más pendiente ($\mu=2$) implica que el acontecimiento beneficioso tiene el doble de peso —importancia— que el riesgo y viceversa para la línea más pla-

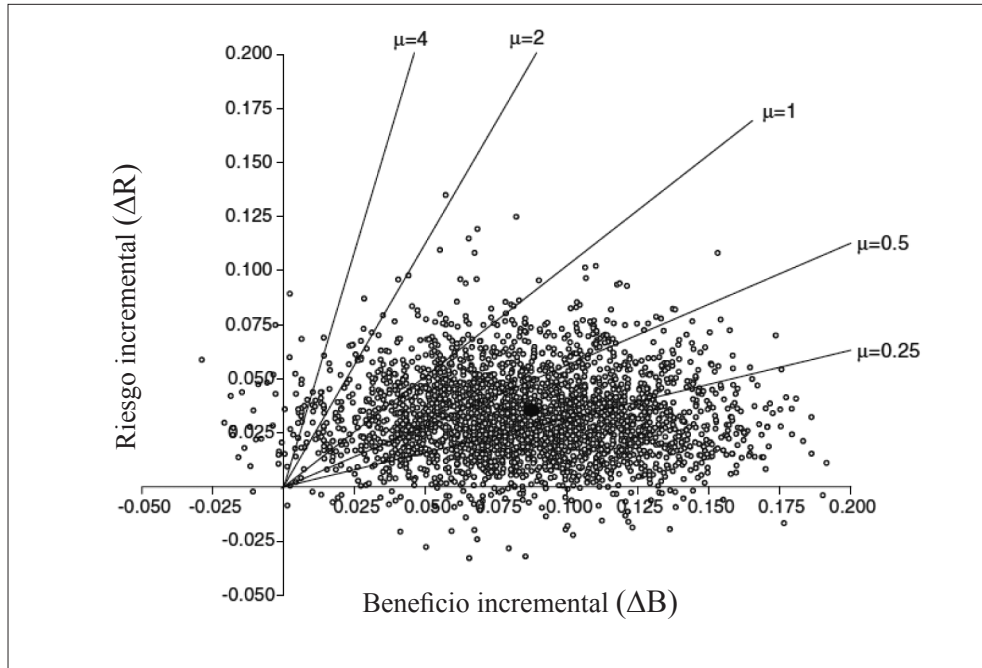


Figura 1: Distribución de las diferencias de probabilidades de beneficio (ΔB) y las de riesgo (ΔR) con los umbrales de aceptabilidad definidos según su pendiente ($\mu=0,5$, $\mu=1$, $\mu=2$, etc.). (Tomado de Lynd con permiso)²⁰

na ($\mu=0,5$). Precisamente, si los expertos opinasen que el riesgo tiene el doble de peso que el beneficio, representado por la línea $\mu=0,5$, entonces la decisión sobre el balance beneficio-riesgo sería más complicada pues casi la mitad de la evidencia sobre el balance caería encima de este umbral de aceptabilidad. Por lo tanto, se puede expresar la probabilidad de aceptar que hay un balance positivo en función de la proporción de los puntos que están por debajo del umbral de aceptabilidad.

La ventaja de esta aproximación es que los expertos y los responsables de la toma de decisiones tienen la libertad de cambiar el umbral de aceptabilidad, y observar cómo la probabilidad de aceptar un balance positivo varía según se cambie la opinión sobre la importancia relativa de los acontecimientos. Este método también proporciona una forma clara de comunicar la incertidumbre inherente a las estimaciones de riesgo y de beneficio. Sin embargo, su mayor limitación es que, en realidad, la comparación solo se puede basar en un par de acontecimientos. Como se ha resaltado anteriormente, tampoco tiene en cuenta la duración de la exposición y su efecto sobre la probabilidad del acontecimiento.

3.3. Análisis de decisión de criterios múltiples

Los dos métodos que se han descrito anteriormente se incluyen entre los 18 métodos revisados por el grupo de trabajo de la EMA.¹³ Este grupo concluyó que el método más recomendable es el de los modelos de «análisis de decisión de criterios múltiples» (MCDA), dado que

estos modelos sí que pueden incluir varios sucesos de índole totalmente diferente.²² Tras decidir los acontecimientos que definirían tanto el beneficio como los posibles riesgos, el investigador crea un árbol de decisión: las terminaciones de cada rama son los acontecimientos mientras que la división principal de las ramas es la agrupación de los acontecimientos beneficiosos y de los riesgos (figura 2).

Se le asigna un valor a cada acontecimiento —terminación de rama— que representa su peso en la puntuación beneficio-riesgo, y después se suman estos valores de forma ponderada para crear una única puntuación para cada opción terapéutica. Entonces se comparan las puntuaciones para inferir sobre el balance de beneficios y riesgos. Sin embargo, esta explicación obvia lo difícil que es asignar un valor a cada acontecimiento y luego aplicar una ponderación para poder sumar y crear la puntuación. El método propone crear «valores de preferencia»; para estos se crea una «curva de preferencia» que asocia un dato observado en un estudio con un valor de preferencia de entre 0 (menos preferible) y 100 (más preferible). Por ejemplo, lo más preferible (100) para el aumento del intervalo QTc causado por un fármaco sería 0 msec, pero como aumentos menores a 8 msec no tendrían un impacto clínico, la curva de preferencia seguiría marcando valores altos de preferencia para este rango de aumentos.¹³ A partir de aquí, con el aumento de QTc la curva de preferencia descendería llegando a 0 (menos preferible) a unos 20 msec (figura 2). Si un estudio concluye que el fármaco de interés se asocia con un aumen-

to de 9,2 msec, entonces se estima que el correspondiente valor de preferencia a través de la curva podría ser aproximadamente de 85. Cuando hay acontecimientos como, por ejemplo, el insomnio o la depresión, lo mejor es que no ocurran. Por tanto, se traza una línea recta de 100 a 0 y se asocia la incidencia de pacientes libres del acontecimiento directamente con un valor de 0 a 100; una incidencia del acontecimiento del 5% se asociaría con un valor de preferencia del 95. De

esta manera el valor 100 siempre se considera bueno, tanto si es de riesgo como si es beneficioso. Por lo tanto, los valores siempre tienen el mismo significado facilitando una suma teóricamente fácil. No obstante, la suma tiene que tener en cuenta la importancia relativa de cada acontecimiento, ya que, por ejemplo, el insomnio aislado es probablemente menos grave que la depresión. Así pues, se asignan pesos a cada acontecimiento, y para ello, se precisará la opinión de ex-

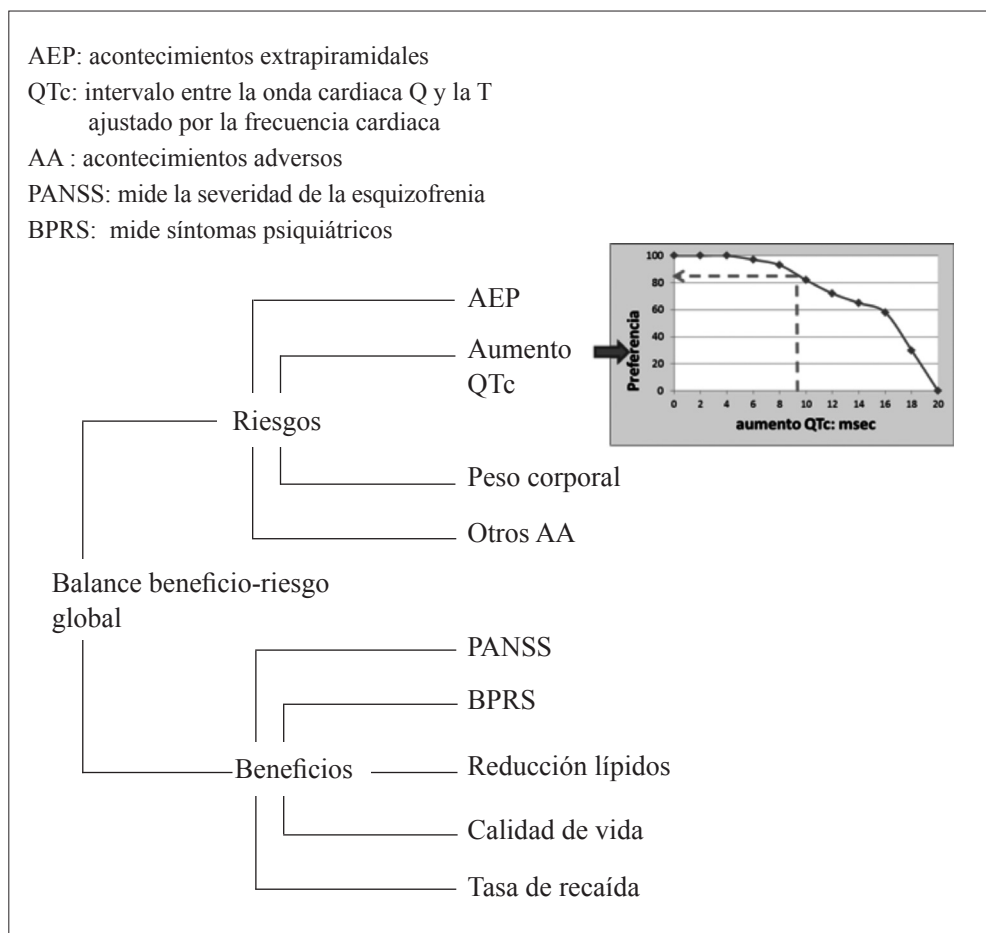


Figura 2. El árbol de decisiones usado para el análisis de decisión de criterios múltiples (MCDA) de un antipsicótico y la curva de preferencia para un acontecimiento

pertos en el área. Esto y la asignación de las curvas de preferencia son los puntos clave y problemáticos de esta aproximación. Una vez acordadas las ponderaciones y asignados los valores de preferencia, se aplica una estandarización de las ponderaciones y después se realiza una suma ponderada de todos los valores de cada acontecimiento. La estandarización se aplica de manera que la suma final para el fármaco queda entre 100 y 0; cuanto más cerca está del 100 mejor es el balance beneficio-riesgo. El próximo paso es la comparación. El método permite cierto grado de análisis de sensibilidad sobre las ponderaciones relativas. Sin embargo, no se contempla cómo puede afectar la comparación a la forma de las curvas de preferencia, las cuales son subjetivas. Tampoco se contempla la variabilidad de los datos procedentes de estudios ni el impacto de la variabilidad de las ponderaciones; el análisis de sensibilidad solo contempla variar una sola ponderación. La duración de la exposición al fármaco tampoco puede considerarse en este marco. No obstante, tanto el hecho de poder incorporar varios acontecimientos simultáneamente, como la importancia relativa de cada uno de ellos y, además, el ser un método relativamente fácil, son los puntos que llevaron a la EMA a recomendar esta aproximación.

4. UNA NUEVA APROXIMACIÓN: LA SIMULACIÓN DE COHORTES DE PACIENTES

Tal vez no haya una aproximación que pueda abarcar todos los tipos de beneficios y riesgos. El MCDA, o una versión modificada, podría ser lo más adecuado

cuando tienen que aplicarse preferencias asociadas a estados de salud. Cuando las variables son dicotómicas (v.gr., evitar un trombo o padecer un infarto agudo de miocardio), o bien se puedan convertir en variables dicotómicas (v.gr., una disminución de dolor de un 25%), métodos como el IRBR pueden resultar muy apropiados, si bien se topa con la limitación de poder incorporar solo dos acontecimientos en el cálculo, uno de beneficio y uno de riesgo. Una faceta interesante del IRBR es la de poner en manos de los expertos la libertad de variar la importancia relativa de los acontecimientos de riesgos y los de beneficios, mientras el analista solo les facilita la información necesaria. Ese no es el caso con los MCDA y otros métodos parecidos, puesto que la importancia de los acontecimientos (preferencias, utilidades) es parte de la estructura del modelo y, por tanto, la validez de las conclusiones depende de la validez de las preferencias o utilidades.

Un método que puede abordar escenarios con varios acontecimientos simultáneamente, incluyendo la muerte, y tiene la capacidad de informar a los expertos sin tener que incorporar preferencias o utilidades a priori es la microsimulación. La microsimulación también tiene en cuenta la duración de la exposición, y asimismo, los periodos en los cuales aparecen los acontecimientos asociados a la exposición al fármaco. El método consiste en crear cohortes de pacientes, los cuales pueden ser reales, pero se simula la aparición de los acontecimientos durante un seguimiento bajo unas suposiciones de exposición a las opciones terapéuticas. Es decir, lo que se simula es el seguimiento para cada

paciente, y es por el hecho de llegar hasta el nivel del paciente por lo que se denomina microsimulación. En adelante trataremos de dar una explicación breve de este método sin usar formulas, pero al lector que esté interesado en profundizar en este tema le recomendamos consultar textos sobre la teoría de colas que es la que proporciona el fundamento de esta aproximación, o bien sobre la Simulación de Acontecimientos Discretos (*Discrete Event Simulation*) que representa el tipo de modelo que se sugiere.^{23,24}

Para realizar la simulación del seguimiento de un conjunto de pacientes, lo primero que se requiere son las características de los pacientes que serían la diana para la evaluación del balance beneficio-riesgo. No nos interesan todas las características de los pacientes, sino solo las que sean determinantes de los acontecimientos de interés. Los pacientes diana pueden encontrarse en bases de datos clínicas automatizadas como las de atención primaria (BIFAP en España, o bien, THIN o CPRD en Reino Unido).²⁵⁻²⁷ También pueden usarse encuestas de salud como el NHANES de los EEUU.²⁸

La segunda pieza de información que hace falta para realizar la simulación es la probabilidad (riesgo) de cada acontecimiento. Los datos de las probabilidades deberían estar suficientemente detallados como para dar riesgos específicos asociados con cada nivel de los determinantes de los acontecimientos. Por ejemplo, si modelizamos la aparición de infarto agudo de miocardio, entonces deberíamos disponer de los riesgos de infarto según los grupos de edad y según la presencia de enfermedad cardiovascular y diabetes. Estas probabilidades pueden

proceder de la población general siempre que la indicación del fármaco objeto de estudio no tenga relación directa con los acontecimientos de interés. Por ejemplo, podemos usar datos de la población general para obtener riesgos de infarto agudo de miocardio —según edad y sexo— si modelizamos el efecto de un fármaco para tratar el glaucoma. Por el contrario, estos riesgos no sirven si estamos modelizando las opciones terapéuticas para la diabetes tipo 2, debido al aumento de riesgo cardiovascular asociado con esta enfermedad.²⁹

Una vez que tengamos un grupo de pacientes que puedan representar los usuarios del fármaco bajo estudio y hayamos ligado la probabilidad de cada acontecimiento, beneficioso o perjudicial, a cada paciente, entonces podremos tratar de estimar como irían apareciendo los acontecimientos a lo largo del seguimiento. Una complicación que merece la pena evitar es el envejecimiento de la cohorte, por lo que es aconsejable no simular un seguimiento más allá de cinco años.

Antes de centrarnos en la microsimulación vamos a comentar un método muy sencillo pero que también proporcionaría el número de acontecimientos que aparecerían en el seguimiento. Tras describirlo presentaremos un ejemplo desarrollado a partir de datos provenientes de la base de datos THIN.

4.1. Una aproximación sencilla: estimación del número esperado de casos

Un teorema básico de las leyes de la probabilidad dice que la suma de las proba-

bilidades da el número de sucesos que pueden esperarse;³⁰ un jugador de dados realista esperaría, al tirar su dado un total de seis veces, que el número tres apareciera solo una vez. De la misma manera, si hay 1.000 pacientes cuyo riesgo de un acontecimiento (probabilidad) es de 0,1 por año, entonces esperaríamos un total de 100 casos a lo largo de un año. Quizás más, quizás menos. Esa variabilidad reflejaría la incertidumbre estadística.

El ejemplo que vamos a usar para describir los métodos de generación de acontecimientos se basa en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. Las opciones terapéuticas de interés son el maleato de timolol y el latanoprost, cuyo objetivo es disminuir la presión intraocular.³¹ El timolol es un betabloqueante de uso tópico, pero, a pesar de esto, ha habido evidencia de absorción sistémica y, por tanto, existe la posibilidad de efectos adversos sistémicos de tipo beta-bloqueante.³² La otra terapia principal, latanoprost, es un análogo de las prostaglandinas. También es de uso tópico pero los estudios de farmacocinética han demostrado que no tiene absorción sistémica.^{33,34} Por lo tanto, de entrada, se puede considerar que el uso de latanoprost no puede asociarse con efectos adversos a órganos alejados del ojo. Este caso es un ejemplo del balance beneficio-riesgo limitado a considerar solo los efectos adversos; en esencia se trata de un ejemplo de los «daños comparativos» que anteriormente hemos mencionado. Así mismo, el ejemplo es más sencillo de lo habitual ya que podemos suponer que el latanoprost no se asocia con efectos adversos graves ajenos al ojo y, por ello, no tiene contra-

indicaciones relevantes.³⁴ El timolol, sin embargo, debido a su absorción sistémica ha sido asociado a un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y a la exacerbación del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.³¹⁻³⁶ Por lo tanto, está contraindicado en pacientes que ya padecen estas enfermedades.³⁴ A pesar de la diferencia en el perfil de seguridad, los dos fármacos siguen siendo opciones de primera línea en Europa. Resulta obvio que el timolol tendrá un mayor número de acontecimientos adversos, pero la pregunta es: ¿cuál es la diferencia neta entre las opciones, y cuál es una diferencia aceptable?

Tal y como se decía antes, en primer lugar necesitamos definir los pacientes. En este caso son los pacientes tratados para el glaucoma. Con este fin, se realizó en la base de datos THIN de Reino Unido un estudio transversal en el cual se identificaron todos los pacientes con un diagnóstico de glaucoma y que recibían tratamiento para disminuir la presión intraocular. La fecha del estudio transversal fue el 1 de julio de 2007, y se estudió a 17.392 pacientes que habían recibido tratamiento en los últimos 60 días. La edad mediana de 77 años, con una alta prevalencia de hipertensión (51%), ya nos indicaba que podríamos esperar un número elevado de acontecimientos como la insuficiencia cardiaca. Las mujeres sumaban un poco más de la mitad (52%). El número de pacientes que ya padecían insuficiencia cardiaca fue del 4%, mientras que había un 13% con asma y un 7% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estas características, además del tabaquismo, son los determinantes de los acontecimientos.

Para el siguiente paso, el de estimar las probabilidades anuales de los acontecimientos en la población general, también se usaron los datos de THIN. Para ello se calcularon las tasas de incidencia a partir de todos los adultos de la base de datos seguidos durante un año desde el 1 de enero de 2006. Estos pacientes proporcionaban un denominador de un total de 1,53 millones de años-persona. Las tasas de incidencia para cada acontecimiento fueron calculadas para cada nivel de los factores determinantes, incluyendo si eran pacientes con antecedentes de los acontecimientos, es decir, si eran casos prevalentes. El hecho de usar una base de datos grande ofrece las siguientes ventajas:

1. Puede proporcionar la granularidad necesaria para asignar una probabilidad a cada nivel de los determinantes; en este ejemplo se necesitó una estimación para cada quinquenio de edad (12 grupos) por sexo, y según la historia de hipertensión y la historia de insuficiencia cardiaca, lo cual proporcionó un total de 96 estratos ($12 \times 2 \times 2$) con su correspondiente probabilidad. Es poco probable que la información disponible en la bibliografía aporte esta granularidad. Pero a pesar de tratarse de una base de datos grande y disponer de un denominador de más de 1,5 millones de años-persona, fue preciso aplicar métodos para suavizar las estimaciones puesto que para algunos grupos se disponía de números reducidos.
2. Se puede tener en cuenta la correlación entre los acontecimientos, lo cual es poco probable encontrar en

la bibliografía. Si tuviéramos como acontecimientos de interés la insuficiencia cardiaca y el infarto agudo de miocardio entonces podríamos esperar que hubiera correlación entre estos dos acontecimientos.

De todas formas, como medida de calidad, es preciso contrastar las estimaciones con las que se aportan en la bibliografía. En este caso las estimaciones sí que se parecían a lo publicado.

Tras obtener la información requerida para generar los acontecimientos en la población de pacientes a los que se les podría administrar tratamiento para el glaucoma, el siguiente paso es asignar la probabilidad de cada suceso a cada miembro de la cohorte de pacientes. Es decir, tenemos 17.392 pacientes reales y cada uno tiene una probabilidad de padecer un episodio agudo de insuficiencia cardiaca y una probabilidad de padecer una exacerbación de asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También se les asigna a los pacientes la probabilidad de morir durante un año, dato que se obtuvo de las estadísticas nacionales. A partir de esta información es posible estimar los sucesos por microsimulación o bien por el método sencillo de números esperados. Al tratarse de probabilidades anuales, solo se tienen que sumar las probabilidades de los pacientes para estimar el número de casos que se esperarían de cada acontecimiento a lo largo de un año. Estas frecuencias serían las que se presentan en situación basal y representan, por tanto, lo que se esperaría en ausencia de un efecto nocivo del fármaco, ya que son producto de los riesgos en la población general. Para estimar lo que

podría pasar bajo la exposición a timolol se aplican unos riesgos relativos hallados en estudios previos. Se supone que la exposición a timolol podría aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca por un factor de 1,20,³⁶ mientras que el riesgo de exacerbación de asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumentaría por un factor de 1,47.^{37,38} También se asume que el riesgo de debutar con asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumentaría por un factor de 1,20.³⁷ Estos riesgos relativos definen los escenarios de exposición. Puesto que no hay absorción sistémica de latanoprost, suponemos unos riesgos relativos de 1,0 (es decir, no hay aumento de riesgo) asociados a la exposición a esta opción terapéutica. Para estimar las frecuencias de acontecimientos en la población de pacientes solo tenemos que multiplicar los riesgos basales de cada paciente por los riesgos relativos que definen exposición y luego sumar. En la tabla 1 se muestra el número de pacientes esperado para una cohorte de 10.000 pacientes con glaucoma sometidos a tratamiento

En términos netos podríamos esperar unos 67 casos de más de asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica al tratar 10.000 pacientes con timolol durante

un año. Asimismo esperaríamos unos 19 casos de más de insuficiencia cardiaca. En estos momentos, el lector puede estar preguntándose si son números de episodios o números de personas afectas y qué pasa con la mortalidad. La respuesta a la primera duda es que es difícil separar estas dos definiciones de acontecimiento. La respuesta a la segunda es que no se ha considerado el posible impacto sobre la mortalidad. No se ha considerado el efecto sobre la mortalidad porque no se dispone de riesgos relativos correspondientes, aunque es totalmente concebible que un aumento de los acontecimientos debiera llevar a un aumento de defunciones debidas directamente al hecho de padecer un acontecimiento grave. Estas se pueden estimar al aplicar la probabilidad de muerte tras sufrir un acontecimiento, y esta probabilidad se conoce como letalidad. Sin embargo, este método supone que un paciente queda expuesto a lo largo de un año, pero en realidad puede morir durante ese año, debido al fármaco o no, y por tanto no puede haber acontecimientos tras la muerte. Todos estos problemas, el que un paciente presente distintos episodios, la consideración de la mortalidad en el modelo y la discontinuación del segui-

Tabla 1: Número de acontecimientos esperados a lo largo de un año para 10.000 pacientes tratados para el glaucoma

	Latanoprost	Timolol	Diferencia
Asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica	145	212	+67
Insuficiencia cardiaca	94	113	+19

miento, pueden resolverse en la microsimulación, que es lo que vamos a tratar a continuación.

4.2. Una aproximación más compleja: simulación del tiempo hasta el acontecimiento

La clave de la microsimulación para resolver los problemas anteriormente citados es generar el tiempo hasta que ocurra el acontecimiento de interés. El tiempo se simula a partir del riesgo del acontecimiento para cada paciente. Para entender el método empezaremos por explicar cómo se simula el tiempo hasta un solo acontecimiento, después pueden añadirse múltiples acontecimientos del mismo, o de diferentes tipos para un

solo paciente, y entonces se agregan los pacientes para así simular la experiencia de una cohorte de pacientes. El acontecimiento de más importancia para el modelo es la muerte ya que determina el fin del seguimiento.

El método de simular un solo acontecimiento se parece al análisis de supervivencia. La curva va del 1 al 0 en el eje vertical con una pendiente inicial más aguda que se va aplanando en el tiempo (eje horizontal), toma su forma según el riesgo del acontecimiento; cuanto más probable más pendiente tiene la curva (ver inserto en figura 3). El momento en el que el paciente va a tener el acontecimiento se puede asumir que se comportaría como un proceso estocástico. Operativamente, por tanto, se

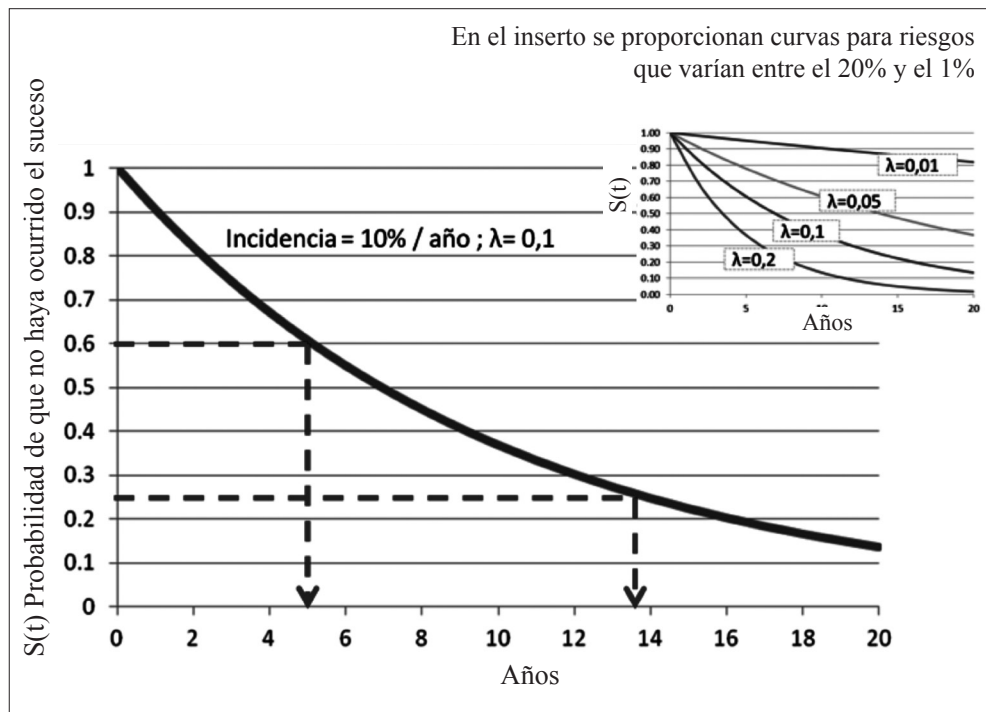


Figura 3: Simulación del tiempo hasta un único acontecimiento cuando el riesgo de sufrir dicho acontecimiento es del 10% por año ($\lambda = 0,1$)

puede generar para cada paciente un número aleatorio entre 0 y 1 que se correspondería con la probabilidad de que no ocurra el acontecimiento (eje vertical). Cada valor de probabilidad en dicho eje vertical se correspondería con un tiempo de espera (eje horizontal). La curva que se obtiene, denominada «curva de decadencia exponencial» se usa en la simulación de colas.²³ Gráficamente, esta manera de generar tiempos hasta que ocurra el acontecimiento, dado un nivel de riesgo, queda reflejada en la figura 3.

Los valores de los números aleatorios para $S(t)$ cerca del 1,0 indican que el acontecimiento ocurre pronto, mientras que valores cerca del 0 corresponden a esperas prolongadas. De hecho, números aleatorios muy pequeños pueden corresponder a acontecimientos que ocurrirían de aquí a 100 años, lo cual es poco realista y por ello se aconseja limitar el plazo de seguimiento, de tal modo que concluiremos que el acontecimiento no ocurre si el tiempo hasta el acontecimiento es superior al seguimiento. Cuando ocurre durante el seguimiento, entonces necesitamos saber cuándo acontece. En general, cuanto mayor es el riesgo, más rápidamente aparecerán los acontecimientos y, en consecuencia, más elevada será la frecuencia observada de acontecimientos en la población durante el seguimiento.

Cuando hay múltiples acontecimientos para un solo paciente se podrían generar los tiempos para cada uno de los acontecimientos. Pero esto, con frecuencia, no es tan sencillo, ya que estos acontecimientos podrían estar relacionados y cambiar el perfil de riesgo del paciente a partir del momento en que acontece uno

de ellos. Por ejemplo, si simulamos un infarto agudo de miocardio en el seguimiento, entonces, a partir del momento en que haya ocurrido, debemos aumentar tanto el riesgo de morir como el riesgo de padecer otro infarto. La forma de solucionarlo en la microsimulación es detener el seguimiento en el primer acontecimiento y actualizar el perfil de riesgo. Una vez actualizado el conjunto de riesgo del paciente, se puede volver a iniciar la simulación de tiempos a partir de este momento, teniendo en cuenta que queda menos tiempo para que termine el seguimiento. Esto se repite hasta que el seguimiento se agota si el paciente no muere antes. Como se ha mencionado previamente, la mortalidad es un acontecimiento primordial para esta aproximación ya que, como es obvio, no puede haber acontecimientos tras la muerte. Para simular la exposición a un fármaco, se aplican los riesgos relativos de cada acontecimiento que se encuentran en la bibliografía al conjunto de riesgos que tiene el paciente. Igual que se hizo al usar el método sencillo descrito en el epígrafe anterior.

Merece la pena mencionar ahora cómo incorporar la incertidumbre que existe tanto para los riesgos en situación basal como para los riesgos relativos que definen los escenarios de exposición a fármacos. Esto es relativamente fácil e involucra un segundo nivel de simulación. En lugar de asignar al paciente el riesgo, se usa una distribución de probabilidades cuyo punto central es el riesgo estimado, y la distribución alrededor de este punto viene definida por el error estándar de la estimación del riesgo. Se escoge un valor aleatorio

sobre esta distribución y es este valor el que queda asignado al paciente. Por lo tanto, al repetir la simulación el riesgo asignado también variará. Los riesgos relativos también son estimaciones y vienen con sus errores estándares y, por tanto, también se puede generar un valor aleatorio alrededor del valor central; como ejemplo el riesgo relativo de exacerbación de la insuficiencia cardíaca es 1,16 y el intervalo de confianza del 95% es de 0,74 a 1,82.³⁶ Entonces multiplicamos el riesgo en situación basal generado según la distribución de probabilidad por el riesgo relativo generado a partir de otra distribución de probabilidades. Si las estimaciones están basadas en números pequeños y, por tanto, existe un grado grande de incertidumbre; esto quedaría reflejado en errores estándares grandes y habrá, por consiguiente, una gran imprecisión o variabilidad en las estimaciones de riesgo.

De este modo se pueden simular varios acontecimientos para un paciente y se puede introducir la incertidumbre inherente en los parámetros. Este proceso se repite para cada uno de los pacientes que integran la cohorte. Después de ejecutar la simulación para la cohorte entera se pueden sumar los acontecimientos que se observan en el seguimiento. Dada la naturaleza de la simulación creada a base de números aleatorios —que se usan tanto para simular tiempos hasta el acontecimiento como para generar los riesgos absolutos y los riesgos relativos—, cada vez que se ejecuta una simulación el número de acontecimientos variará. Por lo tanto, no sería adecuado usar una sola ejecución de la simulación, sino que hay que repetirla

hasta que la distribución de los números de acontecimientos sea estable. El número de repeticiones de la simulación dependerá de la variabilidad de la simulación, pero suele ser de varios miles hasta que la estimación de la varianza no cambie. Es evidente que todos estos cálculos son posibles hoy día gracias a la enorme potencia de los ordenadores (en unas pocas horas se pueden realizar un millar de simulaciones para cada escenario de exposición).

Este método fue aplicado para la cuantificación de los riesgos y beneficios de celecoxib comparado con los AINE tradicionales (naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco).¹⁰ En este caso, la incertidumbre fue incorporada aplicando un análisis de sensibilidad consistente en variar los riesgos relativos en función del valor del error estándar.¹⁰ Los acontecimientos de sangrado gastrointestinal, enfermedad coronaria y mortalidad fueron modelizados para escenarios de exposición en los que se comparaba celecoxib con los tres AINE tradicionales. Ya que celecoxib tiene un menor riesgo de sangrado gastrointestinal comparado con los AINE tradicionales, esto se interpretó como un beneficio. El riesgo fue la probabilidad de enfermedad cardiovascular. La conclusión fue que celecoxib tenía un mejor balance beneficio-riesgo que los AINE tradicionales.

A través del reajuste de los conjuntos de riesgos para cada paciente, es posible modelizar el impacto de la discontinuación del fármaco tras sufrir un acontecimiento adverso. Asimismo, se pueden modelizar periodos de exposición al fármaco y escenarios en los cuales el impacto de la exposición no es uniforme a

lo largo del tiempo. Un ejemplo puede ser modelizar el impacto de los bisfosfonatos sobre la disminución del riesgo de fractura; el efecto no es inmediato, sino que el bisfosfonato tiene un efecto gradual sobre la densidad ósea que a su vez produce una disminución lenta del riesgo de fractura. Así, esta aproximación puede resolver la limitación que presentan otros métodos al no tener en cuenta el impacto que sobre el balance beneficio-riesgo puede tener la duración de la exposición que se mencionó al inicio de este capítulo.

La microsimulación no depende de utilidades o preferencias, pero sería fácil aplicar tales ponderaciones a cambios en el estado de salud tras sufrir un acontecimiento. De hecho, al saber cuándo aparecen los acontecimientos, se pueden asignar las ponderaciones a los periodos que corresponden a los distintos estados de salud. Por último, este método puede aplicarse también para predecir el impacto de las medidas de minimización de riesgos: por ejemplo, conocer el impacto que tendría la inclusión de una contraindicación en el perfil de reacciones adversas en la población de pacientes candidata a recibir el tratamiento.

5. CONCLUSIONES

La aplicación de métodos cuantitativos en las decisiones sobre el balance beneficio-riesgo es un proceso en evolución. De aquí a unos pocos años se pueden esperar importantes cambios en este campo a medida que nuevos modelos sean evaluados, rechazados o aceptados. No obstante, es poco probable que pueda haber una sola

aproximación metodológica que abarque todos los escenarios de riesgo y beneficio. Los promotores de modelos tendrán que afrontar varios retos: 1) la comunicación clara de la incertidumbre inherente a los parámetros estimados; 2) cómo aplicar ponderaciones a los acontecimientos y cómo evaluar la incertidumbre en estas ponderaciones; 3) la validación de los métodos, y 4) cómo conseguir la aceptación entre profesionales de los distintos campos.

En este capítulo hemos abordado el concepto y los componentes de la relación o balance beneficio-riesgo, además de describir algunos métodos para su posible cuantificación, pero un punto clave que hay que destacar es cómo se escoge, y cómo se justifica, el conjunto de acontecimientos que se incluirán en dicha evaluación beneficio-riesgo. La justificación es clave puesto que es posible influir en el balance según el conjunto que uno decida apropiado. No importa la elegancia de los modelos aplicados si el conjunto de acontecimientos está potencialmente equivocado. Por este motivo las aportaciones por parte de expertos en el área terapéutica seguirán siendo imprescindibles. Esta justificación es parte del proceso denominado PROACT-URL por la EMA,⁶ que pretende proporcionar una estructura al proceso al describir una serie de procedimientos a seguir. El modelizar el balance es solo una parte de este proceso.

La cuantificación del balance beneficio-riesgo tiene un solo objetivo: maximizar los beneficios de las opciones terapéuticas al tiempo que se protege a las poblaciones de riesgos innecesarios. Por lo tanto, además de informar

a los responsables de las decisiones, la cuantificación debería tener la misión de optimizar el balance; por ejemplo, se tendría que aplicar en distintas subpoblaciones para identificar en cuál de ellas el balance es más o menos favorable y actuar en consecuencia. Por

ejemplo, tal vez rofecoxib estuviese aún disponible si, una vez identificados sus posibles riesgos, se hubiera limitado su uso a poblaciones de bajo riesgo cardiovascular. Pero esto es ya un contrafactual sobre el que solo cabe especular.

REFERENCIAS

1. Black J. Cómo actúan los medicamentos. En: Laurence DR, Bennett PN (eds). *Farmacología Clínica*. Barcelona: Salvat Editores; 1983.
2. De Abajo FJ, Maciá MA. La contribución de la farmacología clínica a la evaluación de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos. En: Sánchez-García P (ed). *Desarrollo de la Farmacología Clínica en España*. Serie monografías. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Arán Ediciones; 2011, pp. 55-70.
3. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science*. 1974; 185: 1124-31.
4. O'Hagan A, McCabe C, Akehurst R, et al. Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23: 529-36.
5. Strom B. What is pharmacoepidemiology? En: Strom B (ed). *Pharmacoepidemiology*, 4.^a ed. Chichester: Wiley & Sons; 2005, pp. 3-15.
6. Schulman KA, Glick H, Polsky D, Eisenberg D. *Pharmacoeconomics: economic evaluation of pharmaceuticals*. En: Strom B (ed). *Pharmacoepidemiology*, 4.^a ed. Chichester: Wiley & Sons; 2005, pp. 573-601.
7. Spounge J. A guide for Quantitative risk assessment for offshore installations. Aberdeen: CMPT publication, Publication 99/100a; UK, 1999. Disponible en: <http://www2.energyinst-pubs.org.uk/pdfs/670.pdf> Consultado el 3 de junio de 2013.
8. Medicines Healthcare Products Regulatory Authority. Bisphosphonates. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice-A-F/Bisphosphonates/index.htm#112> Consultado el 3 de junio de 2013.
9. Lipscombe L, Gomes T, Levesque LE et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA*. 2007; 298: 2634-43.
10. Varas-Lorenzo A, Maguire A, Castellsague J, et al. Quantitative assessment of the gastrointestinal and cardiovascular risk-benefit of celecoxib compared to individual NSAIDs at the population level. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2007; 16: 366-76.
11. European Medicines Agency. Development and testing of tools and processes for balancing multiple benefits and risks as an aid to informed regulatory decisions about medicinal products. European Medicines Agency, 12 de marzo de 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109477.pdf. Consultado el 3 de junio de 2013.
12. CIOMS. Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals. Report of CIOMS working group IV. Ginebra: CIOMS; 1998.
13. European Medicines Agency. Benefit-risk methodology Project. Work package 2 report: applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment. European Medicines Agency; 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

- Report/2010/10/WC500097750.pdf. Consultado el 3 de junio de 2013.
14. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report. European Medicines Agency, 22 de junio de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129136.pdf Consultado el 3 de junio de 2013.
 15. Last JM (ed). A dictionary of epidemiology, 4.^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2001.
 16. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005; 365: 475-81.
 17. Holden WL, Juhaeri J, Dai W. Benefit-risk analysis: a proposal using quantitative methods. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2003; 2: 611-6.
 18. Marschnera, IC, Embersonc J, Irwigd L, Walter SD. The number needed to treat (NNT) can be adjusted for bias when the outcome is measured with error. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 1244-52.
 19. Stevenson MD, Oakley J, Chilcott JB. Gaussian process modeling in conjunction with individual patient simulation modeling: a case study describing the calculation of cost-effectiveness ratios from the treatment of established osteoporosis. *Med Decis Making*. 2004; 24: 89-100
 20. Lynd LD, O'brien BJ. Advance in risk-benefit evaluation using probabilistic simulation methods: an application to the prophylaxis of deep vein thrombosis. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 795-803.
 21. Spiegelhalter DJ, Best NG. Bayesian approaches to multiple sources of evidence and uncertainty in complex cost-effectiveness modelling. *Statist Med*. 2003; 22: 3687-709.
 22. Department of Communities and Local Government. Multi-criteria analysis: a manual. Londres, enero 2009. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/7612/1132618.pdf. Consultado el 3 de junio de 2013.
 23. Cox DR, Smith WL. Queues: monographs on applied probability and statistics. Londres: Chapman and Hall; 1961.
 24. Banks J, Carson J, Nelson B, Nicol D. Discrete-event system simulation, 4.^a ed. Pearson Prentice Hall; 2005.
 25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. BIFAP – Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria. Disponible en: <http://www.bifap.org>. Consultado el 3 de junio de 2013.
 26. Clinical Practice Research Datalink. Disponible en: <http://www.cprd.com/home/>. Consultado el 3 de junio de 2013
 27. Cegedim. THIN Data Statistics. Disponible en: <http://csdmruk.cegedim.com/our-data/statistics.shtml>. Consultado el 3 de junio de 2013.
 28. Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes>.

- htm. Consultado el 3 de junio de 2013.
29. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229-34.
 30. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 2.^a ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications: 1985.
 31. Alward WLM. Medical management of glaucoma. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1298-307.
 32. Stewart WC, Garrison PM. B-blocker-induced complications and the patient with glaucoma, newer treatment to help reduce systemic adverse events. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 221-6.
 33. Hugues F, Matte JC, Le Jeune C, Salem A. Effects of beta-adrenoceptors blocking eye drops in patients with chronic bronchitis. *Therapie*. 1992; 47: 211-5.
 34. British National Formulary. Disponible en: <http://www.bnf.org/index.htm>. Edición 54, sección 11.6. Consultado el 3 de junio de 2013.
 35. Confalonieri M, Aiolfi S, Patrini G, et al. Severe bronchial spasm crises induced by topical administration of eyedrops with timolol bas, a non-selective beta blocking agent. *Recenti Prog Med*. 1991; 82: 402-4.
 36. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH et al. Topical glaucoma medications and cardiovascular risk in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 55: 76-83.
 37. Huerta C, García-Rodríguez LA, Möller CS, Arellano F. The risk of obstructive airways disease in a glaucoma population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001; 10: 157-63.
 38. Avorn J, Glynn RJ, Gurwitz JH, et al. Adverse pulmonary effects of topical beta blockers used in the treatment of glaucoma. *J Glaucoma*. 1993; 2: 158-65.

Investigación comparativa de la efectividad

Integración de la investigación y la práctica clínica

ANTONIO J. CARCAS SANSUÁN

SUMARIO

1. Introducción	374
2. Limitaciones de la investigación clínica actual para la evaluación de la efectividad	375
3. Principios de la investigación de la efectividad comparada	380
3.1. Identificación de las lagunas en las pruebas científicas que impiden la toma de decisiones	381
3.2. Definición de los objetivos de los estudios de efectividad comparada y selección de las variables de evaluación	381
3.3. Asegurar la representatividad o validez externa	382
3.4. Una investigación centrada en el paciente	383
3.5. Acceso completo y público a los resultados de los estudios de efectividad comparada	384
4. Tipos de estudios de efectividad comparada: hacia una integración con la práctica clínica	384
4.1. El ensayo clínico pragmático o naturalista	385
4.2. El diseño por agregados	385
4.3. Diseños adaptativos	386
4.4. Estudios observacionales comparativos	386
4.5. Ensayos clínicos integrados en la asistencia sanitaria: una propuesta de síntesis	387
5. Quién debe realizar y financiar los estudios de efectividad comparada	388
6. Propuesta para una estrategia de investigación de efectividad comparada ..	391
7. Conclusiones	393
Referencias	394

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La adquisición de pruebas científicas sobre las intervenciones médicas es un proceso continuado y aditivo, fundamental para la toma de decisiones por agencias reguladoras, gestores sanitarios, comités de selección de medicamentos, médicos y pacientes. En este proceso, la investigación de la efectividad juega un papel central al ser fuente de pruebas científicas directas para la aplicación de las intervenciones clínicas.
2. El ensayo clínico con asignación aleatoria proporciona el más alto nivel de evidencia científica y es el diseño requerido por las autoridades reguladoras para la autorización de nuevos fármacos, pero se realizan para demostrar la eficacia y presentan limitaciones importantes para el análisis de la efectividad y la toma de decisiones clínicas.
3. La investigación de la efectividad tiene por objetivo demostrar los beneficios de una intervención en la práctica clínica, debiendo contestar preguntas de alta relevancia clínica y estar centrada en las necesidades sanitarias de la población.
4. La investigación de la efectividad comparada pone el énfasis en conseguir una representatividad adecuada, con especial atención a la selección de las intervenciones a evaluar, la muestra en estudio seleccionada y el ámbito en que se desarrolla la investigación.
5. Para cumplir sus objetivos, debe llevarse a cabo de manera integrada e indisoluble con la propia actividad asistencial, y requiere diseños capaces de aunar lo mejor de los ensayos clínicos (la aleatorización) y de los estudios observacionales (la representatividad).
6. La investigación de la efectividad debe ser científica (con metodología correcta), participativa (reguladores, gestores, médicos y pacientes) y transparente (accesibilidad de la sociedad a todos sus componentes y resultados).
7. Nuestro país debe tomar una decisión firme a favor de la investigación de la efectividad comparada, y establecer una estrategia global y continuada en el tiempo. Para ello deben definirse unas prioridades de investigación, implementarse una infraestructura de tecnologías de información clínica que permita su realización de manera integrada con la práctica clínica con la creación de grupos multidisciplinarios, y ofrecer amplias vías de participación a médicos asistenciales y pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación de la efectividad ha sido definida como la generación y síntesis de las pruebas científicas que comparan beneficios y riesgos de las intervenciones dirigidas a prevenir, diagnosticar, curar, tratar o monitorizar una enfermedad o condición clínica, o para mejorar la asistencia sanitaria en la práctica clínica.^{1,2}

La distinción entre eficacia y efectividad es un paso relevante en la interpretación de los resultados de la investigación clínica y en su aplicabilidad a la atención médica de nuestros pacientes. La eficacia se define como la capacidad que tiene una intervención de producir un efecto clínico determinado en condiciones experimentales, es decir, en ensayos clínicos. La efectividad, por el contrario, refleja el beneficio de dicha intervención en la práctica clínica habitual, y por tanto, el impacto real de una intervención en la salud de los pacientes y de la sociedad en su conjunto. La adquisición de evidencias científicas sobre las intervenciones médicas es un proceso continuado y aditivo que incluye tanto la evaluación de la eficacia y la seguridad, como la evaluación de la efectividad y la eficiencia u obtención de un beneficio clínico al menor coste. Este proceso es fundamental para la toma de decisiones en diferentes ámbitos: agencias reguladoras, agencias de evaluación de tecnologías, comités de selección de medicamentos, médicos y pacientes (figura 1). Dentro de este proceso, la investigación de la efectividad juega un papel central al proporcionar las pruebas científicas directas para la

aplicación de las intervenciones médicas.

La investigación en efectividad comparada trata de contestar a la pregunta: **¿cuál es el beneficio de esta intervención** en condiciones de práctica clínica habitual y en relación a las alternativas disponibles? Una contestación adecuada a esta pregunta ayudará al sistema de salud (o a las compañías de seguros en la medicina privada) a analizar y valorar si debe incorporar y financiar dicha intervención, y en qué medida. Así mismo, permitirá al médico y al paciente saber si los beneficios que proporcionará son superiores al riesgo en las condiciones de su práctica clínica y valorar, en definitiva, si su aplicación es útil para mejorar la salud individual y colectiva.

Desde hace tiempo se ha reconocido la necesidad de una investigación específica de la efectividad, pero ha sido una iniciativa del gobierno de los Estados Unidos la que ha puesto definitivamente la evaluación de la efectividad en el primer plano de la política y la investigación sanitarias.^{1,3} Así, la Ley de Reversión y Recuperación Americana de 2009 estableció una inversión directa de 1.100 millones de dólares con el fin de apoyar la investigación de la efectividad, considerando que debe constituir una pieza fundamental en la toma de decisiones terapéuticas y de política sanitaria.

En este capítulo voy a exponer una serie de reflexiones sobre las limitaciones de la investigación actual para evaluar la efectividad, la necesidad de una investigación específica en la efectividad comparada, qué características

deben tener los estudios para su evaluación y de quién es la responsabilidad de impulsarlos y llevarlos a cabo. Antes, sin embargo, debo hacer dos precisiones previas. La primera es que, aun siendo consciente de la importancia que la evaluación de la efectividad tiene para el análisis de la eficiencia y la evaluación de las nuevas tecnologías, me centraré únicamente en la investigación de la efectividad, imprescindible para su correcta evaluación. La segunda precisión es que, como farmacólogo clínico, mis reflexiones están condicionadas por la disciplina que desarrollo, aunque espero que sean válidas para otro tipo de intervenciones y espero que el lector sepa ponerlas en el contexto de su propio campo de conocimiento.

2. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA ACTUAL PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

No cabe duda de que el análisis de la efectividad es considerado en la toma de decisiones reguladoras, de financiación y de uso clínico de las nuevas intervenciones, y muy especialmente de los fármacos. Las agencias reguladoras de medicamentos y numerosos organismos de evaluación (agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, comités terapéuticos, sociedades científicas) emiten autorizaciones, recomendaciones y guías de práctica clínica que pretenden extraer conclusiones sobre beneficios y riesgos en las intervenciones médicas y su aplicación en la práctica clínica. Sin embar-

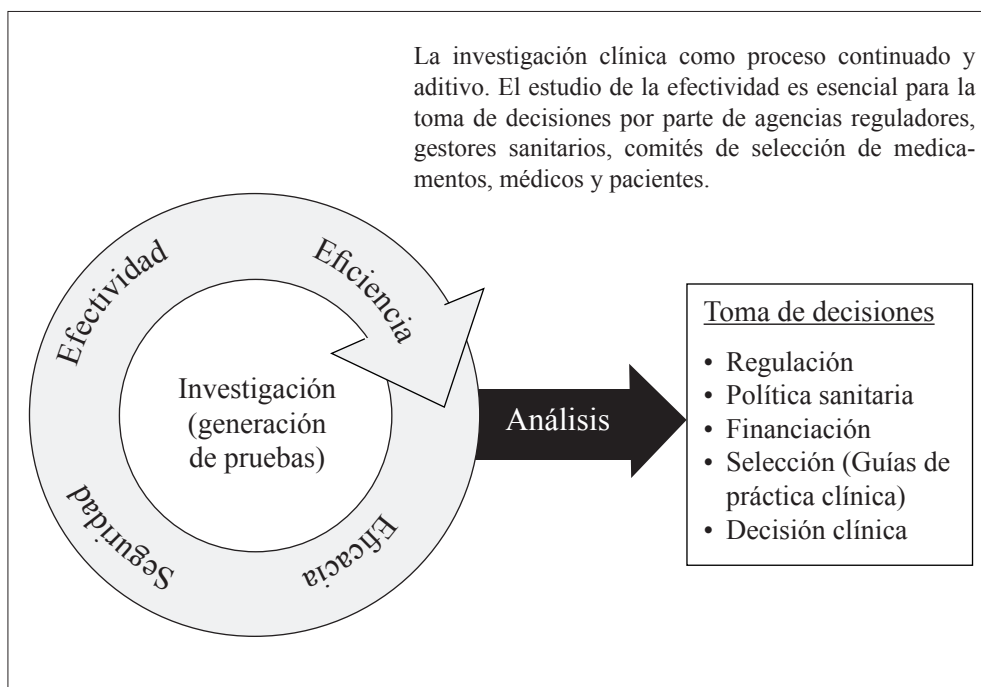


Figura 1. El proceso de la investigación, el análisis de las pruebas científicas y la toma de decisiones

go, este análisis de la efectividad se realiza fundamentalmente basándose en datos de eficacia que se obtienen de ensayos clínicos controlados realizados antes de la autorización sanitaria y comercialización⁴ (tabla 1). Este análisis de la efectividad precisa de una extrapolación, es decir, de una estimación más o menos subjetiva de si los beneficios en eficacia tendrán continuidad cuando se utilice el fármaco en la práctica asistencial normal. Es evidente que el grado de información y las pruebas científicas que se tendrán para este análisis de la efectividad pueden ser muy variados y en ocasiones suficientes para una estimación adecuada. En otros muchos casos, sin embargo, esta información es insuficiente o prácticamente inexistente (métodos quirúrgicos, intervenciones dietéticas, educativas, de rehabilitación y un largo etcétera).

El ensayo clínico con asignación aleatoria tradicional se considera la herramienta metodológica capaz de proporcionar el más alto nivel de evidencia,⁵ es el diseño requerido por las autoridades reguladoras para la autorización de nuevos fármacos, y el generalmente aceptado por la comunidad médica para las intervenciones terapéuticas (y de otros tipos). Sin embargo, los ensayos clínicos actuales de este tipo se realizan para demostrar la eficacia de las intervenciones y presentan limitaciones importantes para el análisis de la efectividad y la toma de decisiones clínicas. En mi opinión, y sin ánimo de ser exhaustivo, estos ensayos presentan dos características fundamentales que limitan de manera importante su utilidad para el análisis de la efectividad:

Tabla 1. Características comparativas de los ensayos clínicos con asignación aleatoria explicativos y pragmáticos

	<i>Ensayo clínico explicativo</i>	<i>Ensayo clínico pragmático</i>
Objetivo	Eficacia: obtener conocimiento sobre un determinado tratamiento	Efectividad: evaluar los beneficios de la aplicación clínica de un tratamiento
Fase de desarrollo clínico	I a III	Poscomercialización
Validez (predominio)	Interna	Externa
Reclutamiento	Generalmente por investigadores <i>profesionales</i> , referidos o no por su médico habitual.	Por el mismo médico que visita habitualmente al paciente con la patología de interés
Criterios de selección	Generalmente estrictos para evitar factores que afecten al resultado	Lo más amplios posibles. Muestra de iguales características a la población a quien va dirigida la intervención

	<i>Ensayo clínico explicativo</i>	<i>Ensayo clínico pragmático</i>
Contexto	Experimental	Los equipos asistenciales (médicos, enfermeras), las instituciones (centros de salud, hospitales), y comunidades o localidades (rural, urbana) deben ser las existentes en la práctica médica habitual de la situación clínica de interés
Aleatorización	Obligatoria Aleatorización por participante	Siempre que sea posible Aleatorización por conglomerados (especialmente en atención primaria) Hay diseños que no la requieren
Enmascaramiento	Generalmente obligatorio	Solo si es posible Utilización de enmascaramientos alternativos (uso evaluador independiente o recogida de datos enmascarada, análisis estadístico enmascarado, etc.).
Intervención	Generalmente se estudia una intervención única Restricciones para otras intervenciones Medidas para asegurar el cumplimiento	Puede ser una intervención única, pero en el contexto de otras intervenciones habituales (dieta, estilo de vida, otros fármacos, etc), generalmente existen cointervenciones Posibilidad de «entrecruzamiento» no reglado de intervenciones No medidas específicas para mejorar el cumplimiento
Control	Generalmente placebo	Práctica clínica habitual
Tamaño muestral	Variable, pero en general bajo-medio (cientos)	Alto (miles)
Variables de evaluación	Generalmente únicas o combinadas Pueden ser tanto variables intermedias como «fuertes»	Aquellas relevantes para la toma de decisiones de selección o de atención médica Pueden ser únicas, siempre de alta relevancia clínica Con frecuencia serán necesarias variables multidimensionales
Análisis estadístico	Puede ser «por protocolo» o por intención de tratar	Siempre por intención de tratar Ajuste por covariables Identificación de subgrupos

1) La orientación con que se realizan los ensayos clínicos es eminentemente explicativa. Debemos a Schawtz, Flammant y Lellouch, en su obra seminal *Ensayos clínicos*,⁶ la distinción fundamental entre ensayos clínicos explicativos y pragmáticos. Los estudios realizados con una orientación explicativa evalúan fundamentalmente la eficacia, ya que van dirigidos a maximizar la oportunidad de que un tratamiento experimental demuestre su efecto beneficioso (su relación causal). Este diseño explicativo tiene la ventaja nada desdeñable de poseer una gran validez interna y sus resultados son por ello considerados «robustos». Por el contrario, los ensayos con asig-

nación aleatoria pragmáticos tienen por objetivo evaluar el efecto de una intervención en las condiciones que tienen lugar en la práctica clínica y, por tanto, son capaces de dotar a sus resultados de una representatividad o validez externa adecuada. Así pues, **solo si tenemos** estudios con una orientación claramente pragmática tendremos pruebas científicas adecuadas sobre la aplicabilidad de las intervenciones en la práctica clínica y, por tanto, útiles para la toma de decisiones.⁷⁻¹⁰ La tabla 2 muestra las características de este tipo de estudios, sobre los que volveremos posteriormente.

2) Los ensayos clínicos están realizados desde una «perspectiva regulado-

Tabla 2. La evaluación de la efectividad en varias agencias reguladoras y de evaluación de nuevas tecnologías (modificado de Cohen)⁴

<i>Institución/ Organismo</i>	<i>Misión</i>	<i>Tipos de investigación</i>	<i>Función</i>	<i>Tipo de análisis preferido</i>
PCORI & AHRQ (EEUU)	Patrocinar y realizar investigación de efectividad de intervenciones médicas	Revisiones sistemáticas, investigación primaria, estudios observacionales (no requisitos específicos)	Informativo	Ninguno; por ley los análisis no incluyen coste-efectividad
NICE (Inglaterra y Gales)	Ofrecer orientación sobre la efectividad y coste-efectividad de tecnologías nuevas o existentes.	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis, estudios observacionales, opinión de expertos.	Financiación Guías de práctica clínica	Análisis de coste-efectividad
IQWiG (Alemania)	Evaluar la viabilidad y el valor de los servicios sanitarios y difundir sus resultados a los proveedores de cuidado de la salud, pacientes y público en general	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis, análisis de estudios clínicos y económicos	Financiación Guías de práctica clínica	Análisis de coste-efectividad

<i>Institución/ Organismo</i>	<i>Misión</i>	<i>Tipos de investigación</i>	<i>Función</i>	<i>Tipo de análisis preferido</i>
HAS (Francia)	Información para la toma de decisiones	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Datos procedentes del <i>dosier</i> de los fabricantes	Financiación y precio Información para la prescripción	Efectividad clínica e impacto económico
PBAC (Australia)	Calidad, seguridad, eficacia y costo-efectividad de los nuevos medicamentos y dispositivos	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Datos procedentes del <i>dosier</i> de los fabricantes	Financiación y precio	Análisis de coste-efectividad
CVZ (Holanda)	Desarrollar condiciones y requisitos para un sistema de seguro de salud	Se prefieren ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Datos procedentes del <i>dosier</i> de los fabricantes	Financiación y precio	Análisis de coste-efectividad e impacto económico
AUnETS (España)	Ayuda a la toma de decisiones en salud	Ensayos clínicos controlados y meta-análisis. Adaptación al contexto sanitario	Informativo, gestores, médicos y pacientes	Análisis de coste-efectividad

ra». Por razones complejas de abordar en este momento, el requisito fundamental establecido por las agencias reguladoras para la autorización de nuevos fármacos es, salvo excepciones, el de demostrar eficacia (y seguridad en segundo término), generalmente solo frente a placebo. El objetivo del desarrollo de los medicamentos es conseguir su comercialización, lo que supone que todo el desarrollo está dirigido a maximizar la demostración de eficacia del nuevo fármaco, pudiendo dejar de lado la obtención de cualquier prueba científica de efectividad. Esto permite la comercialización de fármacos en las condiciones de uso en las que

han sido desarrollados, y no en las condiciones en las que serán utilizados en la práctica clínica. Además, tampoco es siempre necesario demostrar superioridad frente a las alternativas ya existentes en el mercado, lo que habitualmente impide tener pruebas científicas directas de los beneficios y riesgos entre alternativas disponibles.

Por otro lado, el desarrollo de los fármacos y los ensayos clínicos los llevan a cabo prácticamente en exclusiva las compañías farmacéuticas. En este sentido, hay pruebas empíricas abundantes de que los ensayos clínicos promovidos por compañías privadas tienden a so-

brestimar el efecto beneficioso de sus fármacos.^{11,12} Esto no tiene por qué estar relacionado con el fraude, simplemente constituye lo que podemos denominar «sesgo del promotor», difícil de evitar si consideramos lo anteriormente dicho. En definitiva, puesto que el desarrollo de fármacos obedece a esta «perspectiva reguladora», es útil para este tipo de toma de decisiones, pero tiene importantes limitaciones para la toma de decisiones sobre su aplicación clínica.

Además, el hecho de que la regulación, selección y utilización de nuevos fármacos se realice basándose en datos de eficacia tiene otros inconvenientes. Por un lado, la falta de estudios con un control positivo favorece el desarrollo y entrada en la práctica clínica de fármacos de características muy similares, cuando no son directamente fármacos *me too*. Por otro lado, la falta de representatividad de los estudios de eficacia obliga a establecer indicaciones de uso restrictivas, acordes con las condiciones en que se realizaron los ensayos clínicos precomercialización. Esta búsqueda de *nichos de indicaciones* lleva con frecuencia a fragmentaciones de las indicaciones, lo que tiene como consecuencia su dudosa identificación clínica, su escasa relevancia práctica y/o la complejidad de la selección y uso de los fármacos.

También, desde el punto de vista de la eficiencia de la investigación clínico-terapéutica, la falta de ensayos clínicos de efectividad es un problema grave. La adquisición de las pruebas científicas sobre la bondad de las diferentes intervenciones sanitarias (medicamentos, dispositivos, técnicas diagnósticas) es con frecuencia un proceso largo, complejo,

costoso y que requiere la participación de numerosos pacientes. Si, a pesar de todo este largo proceso, persiste la incertidumbre sobre los beneficios reales de la aplicación de una intervención, resulta clara la necesidad de remediar esta situación. Para abundar en esta necesidad se añaden otros factores: el incremento exponencial de las alternativas para tratar la misma enfermedad, lo que incrementa la complejidad y dificultad de la toma de decisiones clínicas (y de financiación), y el hecho de que la ganancia en eficacia de los nuevos fármacos es cada vez menor respecto a los ya existentes, mientras que su precio es generalmente muy superior.

3. PRINCIPIOS DE LA INVESTIGACIÓN DE LA EFECTIVIDAD COMPARADA

La necesidad de que existan pruebas científicamente sólidas que permitan tomar decisiones médicas apropiadas ha sido propugnada con énfasis en numerosas ocasiones desde que a mediados del siglo XX se sentaron las bases del ensayo clínico.^{13,14} La investigación de la efectividad comparada (IEC) es primordial para la toma de decisiones, ya que proporcionará las pruebas científicas más relevantes para el análisis de la efectividad y para el posterior análisis de la eficiencia y, por tanto, para su implantación en la práctica clínica.

Los principios generales que rigen la IEC son comunes a los de cualquier otra investigación clínica. Sin embargo, el diseño y realización de los estudios de efectividad comparada presenta algunos aspectos distintivos y de gran importancia para que los resultados obtenidos sean adecuados.

3.1. Identificación de las lagunas en las pruebas científicas que impiden la toma de decisiones

El primer paso en la IEC es identificar las lagunas existentes en las pruebas científicas disponibles para aquellos tratamientos que están en el mercado o han sido introducidos recientemente. Esta identificación puede provenir de revisiones sistemáticas, reuniones de consenso o percepción de déficits por parte de médicos y pacientes. Este primer paso es esencial¹⁵ ya que facilitará el establecimiento de las prioridades en la IEC, asegurará **que se realiza la pregunta correcta** (y que no está ya contestada en la literatura), que el estudio será adecuado desde el punto de vista ético, y que no se malgastarán dinero y recursos en la realización del estudio. Un estudio de efectividad comparada solo debe iniciarse si se tiene una alta seguridad de que sus resultados, positivos o negativos, van a tener un impacto directo en la práctica clínica diaria.

3.2. Definición de los objetivos de los estudios de efectividad comparada y selección de las variables de evaluación

El objetivo concreto de cada estudio de efectividad comparada (EEC) vendrá dado por el análisis mencionado en el paso anterior. Una definición clara del mismo permitirá plantear la pregunta o preguntas a las que contestar en la investigación, que deberán ser del máximo interés desde el punto de vista clínico y/o sanitario. A su vez esta pregunta o preguntas deben reflejarse adecuada-

mente en las variables de evaluación. Las variables de evaluación tradicionales, como mortalidad o aparición de eventos clínicos, serán apropiadas en determinados casos de evaluación de la efectividad. Otras variables, como los años de vida activa, tiempo hasta la dependencia o calidad de vida relacionada con la enfermedad, pueden ser con frecuencia más apropiadas.¹⁶ Un aspecto importante es que estas variables de evaluación deben ser identificadas y establecidas por médicos que forman parte del sistema asistencial (aquellos que la aplican habitualmente), y deben tomar siempre en consideración las opiniones y preferencias de los pacientes. Existe cierta controversia sobre si las variables de evaluación en los EEC deben ser únicas o múltiples. Aunque clásicamente se prefiere una variable única de alta relevancia clínica (muerte, curación, prevención de un evento, etc.), es importante tener en cuenta que muchas enfermedades e intervenciones presentan múltiples facetas, imposibles de reunir en una sola variable; pensemos en fármacos o intervenciones para enfermedades psiquiátricas, rehabilitación o numerosas enfermedades crónicas. Aunque el intento de unificar cantidad y calidad de vida (QALYs) se menciona muy a menudo en la literatura, y se utiliza en estudios de coste-efectividad e incluso en la toma de decisiones sobre financiación o recomendaciones de uso,^{17,18} en realidad, su plasmación en la realidad clínica es difícil y problemática. Mucho más lo es cuantificar las diferentes percepciones de lo que significa calidad de vida en diferentes países, culturas, clases sociales, etc. Esta es la

razón por la cual se aboga con frecuencia por medir diferentes variables o dimensiones de interés para la toma de decisiones clínicas o de gestión sanitaria.^{19,20} De esa manera, la interpretación del resultado en cada una de las variables permitirá una mejor aplicación de las intervenciones a cada realidad social y asistencial. Obviamente, esto puede ser menos apreciado por reguladores, gestores o epidemiólogos, ya que dificulta la toma de decisiones de todo o nada (como financiar o no un nuevo fármaco, incluirlo en una guía o protocolo, etc.), pero es mucho más aceptable para médicos asistenciales y pacientes, ya que permite individualizar mucho más las decisiones.

3.3. Asegurar la representatividad o validez externa

Si la característica fundamental de los EEC debe ser su validez externa, es decir, su «representatividad» de la situación clínica asistencial, cuidar este aspecto es primordial en el diseño y realización de dichos estudios. Los aspectos más relevantes que hay que considerar son: la definición de las intervenciones en comparación, y la selección de la muestra a incluir en el estudio y el ámbito asistencial en que se llevará a cabo la intervención.

3.3.1. Selección y definición de las intervenciones

En los ensayos clínicos con asignación aleatoria de eficacia la intervención evaluada es habitualmente un único tratamiento o combinaciones prefijadas frente a un único comparador, con frecuencia

placebo. Por el contrario, en los EEC las intervenciones en comparación pueden ser varias y el control preferente será la práctica clínica habitual. Además, los EEC van a evaluar con frecuencia intervenciones complejas o en combinación (fármacos, cambios dietéticos y en los estilos de vida, medidas rehabilitadoras, etc.), según sea relevante para la toma de decisiones. En este sentido es importante, de cara a la generalización de los resultados, no restringir las intervenciones asociadas o paralelas al tratamiento en evaluación, así como dejar al médico un margen de libertad de adaptación de las intervenciones a la situación clínica del paciente, de manera similar al que tendría en la práctica clínica. Puesto que el resultado de cualquier intervención va a estar influido por quién proporciona esta intervención y el medio asistencial en que se da, es imprescindible que estos factores no se modifiquen respecto a la práctica habitual. Debemos tener en cuenta también que la duración de la intervención debe ser adecuada a la intervención y la patología en estudio, con el fin de poder observar cambios clínicamente relevantes en las variables previamente definidas.

3.3.2. Selección de la muestra

Es ya bien conocido que los ensayos clínicos con asignación aleatoria de eficacia reclutan muestras muy seleccionadas, no representativas de la población atendida habitualmente.^{21,22} Los EEC deben incluir una muestra lo más amplia posible, no seleccionada artificialmente, de manera que incluyan los pacientes atendidos normalmente en el ámbito asistencial en que se pretende

que se utilice el fármaco; solo deben diferenciarse (a efectos de inclusión o de formación de subgrupos) aquellos pacientes que son claramente distinguibles de manera *clínica*.

3.3.3. Definición clara del medio asistencial

Durante el diseño de los estudios de efectividad, la definición y selección del medio asistencial en el que va a desarrollarse el estudio es un aspecto que suele descuidarse y en el que se debe poner la máxima atención. Se entiende por medio asistencial el tipo de médico que atiende a los pacientes, si la asistencia tiene lugar en un centro de salud o un hospital, e incluso debe tenerse en cuenta el sistema de salud en que se realiza (privada, sistema público de salud, mixto, etc.). Así, la utilidad de un EEC va a depender en gran medida de la semejanza entre el contexto en que se lleva a cabo y en el que se utilizan las intervenciones en comparación. Yendo un paso más allá, lo deseable sería que la investigación de la efectividad se realizase de manera integrada e indisoluble con la propia actividad asistencial, tal y como se ha propuesto en diferentes iniciativas que después se detallarán.²³

Las dificultades para compatibilizar validez interna (ausencia de sesgos) y externa (representatividad) son bien conocidas²⁴ y, en general, ambos parámetros tienen una relación inversa: a mayor validez externa, la validez interna del ensayo clínico disminuye. Es, por tanto, responsabilidad de quien diseña el estudio sopesar con mucho cuidado esta relación y llegar al punto de equilibrio ideal en cada situación. Sin embargo, ante la

duda, parece obvio que en los EEC la balanza debe inclinarse por la validez externa, ya que no tiene sentido llevar a cabo un EEC si no tenemos la seguridad de que podemos extrapolar los resultados a la práctica clínica y de que esto tendrá poca discusión en la comunidad médica. Además, si la investigación previa ha sido la adecuada, la *eficacia* de las alternativas en estudio y la hipótesis de causalidad (entre intervención y efecto terapéutico) ya está probada; por tanto, ya sabemos que la intervención, administrada de una determinada manera, a un determinado tipo de pacientes, con un cumplimiento adecuado, con un tipo de seguimiento clínico y con/sin intervenciones asociadas bien definidas, produce un determinado beneficio. El estudio de efectividad debe avanzar en el proceso de generación de pruebas científicas, evitando la repetición innecesaria de estudios. Para finalizar, los riesgos de llevar adelante un estudio de baja validez interna pueden ser aceptablemente controlados en esta etapa con un diseño y un análisis adecuados.

3.4. Una investigación centrada en el paciente

El objetivo de la investigación en efectividad no es solo comparar diferentes intervenciones médicas y servir para que los gestores sanitarios tomen las decisiones que les correspondan. Sobre todo, la IEC debe tomar en consideración los intereses de los pacientes y servir para la toma de decisiones terapéuticas individuales que les afectan con el fin de mejorar su salud y bienestar.^{25,26} Esto significa que la IEC

debe tener en cuenta sus opiniones y preferencias sobre cuáles son las medidas de salud que consideran de valor, y que deben participar en establecer las prioridades de la investigación e involucrarse en la misma (véase capítulo 12). La IEC será capaz entonces de proporcionar a los pacientes una información más valiosa y comprensible, y por tanto mejorará su autonomía en la selección de las opciones terapéuticas y de todo tipo que les afecten. Otra cara de este aspecto lo constituye el avance de la denominada medicina personalizada. En este caso, la investigación va más dirigida a la evaluación de la respuesta individual que a la evaluación de los beneficios y riesgos en la población. Sin ninguna duda, el progreso en los conocimientos y técnicas que permiten avanzar en la medicina personalizada supondrá un reto para la evaluación de las intervenciones médicas y la necesidad de desarrollar metodologías alternativas a las actualmente utilizadas, incluso quizás un cambio en el paradigma de la investigación clínica y, especialmente, de la efectividad.²⁷

3.5. Acceso completo y público a los resultados de los estudios de efectividad comparada

La necesidad de que todos los resultados de la investigación clínica sean publicados, o al menos accesibles, lleva reflejándose en la literatura desde hace al menos 30 años, cuando se comenzó a generalizar la realización de meta-análisis. Esto tenía como fin evitar el sesgo de publicación, que puede comprometer de manera importante las conclusiones

de cualquier revisión sistemática.^{28,29} Como consecuencia de ello se implantaron los registros de ensayos clínicos,³⁰ y las revistas científicas más influyentes decidieron solicitar el registro previo de todo ensayo clínico que se pretendiera publicar.³¹ Más recientemente, a raíz del debate sobre la posible ocultación de información por parte de algunas compañías farmacéuticas, se generalizaron los repositorios de resultados de ensayos clínicos^{32,33} (véase capítulo 3). Existen razones científicas y éticas para justificar la necesidad de que los resultados de la investigación clínica sean públicos. Con esto me refiero no solo a que sean publicados en revistas científicas u otros medios fácilmente accesibles hoy en día a través de Internet, sino también a que estén disponibles los datos crudos para su evaluación y escrutinio por parte de investigadores independientes de los que han llevado a cabo la investigación^{34,35} (véase capítulo 20.2). Estos argumentos son más ciertos cuanto más relevante es la investigación para la aplicabilidad de la intervención y muy ciertamente para los estudios de efectividad.

4. TIPOS DE ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD COMPARADA: HACIA UNA INTEGRACIÓN CON LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dentro de los diseños disponibles para la evaluación de la efectividad se pueden distinguir los estudios experimentales (ensayos clínicos pragmáticos y ensayos clínicos por agregados o en conglomerados) y los estudios observacionales. Los ensayos clínicos con asignación aleatoria son menos susceptibles a los sesgos y permiten obtener una respuesta más ro-

busta a la pregunta planteada, pero presentan importantes desventajas en términos de coste, duración y modificación de la práctica clínica. Los estudios observacionales, por su parte, presentan la ventaja de la mayor facilidad de realización y de integración en la práctica clínica, pero son más sensibles a los sesgos y factores de confusión. Cada tipo de estudio presenta ventajas e inconvenientes y, por tanto, el diseño de un EEC puede diferir de manera importante dependiendo de la pregunta planteada y la situación clínica concreta. En cualquier caso, conciliar validez interna y representatividad es un reto importante y que requiere el desarrollo e implantación de nuevos diseños y modelos de investigación clínica.³⁶

4.1. *El ensayo clínico pragmático o naturalista*

Dentro de los ensayos clínicos con asignación aleatoria aquellos realizados con una orientación pragmática o naturalista constituyen el paradigma clásico en la evaluación de la efectividad,⁷⁻¹⁰ y sin duda, forman el fundamento metodológico más sólido para la IEC. Diversos autores han intentado resaltar aquellos aspectos que deben tenerse más en cuenta en el diseño de los ensayos clínicos con asignación aleatoria pragmáticos, cuyas características ya han sido mencionadas y se reflejan en la tabla 1. Para más detalles sobre este tipo de estudios se remite al lector a la declaración CONSORT³⁷ sobre las características clave que deben describirse en el diseño de este tipo de ensayos clínicos con asignación aleatoria. Como ayuda adicional, Thorpe *et al.* han desarrollado la herramienta PRECIST³⁸ que

define 10 dimensiones relevantes en el diseño de un ensayo clínico y dentro de cada una de estas dimensiones se identifican los criterios que permiten determinar cuán pragmático es un ensayo clínico.

4.2. *El diseño por agregados*

El diseño por agregados o conglomerados (*cluster design*), es el más clásico de los diseños con asignación aleatoria de base poblacional y pretende resolver los problemas de contaminación y de aplicación de una intervención sanitaria a una población que plantean los diseños de base individual.³⁹ Un ejemplo clásico sería la evaluación de la fluoración del agua de abastecimiento ciudadano para evitar la caries dental en la población. En este caso, la intervención no puede administrarse individualmente, por lo que se diseña un estudio en el cual un número apropiado de núcleos de población son seleccionados aleatoriamente para fluorar el agua de bebida suministrada («el agua del grifo») o para no fluorarla. En otro ejemplo clásico se plantea una estrategia educativa para médicos de atención primaria sobre el tratamiento de una enfermedad con el objetivo de mejorar su tratamiento. En este caso, el diseño tradicional plantearía la aleatorización de los médicos que ejercen en diversos centros de salud para recibir o no la intervención educativa. Sin embargo, en este caso, la intervención educativa aplicada a un médico de un centro de salud *contaminaría* a los médicos de su mismo centro que han sido que han sido asignados de forma aleatoria a no intervención. Para evitarlo, el diseño por agregados permite asignar de forma aleatoria centros de salud, de

manera que unos recibirán la intervención educativa y otros no. De esta manera, la unidad experimental es el centro de salud, no el médico (el individuo). El diseño por agregados presenta problemas relacionados con el consentimiento informado, la aleatorización, el tamaño muestral y el análisis estadístico (véase capítulo 8). También la interpretación de los resultados es problemática, ya que pueden aplicarse (o no) a los agregados, a los individuos que los componen, o a ambos. Los ensayos por agregados son una opción que se debe tener en cuenta en la evaluación de intervenciones de base poblacional, como pueden ser las intervenciones educativas aplicadas a médicos o pacientes, la implantación de protocolos y guías de práctica clínica o las campañas de vacunación.

4.3. Diseños adaptativos

Los diseños adaptativos se han introducido recientemente en el desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente en el campo de la oncología. En términos muy generales, el diseño adaptativo utiliza análisis intermedios o continuos de los datos que permiten modificar el ensayo en marcha en aspectos tales como el tamaño muestral, la asignación de los tratamientos, la dosis en estudio, el establecimiento de marcadores de la enfermedad u otros aspectos.⁴⁰ De forma similar, las técnicas bayesianas están ganando un importante lugar en el diseño y análisis de los ensayos clínicos al permitir una evaluación continua de los resultados y el reajuste de las intervenciones.⁴¹ La aplicación de este tipo de estrategias sería de gran utilidad en los EEC, dado que la versatilidad que

confieren al ensayo le permiten acercarse a la práctica clínica habitual. Así, permitirían recalcular el tamaño de la muestra, realizar cambios en las variables de evaluación, enriquecer la muestra con determinado tipo de pacientes (o descartar aquellos en los que la evolución es peor), así como incorporar intervenciones o retirar las que se muestran ineficaces (véase capítulo 9).

4.4. Estudios observacionales comparativos

Este tipo de estudios presenta una mayor probabilidad de sesgos y, por tanto, una validez interna mucho menor que el ensayo clínico con asignación aleatoria. Su mayor ventaja en la evaluación de la efectividad es que pueden realizarse fácilmente de manera concurrente e integrada con la práctica clínica habitual, sin alterar las condiciones en las que se llevan a cabo.⁴² Otras ventajas incluyen: a) es factible reclutar a un mayor número de pacientes (idealmente, una gran parte de los pacientes de interés); b) se pueden evaluar subgrupos de interés; c) el seguimiento puede ser mucho más prolongado y, por tanto, representativo de la evolución de la enfermedad y de los posibles efectos adversos de la intervención; d) facilita la evaluación de varias intervenciones a la vez, la incorporación de nuevas y el abandono de aquellas poco efectivas; e) pueden utilizarse para su realización recursos clínicos ya existentes como bases de datos o registros, y f) su realización requiere menos recursos, tanto económicos como de personal. En general, se considera que deben cumplirse al menos dos condiciones para abordar

un estudio observacional en la evaluación de la efectividad. En primer lugar, las características de los grupos que se comparan deben tener un grado razonable de solapamiento, de manera que en el análisis de los resultados pueda controlarse para factores diferentes de las intervenciones estudiadas. En segundo lugar, las diferencias esperables entre los tratamientos deben ser grandes, ya que los estudios observacionales son menos fiables cuando los tratamientos tienen beneficios modestos.⁴³ Recientemente, la Agencia para la Investigación en el Cuidado de la Salud y la Calidad de los EEUU ha editado una recomendable guía para la realización de este tipo de estudios.⁴⁴ Sin embargo, especialmente para la evaluación de intervenciones terapéuticas, son generalmente considerados insuficientes por las comunidades científica y médica.

4.5. *Ensayos clínicos integrados en la asistencia sanitaria: una propuesta de síntesis*

Si la investigación de la efectividad pretende demostrar los beneficios de una intervención en la práctica clínica, parece incuestionable la ventaja conceptual, y yo diría que la necesidad, de que los estudios se lleven a cabo de manera integrada e indisoluble con la propia actividad asistencial. Para ello, es necesario solventar el reto de combinar la obtención de conclusiones robustas y científicamente válidas con la necesidad de comparar múltiples intervenciones, identificar las mejores alternativas terapéuticas y los subgrupos de pacientes más beneficiados y, en definitiva, conseguir la adaptación de los diseños a las situacio-

nes cambiantes que acontecen en la práctica clínica. Hay en la literatura diversas propuestas que pretenden fundir las características metodológicas y operativas de los ensayos clínicos tradicionales y de los estudios observacionales: la aleatorización, con el objetivo de controlar los sesgos de selección, y el carácter observacional del seguimiento y evaluación de los pacientes y sus resultados.

El estudio con asignación aleatoria en base de datos (*randomised database study*), propuesto por Sacristán *et al.*,^{45,46} tendría las siguientes características: selección computerizada de candidatos potencialmente elegibles, asignación aleatoria de los pacientes a uno de los grupos de tratamiento y seguimiento naturalista de los pacientes con datos de la atención de rutina en la práctica general incluidos en las bases de datos asistenciales (como en los estudios de observación). La factibilidad de este tipo de diseño es confirmada por Mosis *et al.*,⁴⁷ que muestran que es posible técnicamente la realización de ensayos clínicos con asignación aleatoria utilizando bases de datos de atención primaria. Las dificultades prácticas y las cuestiones metodológicas más relevantes mencionadas por estos autores están relacionadas con el reclutamiento de los pacientes (que los médicos consideraron poco práctico y que precisa mucho tiempo) y con el flujo de los pacientes por el sistema asistencial.⁴⁸ Ambos factores tienen como consecuencia una asignación limitada de los pacientes, lo que podría conllevar problemas de generalización.

Relton *et al.*⁴⁹ proponen el ensayo clínico con asignación aleatoria de cohorte múltiple (*cohort multiple randomised*

controlled trial). En este diseño se define una estructura basada en tres características generales del sistema: i) identificación y selección de una gran cohorte de pacientes con la enfermedad de interés; ii) medición regular de los resultados para toda la cohorte, y iii) capacidad para múltiples ensayos controlados aleatorios en el tiempo. Por otro lado, para cada ensayo la propuesta define otras cinco características:⁴⁹ iv) identificación de todos los pacientes de la cohorte; v) selección aleatoria, de entre todos los pacientes de la cohorte, de algunos pacientes a los que luego se les ofrecerá la intervención del ensayo; vi) comparación de los resultados en los pacientes seleccionados al azar con los resultados en los pacientes elegibles que no fueron seleccionados, es decir, aquellos que recibieron la atención habitual, y viii) obtención de un consentimiento informado «centrado en el paciente», de manera que el proceso de obtención de la información y el consentimiento del paciente repliquen los que ocurren en la práctica clínica.

Finalmente, el ensayo clínico en el ámbito asistencial (*point-of-care clinical trial*) constituye una propuesta mucho más avanzada en su puesta en práctica, al integrar el diseño de los EEC en un sistema concreto de atención sanitaria (VA Boston Healthcare System).²¹ Este modelo propone la creación de un sistema de salud que incorpora en su seno el aprendizaje (la investigación). De esta manera, la adquisición de las pruebas científicas sobre la efectividad de las intervenciones se realiza en «unidad de acto» con la asistencia, en lugar de que se trate de actividades separadas como ocurre habitualmente (véase capí-

tulo 2).. Actualmente hay un ensayo clínico piloto en marcha y, según sus promotores, la estrategia parece funcionar bien, y se está en proceso de incrementar el número de centros participantes.⁵⁰

Como se puede ver, las tres propuestas parten de principios similares, aunque existan detalles y aspectos de tipo operativo que las diferencien. Tratando de hacer una síntesis de las características del ensayo clínico integrado en la práctica clínica, la figura 2 muestra un esquema de su diseño, y la tabla 3 sus características principales, así como sus ventajas e inconvenientes. Sin ninguna duda, el avance en los sistemas de información clínica debería facilitar enormemente la realización de este tipo de estudios, pero también los retos organizativos y metodológicos que plantea son sin duda muy importantes.

5. QUIÉN DEBE REALIZAR Y FINANCIAR LOS ESTUDIOS DE EFECTIVIDAD COMPARADA

El rango de organismos y entidades interesadas en la realización de los EEC puede ser muy amplio. Como ya se ha mencionado previamente, la existencia de un «sesgo del promotor» obliga a considerar muy detenidamente de quién es la responsabilidad de llevar a cabo y financiar la investigación de la efectividad. Por un lado, las agencias reguladoras podrían incrementar sus requisitos para la autorización de nuevos medicamentos (y otras intervenciones) con el fin de incluir la evaluación de la efectividad antes de la autorización de comercialización. Esto parece poco probable a corto plazo teniendo en cuenta que las

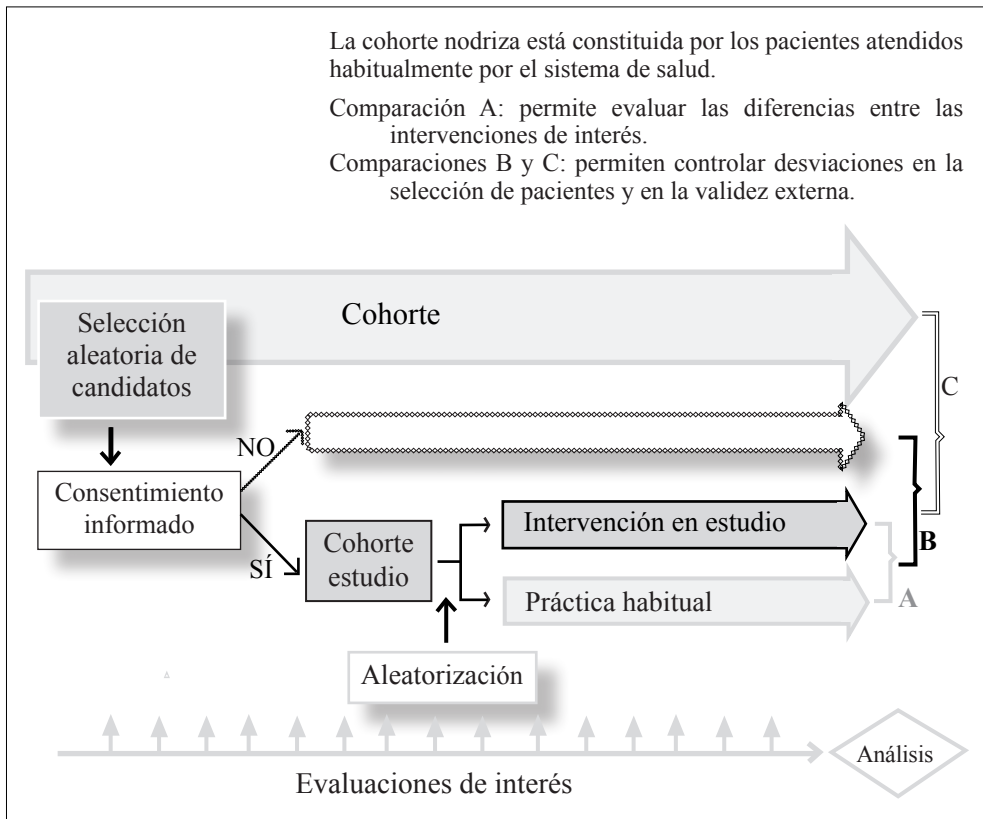


Figura 2. Diseño general del ensayo clínico con asignación aleatoria integrado en la práctica clínica (ver texto y tabla 3 para detalles y características)

compañías farmacéuticas se opondrían frontalmente a alargar y encarecer notablemente el desarrollo de los nuevos medicamentos, que serían necesarias nuevas regulaciones a nivel internacional, y que podría conllevar problemas de accesibilidad a los nuevos fármacos de pacientes que los necesitan.

Si se acepta la situación actual sobre regulación de medicamentos, es evidente que los EEC van a afectar fundamentalmente a la toma de decisiones a dos niveles: el de la financiación (en definitiva a la política sanitaria) y el de la aplicación clínica, bien a nivel poblacional (selección de medicamentos) o bien a nivel

individual (decisión terapéutica). En esta situación, los promotores de los EEC podrían ser: las compañías farmacéuticas interesadas en demostrar la efectividad de su fármaco en comparación con las alternativas disponibles; el sistema de salud interesado en conocer qué alternativa es la más efectiva y, de esa manera, ser más eficiente con sus recursos o, en definitiva, la comunidad médica y los pacientes interesados en resolver incertidumbres sobre la mejor elección terapéutica. La actuación de cada uno de estos actores como promotores tiene ventajas e inconvenientes, y repercusiones económicas evidentes tanto en lo

Tabla 3. Características, ventajas e inconvenientes potenciales de los ensayos clínicos con asignación aleatoria integrados en la práctica clínica

<i>Características metodológicas y operativas</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Inconvenientes</i>
Es precisa la identificación y selección de una gran cohorte de pacientes con la enfermedad de interés cuyo seguimiento clínico esté informatizado (cohorte nodriza)	La cohorte nodriza <i>es</i> la población habitual (sin sesgos de referencia) Capacidad para múltiples ensayos controlados con asignación aleatoria en el tiempo y para estudios observacionales Facilidad para la implementación de diseños adaptativos y bayesianos	El ensayo depende en gran medida de la tecnología de la información clínica
La mayoría de los pacientes son asignados aleatoriamente a las alternativas en estudio Solo se comparan tratamientos autorizados de uso clínico habitual.	Es muy poco probable que los pacientes tengan fuertes preferencias por uno u otro tratamiento Podría obviarse un consentimiento informado de tipo ensayo clínico y obtenerse uno <i>asistencial</i>	En algunos casos la obtención del consentimiento informado, al introducir preferencias, puede ser una limitación en la selección y asignación aleatoria
Los criterios de selección deben ser minimizados y responder a pacientes clínicamente identificables en atención rutinaria El sistema informático identifica los pacientes a reclutar	Validez externa Los pacientes participantes se reclutan durante el día a día del trabajo clínico	El cumplimiento del médico en el proceso de reclutamiento puede ser bajo
Todas las pruebas, procedimientos y cuestionarios son de rutina, y se administran a los pacientes independientemente de su participación en el ensayo clínico y según criterio médico La medición regular de los resultados se puede realizar para toda la cohorte y de manera observacional	La parte sustancial del estudio puede llevarla a cabo el personal clínico como parte de la prestación de atención de rutina No interrumpen la atención clínica regular, no exigen la recogida de datos inusuales, y requieren un mínimo número de visitas adicionales El seguimiento puede continuar siempre y cuando se desee	Puede haber dificultades con la obtención de las variables desde el sistema de información Dificultad en la incorporación de medidas de evaluación de valor clínico
Permite la comparación de los resultados en los pacientes asignados aleatoriamente a las distintas intervenciones, y de estos con la cohorte de base	Posibilidad de controlar sesgos en la representatividad de las cohortes de estudio asignadas aleatoriamente	Precisa una validación de la herramienta de información para asegurar la calidad de los datos
Los resultados obtenidos son reales y se obtienen en el mismo sistema de salud donde se aplican	El investigador genera los resultados y por ello tendrá una mayor confianza en los mismos	Los resultados pueden estar muy condicionados por la práctica asistencial local

referente a la organización y desarrollo de los EEC, como en las decisiones sobre financiación de los fármacos que se pudieran derivar de sus resultados. Sin negar la posibilidad de que las compañías farmacéuticas lleven adelante EEC poscomercialización, esta opción tiene inconvenientes bien conocidos: su uso como herramienta de inducción a la prescripción y al consumo, la dificultad para controlar el «sesgo del promotor», y el problema de quién aporta o financia la medicación; en definitiva, al ser estudios en los que debería participar una buena parte de los pacientes diana, su realización supondría una alteración notable en el *mercado*. En cualquier caso, si las compañías farmacéuticas promueven ensayos de efectividad poscomercialización deben realizarse bajo requisitos estrictos y con la condición de que los resultados sean públicos. En este sentido, sería deseable la obligatoriedad de comités independientes para el diseño, monitorización y evaluación de datos designados, por ejemplo, por los Comités de Ética de la Investigación (CEI).

Si se acepta que es preciso plantear una estrategia global de evaluación de la efectividad, es importante considerar que nuestro sistema sanitario es eminentemente público y, por tanto, uno de los grandes interesados en la evaluación de la efectividad. Siendo totalmente lógico que los poderes públicos impulsen sus propios estudios y análisis de la efectividad, con el fin de tomar las mejores decisiones de cobertura sanitaria y de financiación en beneficio de la sociedad, es necesario reconocer el conflicto de intereses que supone que la investigación, la financiación y la aplicación

clínica de las nuevas intervenciones recaigan en último término en el mismo organismo. Especialmente en épocas de penuria económica como la actual, la resolución de este conflicto de intereses puede ir en detrimento de la mejor atención a los pacientes. Además, debe tenerse en cuenta que la política sanitaria y la selección de medicamentos (u otras intervenciones) por parte de sociedades científicas, agencias de evaluación independientes y organismos oficiales pueden entrar en conflicto entre sí y con la decisión terapéutica a nivel individual. Por todo ello, es exigible que todo el proceso de investigación y análisis de la efectividad, y de las decisiones que de ella se deriven sea totalmente científico (preespecificado, con metodología correcta), participativo (reguladores, gestores, médicos y pacientes) y transparente (accesibilidad de la sociedad a todos sus componentes y resultados).

6. PROPUESTA PARA UNA ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN DE EFECTIVIDAD COMPARADA

Con las diferencias propias entre ambos, nuestro país debiera, al igual que ha hecho EEUU, tomar una decisión firme a favor de la IEC y establecer a tal fin una estrategia global y continuada en el tiempo. Sin duda ha habido ya iniciativas públicas y privadas en nuestro país que pretenden impulsar la IEC, pero creo que han sido parciales, poco precisas y más dirigidas al análisis que a la generación de las pruebas científicas (investigación). Por ello, se debería comenzar por distinguir lo que es pura investigación traslacional (el paso de la investigación básica

a la investigación clínica) de la investigación de la efectividad (el paso de la eficacia a la efectividad), y de esta a la implementación de las tecnologías sanitarias y su evaluación.^{51,52}

Como se ha indicado, el desarrollo de una estrategia de IEC debe perseguir que se realice de manera integrada en la clínica y en el medio asistencial en que se utilizan las intervenciones en comparación. Esto significa que es preciso implementar una infraestructura de tecnologías de información clínica (TIC) que sea común, o al menos intercambiable, en todos los ámbitos asistenciales y para todo el país. Sobre esta infraestructura se apoyaría todo el proceso de recogida de información clínica necesaria para llevar a cabo los EEC. Como es lógico esto significa que es el propio sistema nacional de salud (SNS) el que deberá desarrollar, alojar y mantener este sistema de información, especialmente si consideramos que es «su propio sistema de información». Este sistema de TIC debe recoger los datos clínicos propios de la práctica clínica, y por tanto, ser un sistema integrado en la misma, además de ser preciso, completo y validado en su contenido y manejo.

Derivado de lo anterior, y aunque esto no excluye otras vías posibles para la realización de EEC, el SNS debe establecer las líneas fundamentales de la IEC, definiendo los objetivos y prioridades dentro de su organización, lo que servirá también para priorizar la financiación pública dedicada a este tipo de investigación. En este proceso es primordial la participación de los médicos asistenciales y los pacientes en los órga-

nos de dirección y los comités científicos que establecen estas estrategias.

Dentro de las prioridades establecidas por el SNS y las autoridades científico-sanitarias, los grupos o redes de investigación cooperativa interesadas en la IEC serían quienes propusieran, obtuvieran la financiación, diseñaran, gestionaran y analizaran los EEC. Estos grupos estarían formados por médicos, epidemiólogos, servicios hospitalarios, centros de Atención Primaria, etc., interesados en la realización de los estudios de efectividad comparada. Cada grupo debería tener una organización definida, similar a las redes de investigación, e idealmente, los pacientes deberían formar parte de estas redes y sus opiniones tenidas en cuenta. Por supuesto, el propio SNS debería estar interesado en impulsar la formación de estas redes, de manera que se pudiera responder a preguntas de su propio interés.

Los CEI evaluarían los EEC desde el punto de vista ético y científico. En este sentido, sería muy importante establecer requisitos simplificados para la obtención del consentimiento informado (similares a los del consentimiento en la práctica clínica) siempre que las intervenciones sean de uso clínico habitual. Igualmente, deberían tener una exención explícita de la necesidad de suscribir un seguro para los EEC y procedimientos simplificados para el cumplimiento de buenas prácticas de investigación. La mejora de la representación de los pacientes en los CEI para la evaluación de este tipo de estudios ayudaría a una evaluación más ajustada de sus requisitos éticos.

La transparencia es fundamental para la credibilidad de los EEC. Así, la

financiación debe estar completamente separada de la evaluación científica y ser completamente transparente, debiendo hacerse públicos los conflictos de intereses que pudieran afectar a los participantes (promotor, investigadores, Comités, etc.). Además, los protocolos en su versión completa deberían incluirse en un registro público antes de ser iniciados, algo ya recogido parcialmente en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos⁵³ y en el Registro Español de Estudios Clínicos;⁵⁴ una vez finalizados, el informe final, la publicación en su caso, y los resultados detallados de todos los EEC deberían ser públicos y accesibles en su totalidad (incluyendo los datos crudos) en un formato preespecificado.

La puesta en marcha de una estrategia de investigación de la efectividad que integre investigación y asistencia presenta dificultades y retos importantes, pero sin duda debe ser abordada si se quiere que las decisiones que afectan a la atención de nuestros pacientes me-

joren su salud individual, y las decisiones sobre política sanitaria sean efectivas y eficientes para la sociedad en su conjunto.

7. CONCLUSIONES

La investigación en efectividad comparada es una necesidad ineludible para poder tomar decisiones de política sanitaria (incluyendo financiación) y de atención médica. Los ensayos clínicos que actualmente se utilizan para el análisis de la efectividad tienen, en general, limitaciones muy relevantes y deben diseñarse estrategias y métodos que permitan evaluar directamente la efectividad de las intervenciones sanitarias, implantando infraestructuras que permitan la realización de EEC integrados en la práctica clínica. Solo así se obtendrán pruebas científicas sobre las intervenciones médicas que sean de calidad y aplicables en la clínica de manera rápida y eficaz.

REFERENCIAS

1. Committee on Comparative Effectiveness Research Prioritization, Institute of Medicine. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. Washington DC: National Academy of Sciences; 2009.
2. Manchikanti L, Falco FJ, Boswell MV, Hirsch JA. Facts, fallacies, and politics of comparative effectiveness research: Part I. Basic considerations. *Pain Physician*. 2010; 13: E23-54.
3. Mushlin AI, Ghomrawi H. Health care reform and the need for comparative-effectiveness research. *N Engl J Med*. 2010; 362: e6.
4. Cohen JP. Comparative-effectiveness research: does it matter?. *Clin Ther*. 2013; 35: 371-9.
5. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001; 323: 334-6.
6. Schwartz D, Flamant R, Lelouch J. *Clinical Trials*. Londres: Academic Press; 1980.
7. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 499-505.
8. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009; 3: 10:37.
9. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials-Guides to better patient care?. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1685-7.
10. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003; 290: 1624-32.
11. Kjaergard LL, AlsNielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ*. 2002; 325: 249.
12. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *Can Med Ass J*. 2004; 170: 477-80.
13. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*. 1948; 2: 769-82.
14. Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. New Jersey: John Wiley & Sons; 1984.
15. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. A Framework To Facilitate the Use of Systematic Reviews and Meta-analyses in the Design of Primary Research Studies. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83621/pdf/TOC.pdf>. Consultado el 10 de mayo de 2013
16. Roland M, Torgerson D. What outcomes should be measured?. *BMJ*. 1998; 317: 1075.
17. Implementing QALYs. Marzo 2001 Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/ImplementQALYs.pdf>. Consultado el 10 de mayo de 2013
18. Neumann PJ. What next for QALYs?. *JAMA*. 2011; 305: 1806-7.
19. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, et al. Recommendations for a core set of

- outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol.* 1997; 24: 799-802.
20. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS, International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 467-76.
 21. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B, et al. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabetic Medicine.* 2013; 30: 300-8.
 22. Jørgensen HS, Nakayama H, Kammergaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. Predicted impact of intravenous thrombolysis on prognosis of general population of stroke patients: simulation model. *BMJ.* 1999; 319: 288-9.
 23. Fiore LD, Brophy M, Ferguson RE, et al. A point-of-care clinical trial comparing insulin administered using a sliding scale versus a weight-based regimen. *Clin Trials.* 2011; 8: 183-95.
 24. Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Medical Research Methodology.* 2003; 3: 28.
 25. Sutton AJ, Duval S J, Tweedie R L, et al. Goal-oriented patient care. An alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med.* 2012; 366: 777-9.
 26. Gabriel SE, Normand SL. Getting the methods right: the foundation of patient-centered outcomes research. *N Engl J Med.* 2012; 367: 787-90.
 27. Garber AM, Tunis SR. Comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N Engl J Med.* 2009; 360: 1925-7.
 28. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on metaanalyses. *BMJ.* 2000; 320: 1574-7.
 29. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004; 363: 1341-5.
 30. Easterbrook PJ. Directory of registries of clinical trials. *Stat Med.* 1992; 11: 345-423.
 31. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. **A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors.** *N Engl J Med.* 2004; 351: 1250-1.
 32. Spurgeon D. GlaxoSmithKline staff told not to publicise ineffectiveness of its drug. *BMJ.* 2004; 328: 422.
 33. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008; 358: 252-60.
 34. Hrynaskiewicz I, Altman DG. Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data. *Trials.* 2009; 10: 17.
 35. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials.* 2011; 12: 249.

36. Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: the need for transformational change. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 206-9.
37. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ.* 2008; 337: a2390.
38. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 464-75.
39. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). *Med Clin (Barc).* 2005; 125: 28-31.
40. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 11.
41. Berry DA. Bayesian approaches for comparative effectiveness research. *Clin Trials.* 2012; 9: 37-47.
42. Sanson-Fisher RW, Bonevski B, Green LW, D'Este C. Limitations of the randomized controlled trial in evaluating population-based health interventions. *Am J Prev Med.* 2007; 33: 155-61.
43. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, Ollendorf D, Mattox P, Gliklich R. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. *Health Aff (Millwood).* 2010; 29: 1818-25.
44. Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM (eds). Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide. AHRQ Publication. 12(13)-EHC099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Enero 2013. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm. Consultado el 1 de junio de 2013
45. Sacristan JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. A review of methodologies to assess drug effectiveness and a new proposal: randomized database studies. *Clin Ther.* 1997; 19: 1510-7.
46. Sacristan JA, Soto J, Galende I, Hylan TR. Randomized database studies: a new method to assess drugs' effectiveness? *J Clin Epidemiol.* 1998; 51: 713-5.
47. Mosis G, Vlug AE, Mosseveld M, et al. A Technical Infrastructure to Conduct Randomized Database Studies Facilitated by a General Practice Research Database. *J Am Med Inform Assoc.* 2005; 12: 602-7.
48. Mosis G, Dieleman JP, Stricker BCh, van der Lei J, Sturkenboom MC. A randomized database study in general practice yielded quality data but patient recruitment in routine consultation was not practical. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59: 497-502.
49. Relton C, Torgerson D, O'Cathain A, Nicholl J. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the «cohort multiple randomised controlled trial» design. *BMJ.* 2010; 340: c1066.
50. D'Avolio L, Ferguson R, Goryachev S, et al. Implementation of the Department of Veterans Affairs' first point-of-care clinical trial. *J Am Med Inform Assoc.* 2012; 19: e170-76.

51. Naik AD, Petersen LA. The neglected purpose of comparative-effectiveness research. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1929-31.
52. Dougherty D, Conway PH. The «3T's» road map to transform US health care: the «how» of high-quality care. *JAMA*. 2008, 299: 2319-21.
53. EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrials-register.eu/>. Consultado el 5 de junio de 2013
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Registro Español de Estudios Clínicos, REec. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml#anchorInicio>. Consultado el 5 de junio de 2013.

ECRIN: Iniciativa europea para la realización de
ensayos clínicos académicos

Desde el proyecto a la realidad

NURIA SANZ
JACQUES DEMOTES
CHRISTINE KUBIAK

SUMARIO

1. Introducción	402
2. La Directiva Europea 2001/20/CE	403
3. ECRIN: sus inicios	404
4. ECRIN: su madurez	408
5. ECRIN: estructura y gobernanza de la red	411
Referencias	413

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La Directiva Europea 2001/20/CE, que entró en vigor en 2004, ha dificultado enormemente la realización de ensayos clínicos académicos.
2. Los clínicos y los sistemas sanitarios públicos se plantean preguntas distintas a las que se plantea la industria farmacéutica.
3. En 2004 nace ECRIN, inicialmente como un proyecto de investigación financiado con fondos del 6.º Programa-Marco, con el objeto de detectar los «cuellos de botella» de la investigación clínica europea.
4. El proyecto ha ido evolucionando, en sucesivos proyectos de investigación, hasta convertirse en un ERIC, un consorcio de investigación europeo.
5. ECRIN es una red europea de investigación clínica formada por redes nacionales de investigación clínica.
6. ECRIN pretende dar apoyo a la realización de ensayos clínicos en cualquier ámbito y especialidad clínica, definiéndose como una red transversal.

1. INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico con asignación aleatoria, entendido como «el estudio clínico en el que, a una población definida, se le asignan dos o más intervenciones al azar y en ellas se comparan los acontecimientos clínicos de interés, evitando al máximo todo tipo de sesgos», está ampliamente reconocido como el método científico más robusto que se puede utilizar para avanzar en el conocimiento y el tratamiento de las enfermedades. El ensayo clínico con asignación aleatoria en particular y la investigación clínica

en general son los pilares fundamentales del progreso de la medicina.

La historia del método, tal y como lo conocemos en la actualidad puede remontarse al siglo XVIII, o incluso antes.¹ En la tabla 1 se describen algunos de los principales hitos de dicha historia.¹ El 20 de mayo de 1747, James Lind, un médico escocés a bordo de la nave Salisbury, inició el que se considera el primer ensayo clínico con asignación aleatoria de la historia moderna.² A seis grupos de dos marineros que padecían escorbuto les asignó seis diferentes «presuntos tratamientos» que en la época se consi-

Tabla 1. Algunos hitos importantes en la historia de la investigación clínica¹

- ~ 600 a.C. Daniel diseña un estudio comparativo de nutrición en la corte de Nabucodonosor II, rey de Babilonia, citado en el Antiguo Testamento.
- ~ 400 a.C. Juramento Hipocrático.
- ~ 1500. Paracelso enseña a investigar la naturaleza, «mediante la observación, confirmada [...] a través de la experimentación y el subsiguiente razonamiento».
- 1747. J. Lind diseña y realiza el que se considera el primer ensayo clínico de la historia.
- ~ 1890. D. V. Dimitriev elabora un consentimiento informado para un voluntario donante de una parte de su glándula tiroides para trasplante.
- 1900. W. Reed redacta un consentimiento informado en inglés y castellano en un estudio sobre la fiebre amarilla en Cuba.
- 1902. A. Moll escribe un libro sobre ética médica en el que recomienda un comité de médicos, abogados y otros profesionales para considerar los aspectos éticos de los proyectos de investigación clínica.
- 1923. R. A. Fisher y W. A. Mackenzie llevan a cabo una asignación aleatoria en un experimento en agricultura.
- 1931. J. B. Amberson *et al.* publican los resultados negativos de un ensayo clínico de sanocrisina frente a placebo en la tuberculosis pulmonar.
- 1937. A. B. Hill recomienda la asignación aleatoria en su libro *Principios de la Estadística Médica*.
- 2005. El Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE) exige el registro de los ensayos clínicos para considerar el manuscrito para su publicación.
- 2005. Nace ECRIN.

deraban útiles para tratar la enfermedad. Los afortunados que recibieron naranjas y limones se recuperaron en una semana y, dicen las crónicas, ayudaron a Lind en el cuidado de los 10 restantes.² Es interesante destacar dos hechos: Primero, Lind desconocía la *causa* del escorbuto, solo estaba evaluando distintas opciones que el *saber popular* refería como útiles. Segundo, que aunque describió y publicó los resultados de su experimento, la marina británica no incorporó dicho conocimiento hasta muchos años más tarde.

Desde 2005 y a iniciativa de ECRIN (véase más adelante), el 20 de mayo de cada año se celebra el Día Internacional del Ensayo Clínico, en conmemoración de dicho evento.³

2. LA DIRECTIVA EUROPEA 2001/20/CE

Las normas legales que regulan la realización de ensayos clínicos en los países miembros de la Unión Europea son leyes nacionales que transponen la Directiva Europea 2001/20/CE, que entró en vigor en mayo de 2004 y fue elaborada bajo los auspicios de la Dirección General de Empresas (*DG Enterprise*).⁴ Este hecho pone de manifiesto que el legislador europeo tenía únicamente en mente a la industria farmacéutica como colectivo interesado en el desarrollo legislativo del método del ensayo clínico, olvidando que la investigación clínica es mucho más que la demostración de la eficacia y la seguridad de los medicamentos necesaria para su puesta en el mercado.

Este defecto en origen fue denunciado por multitud de investigadores clínicos independientes, expertos en salud pública, centros universitarios, hospi-

tales y sistemas sanitarios públicos, así como por asociaciones de pacientes.^{5,6} Pronto se vio que la implementación de dicha norma, tal y como su gestación anunciaba y su redacción exigía, hacia muy difícil, sino imposible, la realización de ensayos clínicos independientes y al margen de la industria. La directiva europea de 2001, al estar inspirada únicamente en la perspectiva de la industria farmacéutica, ha generado una dinámica que ha dificultado enormemente la realización de ensayos clínicos académicos (también denominados no comerciales) o de interés para los sistemas sanitarios públicos (véase capítulo 3).

El interés legítimo de la industria farmacéutica y de productos sanitarios es que las agencias reguladoras autoricen sus productos para su uso en determinadas poblaciones y circunstancias. Se plantean preguntas centradas en el fármaco como, por ejemplo: ¿en qué población diana e indicación clínica se puede posicionar el fármaco con mayor rentabilidad y mayor retorno del dinero invertido? Sin embargo, las preguntas que el clínico se plantea son de naturaleza muy distinta. Están centradas en el problema clínico como, por ejemplo: ¿cuál es la mejor opción diagnóstica o terapéutica para un paciente concreto? El sistema sanitario se plantea a su vez la cuestión del coste-efectividad entre diferentes alternativas. Así, por ejemplo, ¿de las alternativas disponibles, cuál es la opción que proporciona un mejor resultado a un coste asumible y sostenible? Siendo diferentes las preguntas, también deben serlo los diseños de los estudios destinados a responderlas. Para el avance del conocimiento,

todas y cada una de estas preguntas son importantes y, además, deben considerarse como complementarias. Por ello, los ensayos clínicos deben plantearse tanto desde la perspectiva de la industria innovadora como de la propia del médico frente a su paciente o la del gestor sanitario frente a la decisión de qué opción financiar (véase capítulo 14).

3. ECRIN: SUS INICIOS

En 2004 nació el proyecto ECRIN (Red Europea de Infraestructuras de Investigación Clínica) como respuesta a la dificultad de realizar ensayos clínicos con asignación aleatoria manifestada por grupos de investigadores en toda Europa. Inicialmente se concibió como un proyecto de investigación, financiado por el 6.º Programa-Marco con el objetivo de poder diagnosticar los «cuellos de botella» que dificultaban la realización de ensayos clínicos en la Unión Europea (UE), proyecto conocido por las siglas ECRIN-RKP (Programa de conocimiento recíproco).^{6,7} La red que constituyó ECRIN en sus inicios la formaban instituciones e investigadores de Francia, Alemania, Italia y Dinamarca, a los que se les unieron poco después Suecia y España. Por aquel entonces, ya se empezaba a vislumbrar que Europa, tradicionalmente un área geográfica muy bien posicionada en el mapa de la investigación clínica en general, y del ensayo clínico en particular, estaba perdiendo competitividad frente a los países emergentes: los denominados BRICS (Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica). Los resultados de este primer proyecto mostraron muy claramente que, a pesar de la implementación de la direc-

tiva, Europa estaba muy lejos de constituir un espacio común de investigación clínica y que cada uno de los países de la unión por separado, por su tamaño, poco podía hacer por competir con los países antes citados (véase capítulo 17).

En 2006 se inicia la segunda etapa del proyecto, aún como proyecto de investigación financiado por el 6.º Programa-Marco; ECRIN-TWG (Grupo de trabajo transnacional) para el periodo 2006-2008, en el que se empieza a diseñar lo que será la futura infraestructura (red), mediante la elaboración de los procedimientos normalizados de trabajo de todas y cada una de las actividades que constituyen la investigación clínica.¹⁰ El objetivo final del proyecto era crear una red europea de redes nacionales de investigación clínica, a su vez constituida en cada país por unidades de investigación clínica o unidades de ensayos clínicos ubicadas en centros sanitarios públicos.

Un estudio realizado durante el proyecto ECRIN-TWG en diez países de la UE (Alemania, Austria, Dinamarca, España, Francia, Hungría, Irlanda, Italia, Reino Unido y Suecia) mostró que la única área en la que existía una relativa armonización legislativa como consecuencia de la entrada en vigor de la directiva era el área de los ensayos clínicos con medicamentos. En todas las otras áreas propias de la investigación clínica; ensayos con productos sanitarios, procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, estudios epidemiológicos, etc., la diversidad reguladora y normativa era enorme.⁶

Aquellos aspectos que se identificaron como que habían mostrado una armonización completa en el área de ensa-

yos clínicos con medicamentos a través de los diez países fueron la intervención de los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y de las agencias reguladoras, la obligatoriedad de suscribir un seguro por parte del promotor y en el mecanismo de comunicación de reacciones adversas. La única discrepancia era que en Reino Unido los ensayos en fase IV no los tenía que autorizar la agencia reguladora.⁶ Por el contrario, en el resto de áreas de investigación clínica la heterogeneidad en los requisitos a cumplir era la regla, excepto en el papel a representar por los CEI —que siempre se requería, con contadas excepciones—.⁶ Véase la figura 1 en la que se aprecian gráficamente las áreas en las que no existe armonización legislativa en un conjunto de diez países de la UE.⁶

Estos resultados se confirmaron con los datos obtenidos a partir de una encuesta dirigida a todos los agentes implicados: compañías farmacéuticas y biotecnológicas, hospitales y centros sanitarios públicos, agencias reguladoras

y CEI. Dicha iniciativa se llevó a cabo en 2005, también con fondos europeos, responde al acrónimo ICREL (Impacto de la legislación europea en la investigación clínica), y en ella se evidencia el impacto de la legislación europea⁴ sobre la investigación clínica europea, especialmente negativa en el caso de Reino Unido.⁸ Esto mostraba claramente la necesidad de crear una red europea, una infraestructura de apoyo a todo tipo de investigación clínica de ámbito supranacional.

Llegado a este punto nos preguntamos, *¿qué es ECRIN?* ECRIN es una red internacional de investigación clínica formada por redes nacionales de investigación clínica. Pretende dar apoyo a cualquier ámbito y especialidad clínica, definiéndose como una red transversal. Su fin último es estimular y facilitar la realización de estudios clínicos paneuropeos para responder a preguntas de interés para los pacientes y los sistemas sanitarios de la UE. En las tablas 2 y 3 se describen la visión y la misión de

Tabla 2. Visión y misión de la red ECRIN⁹

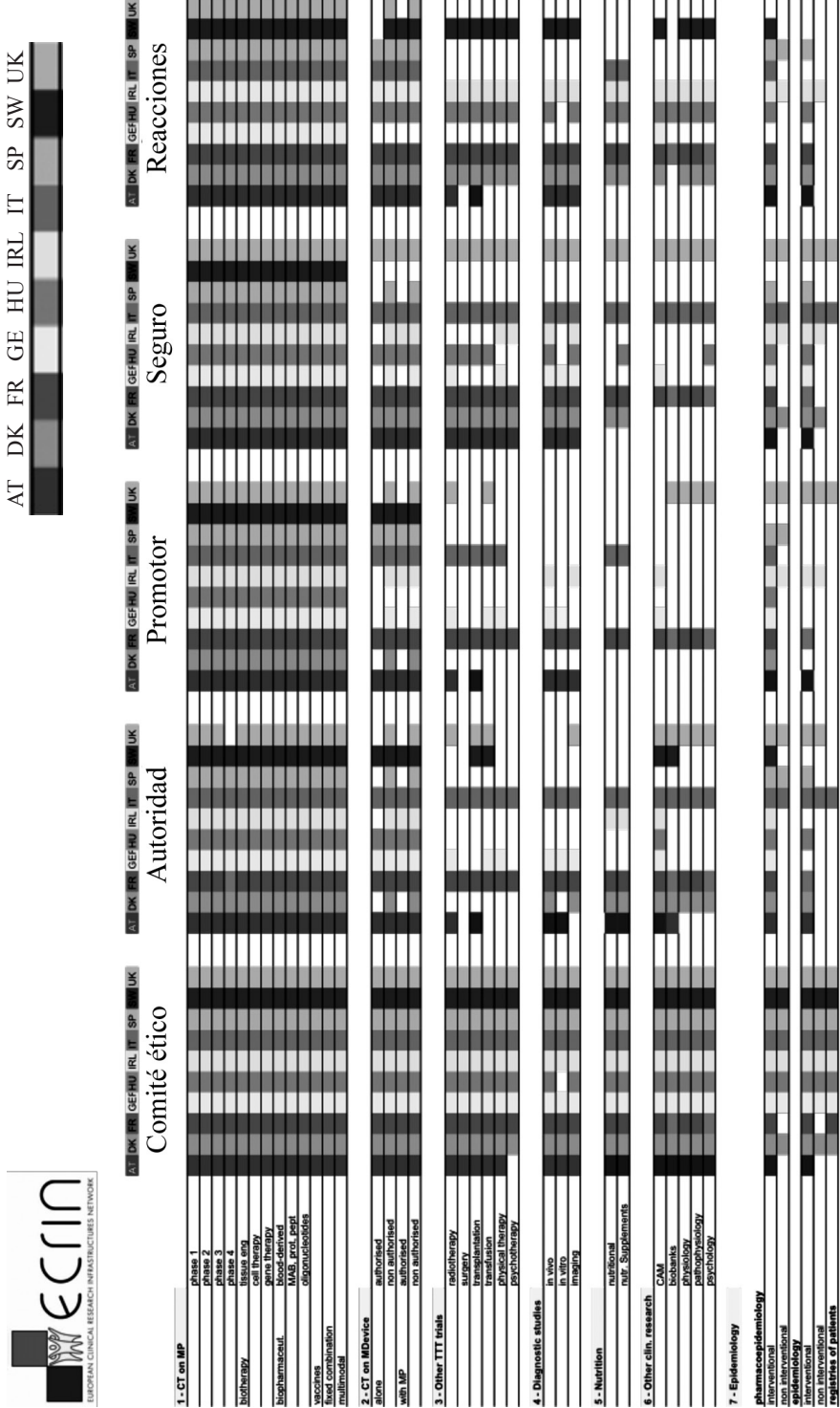
- Visión

ECRIN es la infraestructura europea de investigación clínica destinada a facilitar la investigación clínica en la Unión Europea, aprovechando el tamaño de su población y sus altos estándares de salud, para mejorar la calidad y la transparencia de la investigación en beneficio de los pacientes, los ciudadanos y los sistemas sanitarios.

- Misión

Esta infraestructura multinacional y distribuida hace de la Unión Europea un espacio integrado para la investigación clínica, liberando el potencial científico latente, difundiendo las mejores prácticas y los más altos estándares de calidad, fomentando así el atractivo de Europa para la investigación clínica y aumentando la competitividad de la investigación biomédica europea para las instituciones académicas, pequeñas y medianas empresas y la industria sanitaria.

Figura 1. Tipos de estudios clínicos (en filas) en los que existe armonización legislativa en 10 países de la Unión: Austria, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Irlanda, Italia, España, Suecia y Reino Unido (en columnas)⁷



Las zonas sombreadas indican áreas armonizadas, las zonas en blanco indican áreas no armonizadas. Los distintos ámbitos evaluados son: Comités de Ética de la Investigación, autoridades competentes, requerimientos para el promotor, seguro, notificación de reacciones adversas.

Tabla 3. Pautas de actuación de ECRIN para alcanzar sus objetivos⁹

- Ofrece integrarse, como «ventanilla única» de apoyo a los investigadores y patrocinadores de proyectos de investigación clínica multinacional, para cualquier categoría de investigación clínica, en cualquier área de la enfermedad, sobre todo en las enfermedades raras, en colaboración multinacional.
- Promueve el desarrollo de redes nacionales de centros de investigación clínica y unidades de ensayos clínicos con el personal profesional y herramientas de gestión de datos, aplicando altos estándares de calidad en la realización de estudios clínicos.
- Promueve la educación y la formación, así como los programas de movilidad entre países, entre la investigación preclínica y clínica, y entre la academia y la industria.
- Facilita la conexión de redes orientadas a enfermedades concretas a través de las fronteras.
- Promueve la metodología, garantizando la mejor protección de los participantes del ensayo y los mayores estándares éticos.
- Promueve la disponibilidad y la integración de la financiación de proyectos de investigación clínica de la Unión Europea.
- Promueve la armonización de las legislaciones nacionales en la investigación clínica y el desarrollo de un marco regulador europeo que proporcione una protección óptima para los participantes del ensayo y un mínimo de obstáculos a las instituciones académicas, a través de requisitos adaptados a los riesgos del proyecto.
- Promueve la transparencia y el uso óptimo de los datos a través del registro público de los estudios clínicos, la información transparente, y el desarrollo de los repositorios públicos de datos de ensayos clínicos.
- Promueve la participación activa de los pacientes en la investigación clínica, a través de su participación en todas las etapas, incluyendo la puesta en marcha y el diseño de los estudios clínicos.
- Promueve la comunicación sobre los desafíos que plantea la investigación clínica con los pacientes, las familias, los ciudadanos, los Comités de Ética de la Investigación, las autoridades competentes, los patrocinadores académicos y de la industria, los medios de comunicación, los políticos nacionales y de la Unión Europea y de otras partes interesadas.
- Actúa sinérgicamente con las demás infraestructuras biomédicas de la Unión Europea que participan en la investigación preclínica y los biobancos, la promoción de estrategias comunes, procedimientos comunes, proporcionando así un apoyo integral a la ciencia biomédica en la Unión Europea.
- Planea extenderse a todos los países miembros de la Unión Europea y los estados asociados, promueve la cooperación con infraestructuras de investigación clínica en otras regiones del mundo, y con los países en desarrollo a través de su programa de desarrollo de capacidades.

a red, así como las acciones necesarias para llevar a cabo dichos objetivos.⁹

Asimismo, ECRIN ha ejercido como grupo de presión ante la Comisión Europea para provocar el cambio del redactado de la Directiva 2001/20/CE que regula los ensayos clínicos con medicamentos, en base a los resultados de los estudios de ECRIN e ICREL.

La infraestructura pretende interconectar redes nacionales, mejorándolas o creándolas, allí donde no existen, con el fin de poder llevar a cabo estudios clínicos paneuropeos de calidad en todas las áreas temáticas. El objetivo último es dar soporte a los investigadores y promotores independientes, integrar y coordinar la financiación pública de los diferentes países (evitando duplicidades), armonizar las herramientas, la formación de investigadores y las prácticas actuales para, así, mejorar la calidad, la credibilidad y la transparencia en la investigación clínica en la UE. Todo ello debería incidir en una armonización legislativa en toda la UE en todos los aspectos de la investigación clínica.

Durante el periodo 2006-2008 se fueron integrando progresivamente redes nacionales de nuevos países en ECRIN. En ese mismo periodo, ECRIN se incorpora a la hoja de ruta de infraestructuras europeas de investigación en ciencias biomédicas, el denominado *ESFRI road map* (Foro de estrategia europea sobre las infraestructuras de investigación). ECRIN constituye la plataforma clínica que culmina toda una serie de plataformas de apoyo a cada una de las etapas necesarias para poder llevar a cabo una investigación competitiva, desde los

biobancos hasta la medicina transnacional, pasando por la bioinformática.¹¹ La figura 2 ilustra la estrategia descrita.

4. ECRIN: SU MADUREZ

En el año 2008, como proyecto del 7.º Programa-Marco y dentro de ESFRI, se inicia la tercera etapa de la red, la denominada ECRIN-PPI (Fase preparatoria de la infraestructura), dentro de la cual se inician varios ensayos clínicos multinacionales piloto con el objetivo de poner a prueba la red y demostrar su operatividad.¹²

Finalmente en 2012, en el contexto del último proyecto de investigación financiado con fondos europeos (dentro del 7.º Programa-Marco) se inicia el proyecto ECRIN-IA (Actividad integradora),¹³ proyecto en el que nos encontramos en la actualidad y en el que participan un total de 23 países.¹⁴ Dicho proyecto tiene como objetivo llevar a cabo actividades estructurales (*capacity building*) como la creación de una red en nutrición, otra en productos sanitarios y, finalmente, otra en enfermedades raras. Dichas áreas de investigación deben plantearse en términos de cooperación transnacional.¹³

En cada una de estas etapas los miembros de la red se han organizado en grupos de trabajo multinacionales, que han ido realizando tareas concretas que han permitido desarrollar los objetivos específicos del periodo y, así poder alcanzar la madurez de la misma. Así, se han constituido distintos grupos de trabajo sobre los temas que en cada periodo se consideraban más

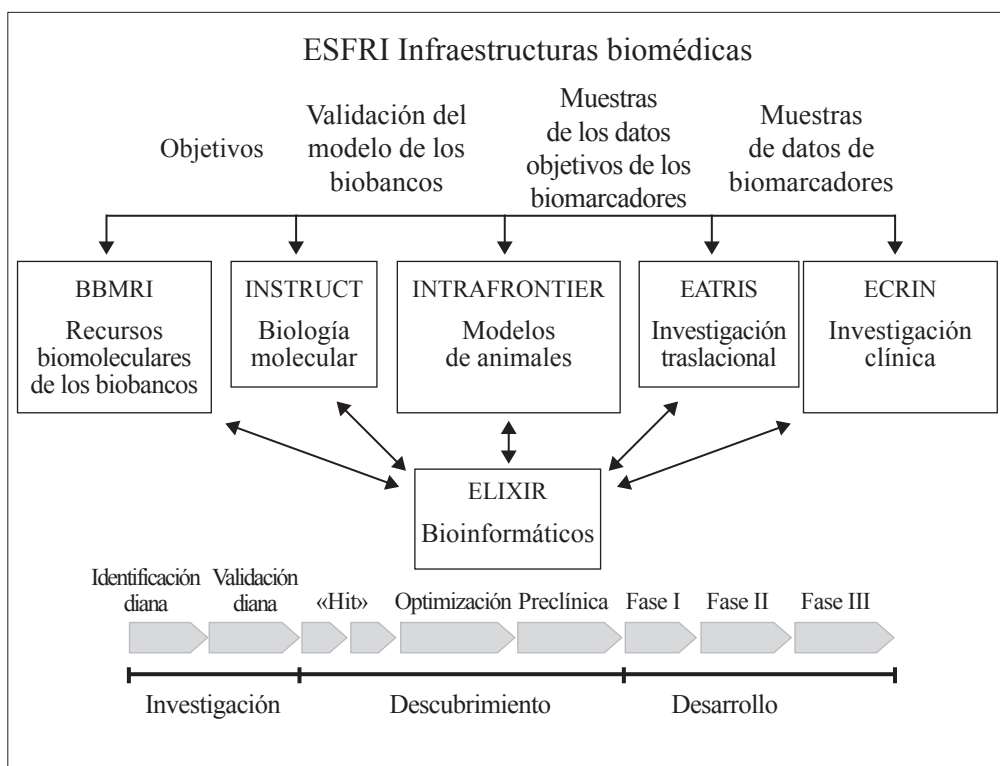


Figura 2. Infraestructuras biomédicas en el ESFRI road map (Hoja de ruta del Foro de estrategia europea sobre las infraestructuras de investigación)¹¹

relevantes, como son bioética, aspectos reguladores, monitorización adaptada al riesgo del proyecto, *software* para la entrada y gestión de datos, educación y aprendizaje en investigación clínica, garantía de calidad, comunicación, extensión de la red y gobernanza de la misma.

Es obvio que para el mantenimiento de una red de esta naturaleza sin ánimo de lucro se requiere una financiación estable, con fondos estructurales permanentes. Para lograrlo se ha solicitado a la UE la creación de ECRIN-ERIC (Consortio europeo de infraestructuras de investigación),¹⁴ que ya no es un pro-

yecto de investigación sino que adquiere la forma jurídica de consorcio de los países miembros que lo deseen y que, conforme a la Regulación Europea n.º 723/2009, acuerdan aportar los fondos necesarios (de acuerdo al producto interior bruto de cada país) para mantener de forma estable la infraestructura. A día de hoy cinco países participan en el consorcio: Francia, Alemania, Italia, España y Portugal. Pertenecer al consorcio les da derecho a formar parte de la gestión del proyecto con derecho a voto, de acuerdo con los estatutos fundacionales. Diferentes instituciones de otros países figuran como socios científicos o

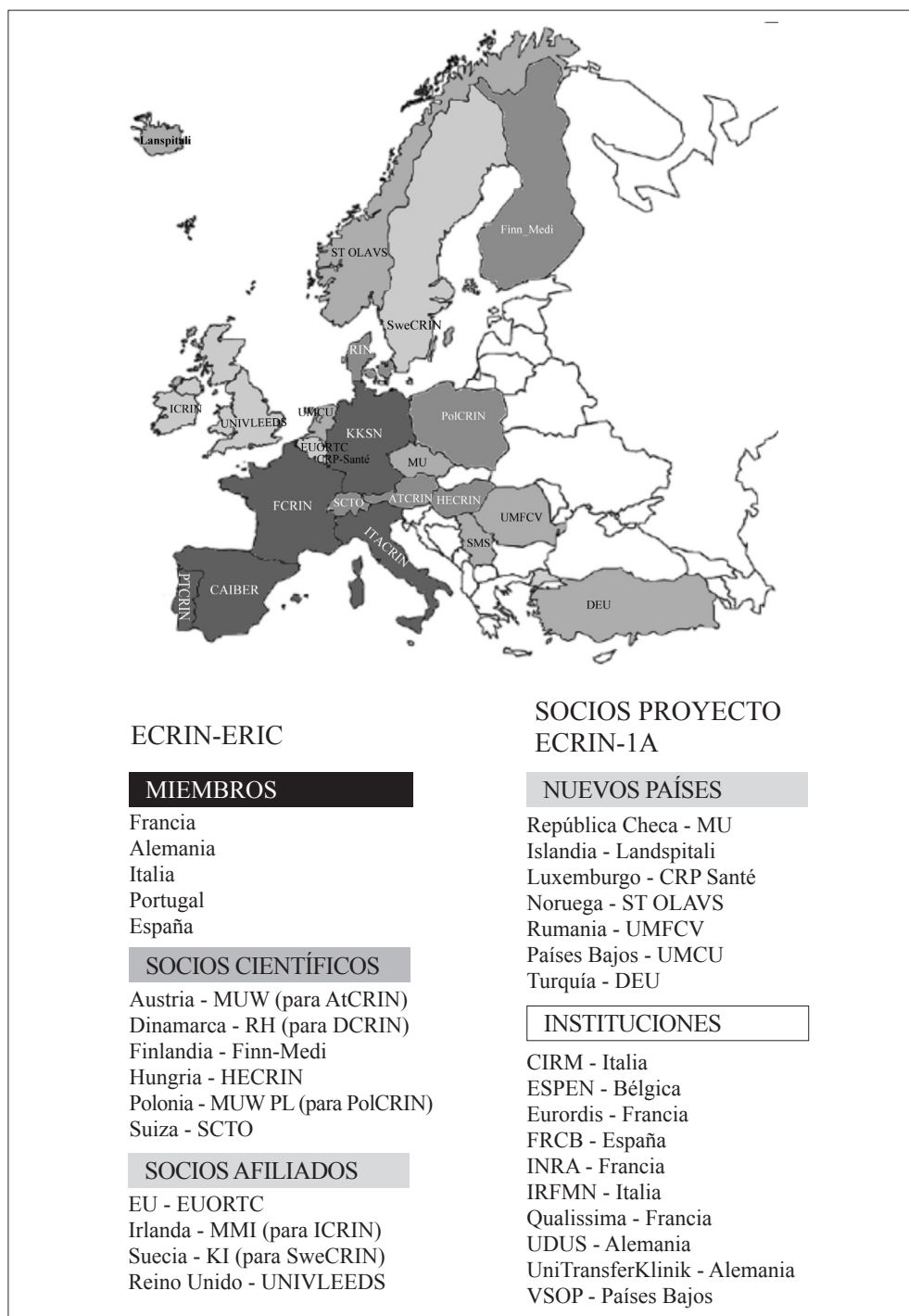


Figura 3. Situación en mayo de 2013 de los Estados miembros, entidades afiliadas e instituciones científicas integrados en el consorcio ECRIN-ERIC.

como socios afiliados sin ser miembros de pleno derecho, y algunos países más están en diferentes etapas del proceso de integración como miembros de pleno derecho. En la figura 3 se muestra la situación actual de estados miembros, entidades afiliadas e instituciones científicas integrados en el consorcio.¹⁵

5. ECRIN: ESTRUCTURA Y GOBERNANZA DE LA RED

ECRIN está concebida como una infraestructura distribuida geográficamente que representa a más de 14 países, con una oficina de coordinación central, ubicada en París, en un edificio del INSERM (Instituto Nacional de Investigación Médica) y una corresponsalía en cada uno de los países participantes, que trabajando conjuntamente ofrecen un punto de contacto único a partir del cual se organizan las actividades de la red, tal y como se refleja en la figura 4. Cualquier investigador/promotor de un proyecto a realizar en más de un país de la red puede contactar con el corresponsal de su país, siguiendo la filosofía de «ventanilla única».

Uno de los objetivos de ECRIN es la *coordinación de la provisión de servicios*, no la provisión de servicios por sí mismo (son los centros quienes proveen servicios). La manera de proceder con las redes nacionales se ha basado en la *colaboración, la autonomía y el respeto* por los centros y redes nacionales con larga experiencia en investigación clínica.

La red ofrece dos tipos de servicios. Por un lado los servicios de *consulta e información* durante la preparación de un

proyecto, en relación con: 1) los aspectos reguladores de cada uno de los países en los que se quiere llevar a cabo el estudio; 2) los centros participantes potenciales y su capacidad de reclutamiento; 3) las unidades de ensayos clínicos existentes en cada país; 4) los requerimientos acerca del seguro en cada país; 5) las oportunidades de financiación; 6) los modelos de contrato, y 7) en general todo lo que, en definitiva, implica la adaptación del protocolo del ensayo al contexto de cada país. Todos estos servicios se proporcionan gratuitamente.

Por otro lado, la red ofrece toda la serie de *servicios* necesarios para que el ensayo se lleve a cabo, como son: 1) interacción con los CEI y las autoridades reguladoras nacionales; 2) actividades de monitorización del ensayo; 3) farmacovigilancia; 4) gestión, manejo de datos y estadística; 5) gestión de contratos y seguro; 6) gestión de la medicación del estudio, etc. Todos estos servicios se proporcionan a precio de coste, puesto que se trata de una organización sin ánimo de lucro.

Hay que destacar que la red no actúa de promotor per se, función que recae en el investigador o investigadores solicitantes del servicio. Para poder tener acceso a ECRIN, el solicitante debe proporcionar un protocolo junto a los servicios solicitados. El protocolo para ser admitido es evaluado por un comité científico compuesto por siete miembros (cuatro de ellos ajenos a la red) y por dos revisores, expertos en el área de estudio propuesta, elegidos a partir de una base de datos de la propia red. A su vez, los corresponsales de los países implicados en el proyecto, elaboran una

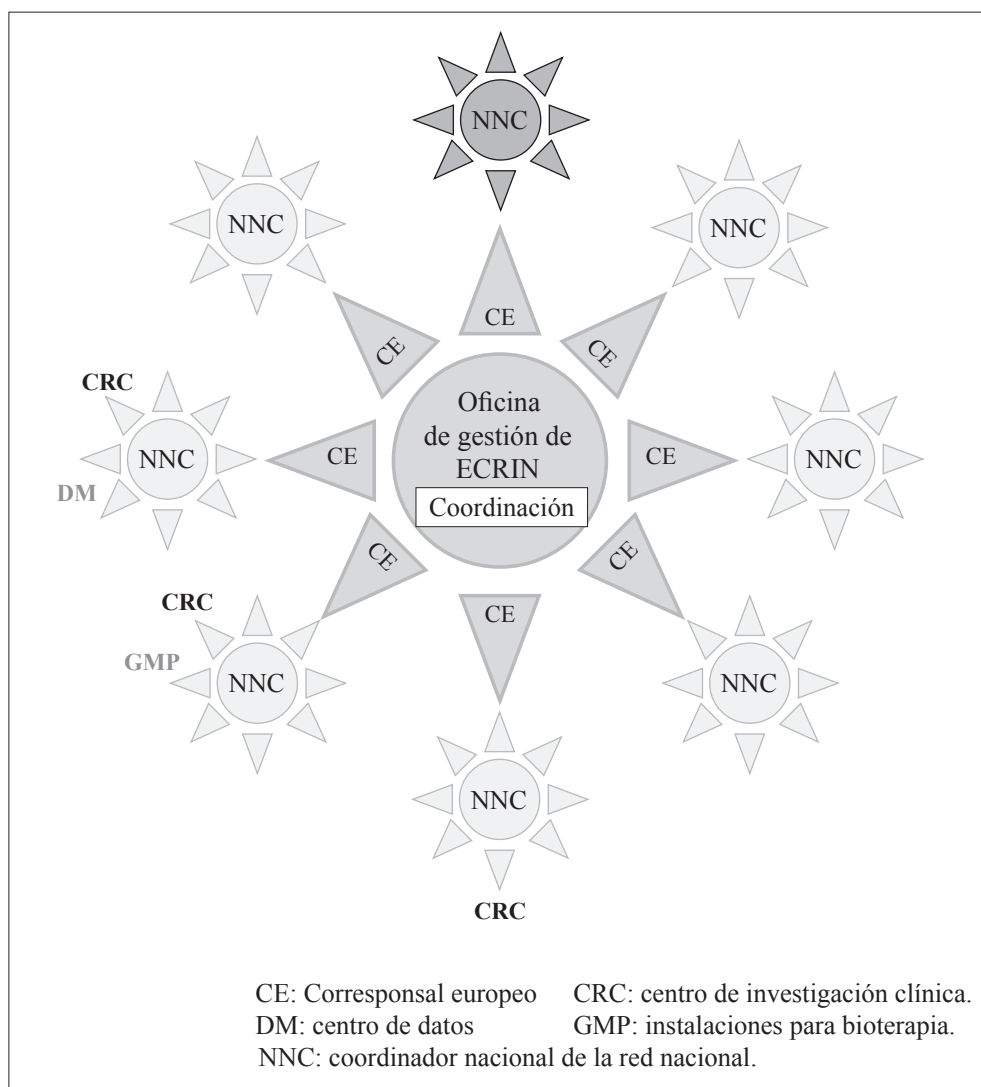


Figura 4. Estructura organizativa de ECRIN para la provisión de servicios¹¹

evaluación de las necesidades logísticas del mismo, con la finalidad de valorar la viabilidad del proyecto.

En el portal de Internet de la organización³ se pueden encontrar los criterios de aceptación de los proyectos, basados en la transparencia, calidad científica

y relevancia clínica de las propuestas, así como una lista de recomendaciones para los solicitantes.

REFERENCIAS

1. Goldfarb NM. Milestones in clinical research. *J Clin Res Best Pract*. 2006; 2: 1-14.
2. The James Lind Library. Disponible en: <http://www.jameslindlibrary.org/>. Consultado el 29 de julio de 2013.
3. ECRIN. Disponible en: <http://www.ecrin.org/index.php?id=34>. Consultado el 29 de julio de 2013.
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 Apr 2001 on the approximation of 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 J Eur Community*. 2001; L121: 34-44.
5. Libersa C, Berger F, Courcier-Duplantier S, Marey C. The challenges of the European Directive 2001/20/CE in the main Member States. *Therapie*. 2003; 58: 548-51.
6. Demotes-Mainard J, Ohmann C. European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet*. 2005; 365, 107-8.
7. Demotes-Mainard J, Ohmann C, Gluud C, et al. European Clinical Research Infrastructures Network Meeting report: "Towards an integration of clinical research infrastructures in Europe", *Int J Pharm Med*. 2005; 19: 43-5.
8. ICREL. Impact on clinical research of European legislation. Disponible en: http://www.efgcp.be/downloads/icrel_docs/Final_report_ICREL.pdf. Consultado el 29 de julio de 2013
9. ECRIN. Disponible en: <http://www.ecrin.org/>. Consultado el 29 de julio de 2013.
10. ECRIN. Disponible en: <http://www.ecrin.org/index.php?id=260>. Consultado el 29 de julio de 2013.
11. European Commission. ESFRI Roadmap. Disponible en: http://ec.europa.eu/research/infrastructures/index_en.cfm?pg=esfri-roadmap. Consultado el 29 de julio de 2013.
12. ECRIN-PPI. European clinical research infrastructures network for clinical trials and bioterapy - preparatory phase for the infrastructure. Disponible en: http://cordis.europa.eu/search/index.cfm?fuseaction=result.document&RS_LANG=FR&RS_RCN=11489586&q=. Consultado el 29 de julio de 2013.
13. ECRIN. Disponible en: <http://www.ecrin.org/index.php?id=141>. Consultado el 29 de julio de 2013.
14. European Commission. European Research Infrastructure Consortium (ERIC). Disponible en: http://ec.europa.eu/research/infrastructures/index_en.cfm?pg=eric. Consultado el 29 de julio de 2013.
15. ECRIN. Disponible en: <http://www.ecrin.org/index.php?id=29>. Consultado el 29 de julio de 2013.

El papel de los biobancos en la investigación clínica

Una nueva plataforma de servicio
para el desarrollo de la investigación traslacional

SANDRA ZAZO
FEDERICO ROJO

SUMARIO

1. Introducción	418
2. Definición de un biobanco: sobre las muestras y las leyes	419
2.1. Tipos de biobancos	421
2.2. Estructura y organización	421
2.3. Aspectos ético-legales	425
3. ¿Para qué podemos utilizar los biobancos?	427
4. Modo de funcionamiento y trabajo de los biobancos	428
5. Muestras biológicas y biobancos: aspectos no resueltos	429
5.1. Muestras biológicas en ensayos clínicos y uso de archivos históricos ..	429
5.2. Colecciones de muestras	431
5.3. Retorno de datos	432
5.4. Sostenibilidad de los biobancos	432
Referencias	434

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los biobancos son infraestructuras de alto valor estratégico, públicas o privadas, sin ánimo de lucro, responsables de la obtención, custodia y cesión de las muestras biológicas humanas destinadas a la investigación biomédica, organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, y reguladas por una legislación específica.
2. Según marca la legislación vigente, los biobancos deben contar en su estructura con un titular, un director científico, un responsable de fichero y dos comités externos, uno científico y otro ético.
3. Existe una controversia sobre la relación de los biobancos con la gestión de muestras biológicas obtenidas en ensayos clínicos, ya que no se han regulado en la ley aspectos como el de si la gestión de las muestras biológicas procedentes de servicios asistenciales hospitalarios y que son requeridas por un ensayo clínico deben pasar por el régimen de biobanco.
4. La figura de las colecciones de muestras biológicas, reconocida como tal en la legislación vigente, ha generado una fuente de conflictos con la propia filosofía de creación de los biobancos, ya que permite que se establezca una competencia de investigación sobre muestras que escapa a los requerimientos éticos, legales y de calidad exigidos a los biobancos.
5. La sostenibilidad económica actual de los biobancos es incierta, ya que aunque la evolución natural de su financiación debería tender a la integración por parte de las instituciones que los albergan, la actual situación dificulta este proceso. Además, los costes repercutibles en la propia cesión de muestras biológicas no parecen ser suficientes para garantizar su viabilidad.

1. INTRODUCCIÓN

Es indiscutible que a lo largo del pasado siglo se ha producido un extraordinario progreso en la ciencia y en sus conocimientos, fundamentalmente en el área de la biomedicina. La investigación clínica alcanzó **un elevado desarrollo en la segunda mitad del siglo XX**, tras finalizar la Segunda Guerra Mundial, especialmente en Occidente. En Estados Unidos, una parte importante de los fondos destinados a la contienda bélica se dedicaron a la investigación científica,¹ con lo que se consiguió un significativo desarrollo tecnológico que abrió la oportunidad a los primeros estudios genéticos y moleculares. En la década de los años 80, la investigación, que se encontraba dividida en investigación básica o de laboratorio e investigación clínica, evoluciona a una investigación traslacional o aplicada, que parte desde conceptos básicos y está orientada a la resolución de problemas de las enfermedades en sí mismas.^{1,2} Actualmente se considera que toda investigación traslacional debe comenzar con el planteamiento de una hipótesis obtenida de una investigación *in vitro*, y que se debe comprobar y verificar, primero en modelos animales y después en muestras humanas para, posteriormente, ser aplicada en los propios pacientes.

Claramente, estos avances científicos y tecnológicos, y este planteamiento de la ciencia de las últimas décadas, han provocado un importante incremento en la calidad de las investigaciones en biomedicina. Como consecuencia, se han conseguido disminuciones muy significativas de la mortalidad y la morbilidad, incrementos de la calidad asistencial y

de la prevención, y mejoras, en general, de nuestra sociedad.^{2,3} Sin embargo, este rápido crecimiento de la investigación en biomedicina ha conllevado importantes debates y controversias, tanto desde el punto de vista científico como social y ético.¹ En 1946, se elaboró el Código de Nüremberg,⁴ tras los procesos del mismo nombre contra los autores de crímenes de guerra debidos a los abusos cometidos contra seres humanos en experimentos biomédicos durante la Segunda Guerra Mundial. Tras este documento, diferentes organizaciones han trabajado y elaborado distintos códigos de conducta reguladores de las pautas apropiadas para la experimentación en la que se involucren o participen seres humanos, siendo las fundamentales y directoras en la actualidad, la Declaración de Helsinki de 1964⁵ y el Informe Belmont publicado por el Departamento de Sanidad y Educación de los Estados Unidos en 1979.⁶

Como hemos comentado previamente, existe un acuerdo unánime en que, para lograr una investigación biomédica de excelencia y una investigación aplicada o traslacional que resuelva verdaderos problemas médicos, es imprescindible el uso de muestras y datos asociados procedentes de seres humanos. Por tanto, cualquier iniciativa que facilite el acceso de los investigadores a muestras biológicas de alta calidad, así como a los datos clínicos asociados al sujeto del que se obtuvo la muestra, constituye uno de los aspectos clave para el desarrollo en la actualidad de la investigación biomédica traslacional.

De forma general, el empleo y el almacenamiento de muestras biológicas con fines de investigación se lleva

produciendo desde hace décadas. Sin embargo, se realizaba fuera de un marco controlado: sin disponer de datos de calidad asociados y ordenados, sin establecer condiciones estrictas de calidad y, de forma muy destacada, en la gran mayoría de los casos las muestras se recogían sin el conocimiento del paciente.⁷ Además, actualmente, gracias a los avances en biología molecular y genética, se ha facilitado enormemente el acceso a la información de nuestro ADN y de nuestros genes, por lo que podemos considerar que las muestras biológicas son realmente un soporte de datos biológicos que pueden indicar el estado de salud o la predisposición a ciertas enfermedades, tanto del sujeto como de sus familiares más directos. Por tanto, debe existir un control sobre la obtención y el empleo de muestras biológicas en la investigación biomédica, que trate de responder a las necesidades intrínsecas de la naturaleza y calidad de las propias muestras, y que cumpla los principios generales de protección de datos de carácter personal en la recogida, utilización y cesión de estas muestras biológicas.⁸⁻¹⁰

Del debate abierto hace unas décadas sobre cómo responder a estas cuestiones técnicas y legales surgieron los biobancos de muestras biológicas como infraestructuras responsables de la obtención, custodia y cesión de las muestras biológicas destinadas a la investigación biomédica. En este capítulo trataremos de ofrecer una amplia visión del concepto de biobanco, sus principales aspectos organizativos y operativos, su relación con los laboratorios clínicos y la investigación biomédica, y los retos

plantados en su definición en el marco legislativo español y europeo.

2. DEFINICIÓN DE UN BIOBANCO: SOBRE LAS MUESTRAS Y LAS LEYES

Los biobancos, tal y como se recoge en las definiciones de nuestro marco legal, representan un concepto de gestión de muestras biológicas novedoso, pero basado en los fundamentos de la patología tradicional.^{11,12} En los hospitales, los departamentos o servicios de anatomía patológica se almacenan, desde hace muchas décadas, colecciones de muestras de tejido representativas de multitud de patologías. Estas muestras se fijaron en soluciones de formol y fueron embebidas en parafina, lo que garantiza la estabilidad de los componentes de los tejidos con suficiente calidad como para permitir que se realicen revisiones, e incluso para que sean empleadas en investigación muchos años después de su obtención. El almacenamiento de muestras tisulares congeladas, seguido del de muestras líquidas, surgió años más tarde gracias a la incorporación de equipos de refrigeración a bajas temperaturas.⁷ A partir de estos biobancos germinales, y ante las necesidades de la investigación traslacional, surgió el concepto de biobanco actual.

Aunque la definición de biobanco puede admitir múltiples definiciones, la más aceptada de forma general en nuestro entorno es la recogida en la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y en el Real Decreto 1716/2011, que recogen como «Biobanco: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras

biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino».^{13,14} Esta definición describe perfectamente el concepto de biobanco como plataforma de alto valor estratégico que reúne en un repositorio integrado diversas colecciones de muestras biológicas de gran variedad de patologías que han sido recopiladas con una voluntad de cesión. Especialmente en el ámbito hospitalario, el biobanco se concibe como una estructura de apoyo a la investigación biomédica que facilita la conexión entre lo asistencial y la investigación más básica que precisa de muestras biológicas, abriendo así la oportunidad a la traslación o aplicabilidad de la misma. Para el adecuado funcionamiento de los biobancos hospitalarios se precisa la implicación de múltiples servicios del hospital que se responsabilicen de los procesos de recogida, procesamiento, almacenamiento y cesión de muestras biológicas, así como de la obtención y organización de los datos clínicos asociados, con el fin de que las muestras recopiladas sean de máxima utilidad para la investigación biomédica. Una de las características inherentes a los biobancos es la de garantizar la calidad y la trazabilidad de las muestras alma-

cenadas, asegurando que el rendimiento obtenido a partir de las mismas sea el máximo. Finalmente, los biobancos deben velar por el cumplimiento de todos los aspectos ético-legales previstos en la ley, preservando la confidencialidad y la voluntad de los donantes.¹⁵ De acuerdo a la legislación vigente, los biobancos tienen como objetivos fundamentales los recogidos en la tabla 1.^{7,11,13}

Existen importantes diferencias entre un biobanco y el concepto clásico de colección de muestras y datos asociados —considerando como colección una recopilación de muestras realizada por un grupo de investigación, una colección institucional o una colección privada—.¹¹ La fundamental es que el biobanco tiene el compromiso de cesión de las muestras y la información asociada a la comunidad investigadora o a la industria para fomentar una investigación de calidad, cuyos resultados reviertan en un beneficio para la sociedad o el colectivo de pacientes. Este aspecto primordial queda también recogido en la actual definición de biobancos para los centros de recursos biológicos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Otra importante diferencia de los biobancos frente a las colecciones se basa en que las

Tabla 1. Objetivos fundamentales de los biobancos

- Garantizar los derechos de pacientes y donantes.
- Asegurar la calidad de las muestras biológicas y los datos asociados puestos a disposición de la comunidad científica.
- Garantizar un adecuado proceso de gestión de las muestras y sus datos asociados.
- Actuar dentro del marco normativo.

muestras almacenadas en los primeros pueden ser empleadas de forma amplia y genérica en el ámbito de la investigación biomédica, mientras que las muestras asociadas a colecciones únicamente podrán emplearse en aquellas investigaciones para las cuales fueron obtenidas. Indudablemente, la irrupción de los biobancos en la investigación en biomedicina ha supuesto un salto cualitativo en el tipo de actividad y en el de los resultados obtenidos, ya que los biobancos deben garantizar, tal y como se recoge en su propia definición, la calidad de las muestras que almacenan y la optimización de su uso, aspectos no cubiertos o difícilmente cubiertos por las colecciones históricas de muestras biológicas.

2.1. Tipos de biobancos

Atendiendo a los posibles fines a los que se destinan las muestras, los biobancos se pueden clasificar atendiendo a su diseño.⁸ Además, los biobancos pueden desarrollar diferentes estrategias organizativas atendiendo a su organización.¹⁴ En la tabla 2 se definen los tipos y características de los biobancos de acuerdo con este diseño y estrategia organizativa. Incluyen los biobancos poblacionales, epidemiológicos y de enfermedades; y los biobancos en red, las redes de biobancos y los biobancos nacionales con fines de investigación biomédica.

2.2. Estructura y organización

De acuerdo con la definición de biobanco, el componente fundamental del mismo son las muestras biológicas. Sin embargo, para que un biobanco actúe

como una estructura de alto valor estratégico, con un correcto funcionamiento y con el fin de ofrecer un servicio a la comunidad investigadora, debe articularse como una unidad técnica de gestión. Desde el punto de vista legal, un biobanco tiene que incluir y estar constituido por los siguientes miembros: un titular, un director científico, un responsable de fichero y dos comités externos, uno científico y otro ético^{13,14} (figura 1).

Independientemente de los aspectos constitutivos de un biobanco, desde un punto de vista legal, para el correcto funcionamiento del mismo, se requiere contar con una estructura sólida de gestión constituida por un circuito de recogida de muestras, un sistema de gestión de la información y una gestión de calidad.⁷

El *circuito de recogida de muestras* se centra en los protagonistas indiscutibles de los biobancos: las propias muestras. Dependiendo de la finalidad del propio biobanco, este puede restringirse a albergar un único tipo de muestra o bien a múltiples tipos. De forma general, atendiendo a su naturaleza, podemos encontrar dos tipos de muestras: las muestras sólidas o de tejidos, y las muestras líquidas, que incluyen básicamente sangre, derivados hemáticos, saliva, orina, líquido cefalorraquídeo y otros. Además, los biobancos almacenan las muestras derivadas o producto de las anteriores, como son las muestras de ADN, ARN, y proteínas.

Una visión diferente a la propia naturaleza física de la muestra y que atiende más al circuito de procedencia de las mismas nos permite diferenciar:

- Muestras procedentes de excedentes quirúrgicos. Aquellas de tipo sólido

do procedentes de intervenciones quirúrgicas con fines de tratamiento que, tras ser valoradas por un médico especialista en patología, son consideradas como no necesarias para el adecuado diagnóstico histológico o anatómopatológico del paciente. Generalmente este excedente de tejido debe ser

seleccionado por el propio patólogo y es procesado para su conservación de forma inmediata. Estos procesamientos incluyen la congelación en isopentano o derivados para su almacenamiento a -80°C , congelación en otros medios o conservación en distintos medios estabilizantes como soluciones de formol,

Tabla 2. Clasificación de los biobancos atendiendo a su diseño y a su estructura organizativa

Por su diseño	
Biobancos poblacionales	Su finalidad última es identificar biomarcadores de susceptibilidad e identidad de la población general. Fundamentalmente albergan series de muestras de ADN de un amplio número de donantes sanos, representativos de una o varias áreas poblacionales.
Biobancos epidemiológicos	Son herramientas indispensables para multitud de áreas de investigación ya que albergan series de muestras representativas de una gran variedad de patologías, junto a sus datos clínicos asociados.
Biobancos de enfermedades	Enfocados a la identificación de marcadores de exposición. Albergan un gran número de muestras de ADN y suero de donantes controles y patológicos asociados a un gran número de datos recogidos de los donantes.
Por su estructura	
Biobancos en red	Definición: ¹⁴ Biobanco con una única organización y una actividad descentralizada. Varios biobancos se asocian creando un nodo central que se constituye como figura jurídica única que incluye a todas las demás. Las muestras suelen distribuirse en las diferentes instituciones que componen el biobanco (v.gr., Biobanco del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca o el Biobanco Vasco).
Red de biobancos	Definición: ¹⁴ Varios biobancos se asocian en torno a un nodo central que actúa como nexo entre ellos, llevando a cabo funciones de gestión y coordinación, aunque la entidad jurídica pertenece a cada uno de los biobancos de forma individual (v.gr., Red Técnica de Investigación Cooperativa en Cáncer).
Biobanco Nacional con fines de investigación biomédica	Definición: ¹⁴ Biobanco con fines de investigación biomédica creado por la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación por su especial interés general.

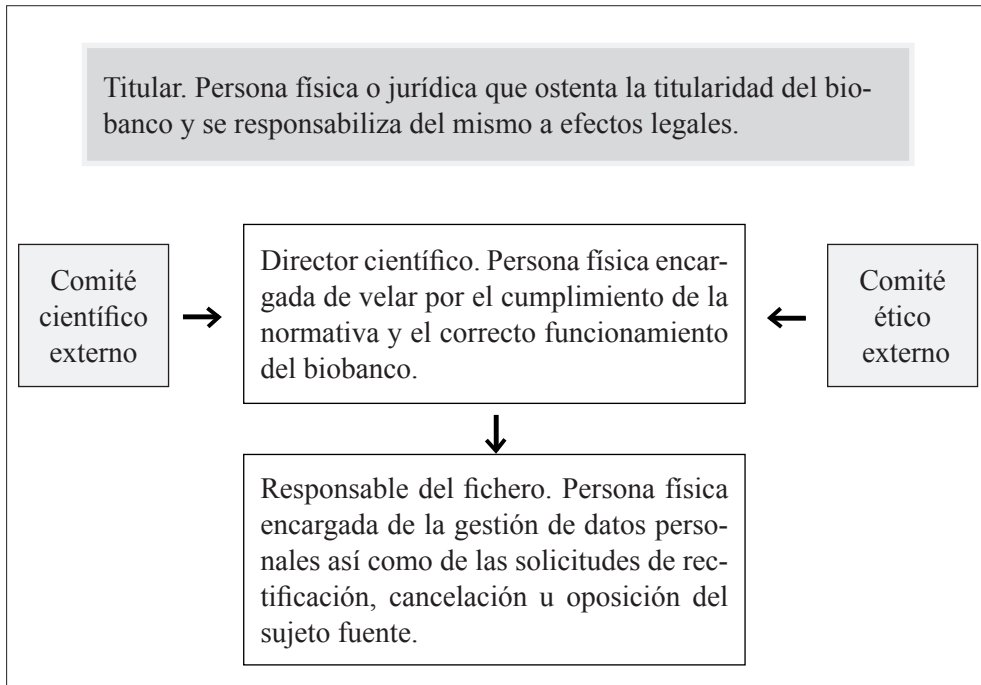


Figura 1: Estructura organizativa de los biobancos^{13,14}

soluciones estabilizadoras de ARN u otros.

- Muestras procedentes de excedentes diagnósticos. Son aquellas muestras sólidas o líquidas obtenidas con el fin de emitir un diagnóstico, y que quedan almacenadas para posibles revisiones o pruebas futuras. Estas muestras excedentarias se pueden emplear con fines de investigación biomédica, pero garantizando en todo momento que el material no se agote para permitir futuras intervenciones diagnósticas requeridas para el manejo del paciente. El ejemplo típico de este tipo de muestras son las biopsias de los archivos de anatomía patológica o los archivos de muestras de ADN de los servicios de genética.

- Muestras obtenidas específicamente para ser albergadas en el biobanco. Normalmente se trata de muestras líquidas,

obtenidas para uno o varios proyectos de investigación concretos y que son incorporadas en régimen de biobanco para su gestión, distribución y uso.

El segundo pilar requerido para el correcto funcionamiento de un biobanco es el *sistema de gestión de la información* (SGI). Esta gestión marca un hecho diferencial de los biobancos frente a las colecciones de muestras. Hasta la aparición de la estructura del biobanco, la tendencia general existente en investigación era emplear diversos formatos de bases de datos que no garantizaban las medidas de seguridad adecuadas para el tratamiento de datos de carácter personal. Como ya se ha mencionado, cualquier dato relativo a las condiciones de salud o enfermedad debe ser considerado como un dato de carácter per-

sonal y requiere, por tanto, medidas de seguridad alta.¹⁰ El SGI requerido en un biobanco debe ser una aplicación informática, que puede permitir trabajar en la red, que garantice la gestión integral de las muestras y de sus datos asociados bajo unas adecuadas medidas de seguridad, acorde con las que establezca la legislación vigente. Este SGI debe ser capaz de gestionar la recogida, el almacenamiento, las características del material biológico y el manejo de los datos asociados, así como de los documentos de consentimiento informado de los donantes, y de las solicitudes de muestras y los formularios de envío.¹⁶ En lo referente a la seguridad y a la confidencialidad, el SGI debe garantizar la privacidad de los datos, tanto de los donantes, mediante un sistema de doble codificación, como de los usuarios que soliciten muestras, y debe seguir unas recomendaciones generales (tabla 3).

El último pilar que garantiza el funcionamiento de un biobanco es la dis-

ponibilidad de *políticas de gestión de calidad*. El ciclo de vida de una muestra está compuesto por tres fases muy bien diferenciadas: una fase preanalítica, una fase analítica y una fase postanalítica. Todos los procesos que se llevan a cabo en cada una de estas fases influyen directamente en la calidad de los productos derivados de las muestras, y por tanto, tienen impacto en los posibles resultados obtenidos a partir de su uso. Esto obliga a establecer políticas de calidad con el objetivo de controlar y registrar todos los puntos clave en cada uno de los procesos o fases que pueden incidir en la calidad de las muestras.¹⁸ El objetivo último no es realizar un control exhaustivo de los procesos, sino recoger la información de las incidencias o eventos que pueden tener repercusión en el uso de las muestras.

De las distintas fases que pueden incidir en el rendimiento de las muestras, el reto fundamental en la gestión de la calidad reside en la monitorización y el

Tabla 3. Recomendaciones generales de un sistema de gestión de información^{10,17}

1. Acceso mediante diferentes perfiles de usuario, de forma que cada perfil tenga acceso a determinadas actividades, y permitiendo que únicamente el responsable del fichero y el director científico del biobanco tengan acceso a toda la información del sistema.
2. Acceso a la aplicación mediante un sistema seguro de usuario y contraseña, con un límite de intentos reiterados de acceso no autorizado y de periodicidad del cambio de contraseñas.
3. Registro de accesos: usuario, hora, fichero, tipo de acceso, autorizado o denegado, con una conservación del mismo de dos años.
4. Realización de copias de seguridad y de reconstrucción de los datos a partir de la última copia.
5. Transmisión de datos a través de redes electrónicas cifradas.

establecimiento de unos requerimientos mínimos en la fase preanalítica. Esta fase preanalítica podríamos definirla como el conjunto de aquellos factores que acontecen antes de la recepción de la muestra en el propio biobanco, incluyendo el método físico de obtención de la muestra, su circulación en el propio hospital o las condiciones ambientales de manejo. Con el objetivo de establecer unos requerimientos mínimos que controlen estos aspectos preanalíticos, la Society for Biological and Environmental Repositories Biospecimen Science Working Group ha propuesto el denominado *Standard PRE-analytical Code* (SPREC).¹⁹ Este código SPREC consta de siete dígitos correspondientes a las siete variables preanalíticas fundamentales: tipo de muestra, origen, tiempo de isquemia caliente, tiempo de isquemia fría, tipo de fijación, tiempo de fijación y almacenamiento.

Los programas de garantía de calidad de los biobancos tratan, por tanto, de establecer los criterios de calidad generales en materia de desarrollo, manejo, monitorización, evaluación, documentación y comunicación que deberán cumplir todos los órganos implicados como medio para garantizar una alta calidad en las actividades que se lleven a cabo.¹⁷ La forma de garantizar estos criterios de calidad debe basarse en procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que especifiquen unos protocolos únicos para los diferentes procesos llevados a cabo en la gestión de muestras.⁷ De esta forma, los PNT para el manejo de las muestras líquidas difieren en función del producto derivado que se quiera obtener y de la muestra madre de la

que se trate, mientras que, en general, los PNT para las muestras tisulares son más homogéneos ya que lo habitual es almacenar la muestra madre.^{20,21}

También es necesaria la realización de controles periódicos de calidad a un porcentaje aleatorio de todas las muestras almacenadas en los biobancos, siguiendo las recomendaciones de diversos grupos de consenso en materia de biobancos y bancos de tejidos nacionales e internacionales, como son la International Society for Biological and Environmental Repositories, la International Agency for Research on Cancer o la TuBaFrost European Tumor Bank Network. Además del estricto control de calidad que debe realizarse de las muestras albergadas en un biobanco, también es necesario realizar controles de calidad de la gestión de las muestras y de sus datos asociados.

2.3. Aspectos ético-legales

La normativa sobre investigación biomédica y sobre ensayos clínicos es muy extensa tanto a nivel europeo como español.^{10,24,28} Sin embargo, la regulación referente a la conservación y uso de muestras biológicas de origen humano, hasta la publicación de la Ley de Investigación Biomédica, ha sido verdaderamente muy escasa. La publicación del Real Decreto 1716/2011 ha completado el marco legislativo que rige los aspectos ético-legales del funcionamiento de los biobancos.²² Como ya se ha mencionado anteriormente, las muestras biológicas y sus datos asociados son considerados datos de carácter personal y deben ser tratados bajo un estricto control,^{9,10,23}

que en los biobancos se lleva a cabo mediante estos tres instrumentos.¹⁴

1. Consentimiento informado (CI). Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez haya recibido la información necesaria.²⁴ La obtención de muestras asociadas a un proyecto de investigación concreto, o la utilización de muestras procedentes de excedentes quirúrgicos o diagnósticos que vayan a ser almacenadas en un biobanco y utilizadas con fines de investigación, requieren el consentimiento previo del sujeto.^{22,23} El donante debe ser informado, tanto verbalmente como por escrito de la finalidad de su donación. La información mínima que debe contener el documento de CI,¹⁴ y que debe permitir a los donantes tomar decisiones sobre los usos presentes y futuros de sus materiales biológicos,²⁵ está reconocida en la legislación vigente. El CI debe considerar los fines biológicos y genéticos específicos de la investigación que se va a realizar,²⁵ y debe permitir al donante revocar el consentimiento en cualquier momento o restringir el uso de sus muestras en determinadas investigaciones.^{13,14,25} También es necesario señalar al donante la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud y a la de sus familiares, siendo necesario que exprese su deseo de ser o no informado de estos hallazgos, así como de ser informado de que no recibirá ningún beneficio económico por la donación.¹⁴

2. Prioridad de los intereses asistenciales del sujeto fuente. Cuando las muestras hayan sido obtenidas con una finali-

dad diagnóstica o terapéutica, el uso en investigación de las mismas —siempre que exista consentimiento expreso del sujeto— nunca podrá comprometer aquellos fines. Además, si por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesitan, podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas.^{14,22} Las muestras obtenidas con una finalidad diagnóstica con posterioridad a la Ley de Investigación Biomédica solo podrán ser albergadas en un biobanco y ser donadas para investigación biomédica cuando exista consentimiento expreso del paciente. Aquellas muestras excedentes diagnósticos anteriores a la entrada en vigor de dicha ley se acogerán a la disposición transitoria segunda, en la que se recoge que estas muestras podrán tratarse como muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable.¹³

3. Comités de ética e investigación. Como hemos indicado, todo biobanco tiene que estar adscrito a dos comités externos a la organización del biobanco, que velen por el cumplimiento y la autorización de todos los procedimientos de funcionamiento del biobanco, y que, junto con la dirección científica, valoren las solicitudes de cesión a terceros de muestras, velando siempre por la voluntad de los donantes.^{7,14}

Con el fin de dar transparencia al acceso y uso de las muestras contenidas en los biobancos, tanto a donantes como a investigadores, estos biobancos deben es-

tar autorizados por la Comunidad Autónoma correspondiente y registrados en el Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), que publicará todos los datos relativos a los biobancos autorizados.^{14,22}

3. ¿PARA QUÉ PODEMOS UTILIZAR LOS BIOBANCOS?

Como ya se ha explicado, la producción científica mundial ha crecido de forma exponencial en los últimos 30 años,² y es cada vez más patente el gran desarrollo biotecnológico en la medicina. La investigación actual se orienta hacia una investigación traslacional que requiere acciones de colaboración entre instituciones y, de forma notable, el análisis y validación de hipótesis en grandes cohortes representativas y homogéneas de muestras biológicas con datos asociados. Únicamente desde este abordaje es posible obtener hallazgos significativos aplicables a la clínica.¹⁵ Esta tendencia queda recogida a nivel nacional y europeo, tanto en el 7.º Programa Marco como en el Plan Nacional de I+D+i 2008-2011, que priorizan la investigación traslacional en el ámbito de la salud; y se refleja también en el Programa Marco Horizonte 2020 y en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016,¹⁵ que centran sus esfuerzos en promover la investigación de las enfermedades más prevalentes, la investigación clínica, la salud pública y los servicios de salud; la rehabilitación y el desarrollo de entornos asistidos y orientados al abordaje de la cronicidad; el estudio de las enfermedades raras, el

conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad, y el desarrollo de la nanomedicina y de la medicina personalizada.

Una de las bases más importantes para lograr estos objetivos es el empleo de muestras biológicas humanas con información clínica asociada, denominadas también muestras anotadas.^{3,15,26} En los últimos años, y tal y como se plantea en el último objetivo del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016, una de las prioridades en biomedicina es la identificación de nuevas dianas terapéuticas que permitan abrir nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento, que sean capaces de demostrar eficacia clínica, y que se basen en alteraciones moleculares en la enfermedad que puedan ser utilizadas como factores predictivos. Los grandes avances en esta medicina personalizada se han alcanzado a través de la realización de grandes estudios con asignación aleatoria con análisis asociados de amplias series de muestras de excelente calidad.²⁷ Todo esto ha contribuido a desarrollar en los últimos años un creciente interés por las muestras biológicas y su información clínica asociada para su empleo en investigación.

Si bien dentro del ámbito hospitalario, asociadas al proceso diagnóstico, existen importantes colecciones de muestras en diversos servicios asistenciales, los laboratorios de investigación no asociados a servicios asistenciales o las instituciones fuera del entorno hospitalario tienen muy limitado el acceso a ellas. En muchos casos, además, la conservación de estas muestras ha sido inadecuada, sin que existieran medidas que aseguraran

su calidad y trazabilidad. Por otra parte, muchas de las colecciones ya existentes no almacenan datos asociados ni CI por parte del paciente.^{7,23}

En este contexto, los biobancos se desarrollan y justifican para subsanar y asegurar los criterios aquí expuestos, y recogidos en la tabla 4, centrándose en el cumplimiento de la legislación para la gestión de las muestras, en salvaguardar los intereses del donante y en ofrecer a la comunidad investigadora una herramienta útil.

4. MODO DE FUNCIONAMIENTO Y TRABAJO DE LOS BIOBANCOS

El modelo de biobanco en nuestro territorio, definido en la actual legislación, constituye un verdadero punto de inflexión en el manejo e investigación con muestras biológicas.¹⁴ Tal y como se ha descrito, los biobancos se conciben como puentes de unión entre la muestra biológica de alta calidad y los investigadores, siempre preservan-

do la voluntad de los donantes. Desde el punto de vista de estos, el biobanco garantiza la confidencialidad de sus datos y un correcto uso y gestión de sus muestras. Además, en última instancia, favorece la investigación biomédica de calidad y el avance de la nueva medicina personalizada para beneficio directo de los pacientes y la sociedad. Desde el punto de vista de la comunidad investigadora, el biobanco facilita el acceso al mayor número posible de muestras anotadas con unos requisitos de calidad, gratuidad y transparencia que proporcionan seguridad jurídica al investigador.²²

El flujo de actividad de un biobanco comienza con los donantes que, a través de la aceptación y firma del CI, autorizan que parte de su muestra junto con sus datos pasen a formar parte del biobanco. En este proceso están implicados un gran abanico de facultativos de diferentes especialidades que se encargan de explicar el concepto de biobanco y obtener el CI. Una vez

Tabla 4. Desarrollo y justificación de los biobancos. Aspectos esenciales

1. Armonizar e integrar las colecciones de muestras biológicas ya existentes.
2. Dar apoyo a la investigación facilitando el acceso a las muestras a grupos de investigación e industria, fomentando la colaboración.
3. Generar nuevas colecciones de muestras de diferentes patologías, con especial interés en series de enfermedades raras y cohortes de pacientes sanos o control.
4. Garantizar una excelente calidad y trazabilidad de las muestras biológicas, siguiendo las directrices para el manejo de muestras y los requisitos mínimos de las sociedades internacionales y nacionales en materia de biobancos,^{18,20,21,26} con el fin de asegurar su máxima homogeneidad.
5. Proteger los derechos de los donantes, garantizando el correcto uso de sus cesiones.²⁴

obtenida la muestra dentro de los parámetros de calidad establecidos, pasa a ser almacenada en el biobanco donde será registrada en el SGI otorgándole un código de identificación. El flujo de la muestra concluye con su cesión a terceros para ser empleada en investigación biomédica. Cuando un investigador solicita muestras al biobanco debe especificar qué tipo y número de muestras requiere, así como en qué proyecto van a ser empleadas, aportando objetivos y finalidades del mismo y las fuentes de financiación de las que dispone para llevar a cabo el proyecto de investigación. La solicitud pasa a ser evaluada por los comités de ética e investigación externos, y el director científico del biobanco, que se encargarán de valorar los aspectos éticos y la calidad científica del proyecto, así como de determinar la factibilidad de cesión de las muestras solicitadas. En caso de emitir un informe favorable, las muestras solicitadas serán cedidas al investigador solicitante.

5. MUESTRAS BIOLÓGICAS Y BIOBANCOS: ASPECTOS NO RESUELTOS

Debido a que la actividad de los biobancos es muy reciente, en el recorrido desde su creación han surgido multitud de aspectos no resueltos, mecanismos de acción poco operativos, o incluso errores que deben ser corregidos. A continuación queremos enumerar algunos de los aspectos no resueltos en el articulado de las leyes que rigen el funcionamiento de los biobancos y que podrían ser fuente de potenciales conflictos en su funcionamiento y gestión.

5.1. *Muestras biológicas en ensayos clínicos y uso de archivos históricos*

Tal y como dispone la normativa vigente,¹⁴ esta es de aplicación:

- a) A los biobancos con fines de investigación biomédica, colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica y muestras biológicas de origen humano utilizadas en proyectos de investigación, incluidas las que se utilicen en el marco de un ensayo clínico.
- b) A los biobancos, colecciones de muestras biológicas de origen humano y muestras biológicas de origen humano obtenidas con fines asistenciales o diagnósticos, en tanto todas o algunas de las muestras se vayan a utilizar también con fines de investigación biomédica.

Este enunciado ha supuesto una importante controversia en el ámbito hospitalario, en la comunidad investigadora y en la industria farmacéutica. Los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios se rigen por su propia normativa específica^{28,29} —a la espera de su nueva redacción, prevista en los próximos meses—.

Una vez finalizado un ensayo clínico, las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas durante el mismo pueden formar parte de una colección o de un biobanco.^{14,30} Sin embargo, se plantean tres importantes cuestiones en torno a este tipo de muestras y su relación con los biobancos: la

no obligatoriedad de que este tipo de muestras entren en un biobanco o colección, en qué momento deberían hacerlo (cuándo se considera un ensayo clínico como finalizado), y si aquellas muestras biológicas dispuestas en archivos históricos de servicios asistenciales hospitalarios y que son requeridas por un ensayo clínico —con la consiguiente firma de un consentimiento informado específico para este uso— deben pasar o no por el régimen de biobanco.

De forma general, este aspecto de la normativa no ha sido bien acogido ni por la industria farmacéutica ni por los propios investigadores clínicos y promotores de ensayos independientes (grupos cooperativos, sociedades científicas), ya que las muestras empleadas en los ensayos clínicos son altamente específicas, extraordinariamente seleccionadas y con una gran cantidad de datos clínicos asociados generados en un contexto normalizado y controlado sobre una intervención terapéutica única, además

de implicar una importante inversión económica. En un número importante de ensayos, el seguimiento de los pacientes reclutados y los estudios sobre las muestras asociadas a los mismos se prolongan durante largos periodos de tiempo, más allá de la fase de reclutamiento, y es muy difícil conocer a priori en qué biobanco o colección serán incluidos los posibles excedentes de la muestra asociada al ensayo clínico. Por otra parte, la decisión de aleatorización o del propio reclutamiento del paciente en un ensayo clínico, se basa en ocasiones en la medida de ciertos factores sobre muestras biológicas, y no existe consenso entre la comunidad científica sobre qué intervención en este contexto podría considerarse o no como una actividad asistencial o diagnóstica, siendo de nuevo una fuente de conflictos entre la gestión de las muestras asociadas a los biobancos y los promotores de los ensayos. En la tabla 5 se muestran algunas cuestiones actualmente no resueltas.

Tabla 5. Ensayos clínicos. Cuestiones no resueltas

1. ¿Los biobancos tienen la agilidad suficiente para liberar una muestra en régimen de biobanco para realizar una prueba diagnóstica que permita a un paciente ser incluido en un ensayo clínico?
2. ¿Si un paciente ha consentido ser reclutado en un ensayo en cuyos objetivos se plantean medidas de uso de muestras biológicas, este consentimiento entra en conflicto con un consentimiento previo de donación a biobanco?
3. ¿Cuándo se puede considerar cerrado un ensayo para que los excedentes de uso de las muestras asociadas deban ser asignadas a un biobanco? Y, ¿a qué biobanco?, ¿al que generó la muestra o al que designe el promotor del ensayo para evitar romper la unidad de la colección?
4. ¿El retorno al biobanco de una muestra asociada a un ensayo no haría desligar los datos clínicos de altísimo valor generados en el mismo de la propia naturaleza física de la muestra reduciendo extraordinariamente su valor?

Existe consenso en que el Real Decreto 1716/2011 es aplicable a las muestras obtenidas con fines asistenciales o diagnósticos en el ámbito hospitalario, en tanto que todas o algunas puedan ser empleadas con fines de investigación biomédica. Este apartado implica a aquellas colecciones históricas de muestras asistenciales, siendo unas de las más relevantes las almacenadas en los departamentos de anatomía patológica.^{12, 22} Las muestras almacenadas con fines asistenciales son innumerables —cientos de miles— y, siendo estrictos con el cumplimiento de la normativa, todas deberían o podrían ser incluidas en régimen de biobanco. Sin embargo, esta acción no es factible ya que gestionar con calidad este número de muestras colapsaría el propio funcionamiento del biobanco y sería imposible que desempeñase sus funciones, además de que se pone en duda el valor de incluir muestras de escaso valor intrínseco o sin datos clínicos de calidad asociados. Lo esperable y coherente parece ser realizar una incorporación de las muestras atendiendo a solicitudes concretas por parte de los investigadores. En todo caso, hay que tener presente que, al tratarse de muestras asistenciales, únicamente se podrán incorporar al régimen de biobanco los excedentes diagnósticos, previa obtención del CI para donación al biobanco, y habrá que reservar material para cualquier uso planteado o necesario para intervenciones diagnósticas futuras.

5.2. *Colecciones de muestras*

Las muestras de origen humano que vayan a ser destinadas a la investigación biomédica podrán ser almacenadas en un

biobanco, o mantenerse conservadas para su utilización en un proyecto de investigación concreto o como colección para fines de investigación biomédica fuera del ámbito organizativo de un biobanco.⁴ El que la normativa permita la presencia de colecciones de muestras ha supuesto una enorme dificultad para la labor de los biobancos y perjudica enormemente el desarrollo de una investigación biomédica de calidad. Las colecciones de muestras no precisan todas las regulaciones y controles obligados en los biobancos, siendo su único requisito la presencia de un CI específico de la colección y el uso por un investigador titular registrado.^{13,14} Por este motivo, las colecciones no precisan del uso de SGI, ni de una política de control de calidad o de trazabilidad de las muestras. Aunque el espíritu de la normativa debería ser el de fomentar la participación y formación de biobancos con el fin de favorecer el acceso y la calidad de las muestras, la disposición sobre las colecciones alimenta una corriente reacia a albergar muestras en los biobancos, fundamentada en gran parte por la creencia de que los grupos más pequeños se verán más desfavorecidos por el coste de solicitud de muestras a biobancos, tanto en términos económicos como logísticos, y porque algunos investigadores consideran que el control de un biobanco sobre las muestras puede entorpecer o establecer algún tipo de cortapisa a su línea de trabajo. Para tratar de solventar esta situación, los biobancos deben trabajar y realizar un esfuerzo real con el fin de reducir y facilitar al máximo los trámites y tiempos de espera, así como para dar respuestas eficaces a los requerimientos de la comunidad científica.

5.3. Retorno de datos

Un aspecto muy controvertido en relación con los biobancos es el referido a la devolución al propio donante de los resultados obtenidos de las investigaciones que se realicen con las muestras albergadas en biobancos.²² La normativa vigente y el flujo planteado dentro de la comunidad de biobancos establecen que los datos obtenidos de las investigaciones realizadas con muestras de biobancos sean retornados al biobanco y se adjunten con los datos ya asociados a la muestra, con el fin de enriquecer la propia muestra almacenada y evitar duplicidades en algunos usos de la misma. Por otra parte, la normativa española reconoce el derecho del donante a conocer los datos concretos que pudieran ser relevantes para su salud o la de su familia.^{13,14}

Esta medida de retorno de los datos obtenidos de las investigaciones a los propios biobancos no ha sido muy bien acogida dentro de la comunidad investigadora y, en muchos casos, no se está produciendo. Es discutible también si el retorno de datos novedosos, o de aquellos que probablemente tienen solo valor en el contexto del estudio realizado pero no desligados o de forma individual, enriquece el contenido de los biobancos. Además, si los biobancos se establecen en el futuro como únicas fuentes de series de muestras, la situación podría pervertirse al crearse de hecho un monopolio en términos de condiciones de cesión que imponga contratos o normativas que exijan a la comunidad investigadora este retorno de información o de los datos generados. Además, pueden existir conflictos con la propiedad inte-

lectual de los datos generados e impedir la transferencia o patentabilidad de los mismos, aspecto crucial en los nuevos planteamientos del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Probablemente, los Comités de Ética deban trabajar en intentar aportar soluciones para la resolución de estos conflictos.

5.4. Sostenibilidad de los biobancos

Es indudable que el desarrollo de la investigación actual y futura enfocada hacia una investigación traslacional precisa de plataformas de servicio o de apoyo, como los propios biobancos, que permitan y fomenten el trabajo colaborativo y de calidad. A nivel global, desde 1999 son muchos los grupos cooperativos científicos existentes implicados en el desarrollo de biorrepositorios, como la International Society for Biological and Environmental Repositories, la European, Middle Eastern and African Society for Biopreservation and Biobanking, y los grupos de trabajo Marble Arch y TubaFrost. En España, para fomentar la investigación traslacional y potenciar la creación y estabilización de colecciones de muestras dentro de la estructura de biobanco, el Ministerio de Ciencia e Innovación, a través del ISCIII, crea, en 2009, una red de biobancos hospitalarios, en la que también se incluyen otros biobancos de tipo no hospitalario.

La misión principal de la Red Nacional de Biobancos es el desarrollo de una estructura cooperativa de servicio público, dirigida a la comunidad científica, conformada por biobancos sólidos y establecidos, que faciliten el

acceso a series o cohortes de muestras y contribuyan a garantizar el respeto a los derechos y libertades fundamentales de los pacientes. Gracias a la convocatoria 2010-2013 de la Red Nacional de Biobancos, se han podido desarrollar la gran mayoría de los biobancos hospitalarios españoles, se han incrementado las infraestructuras de los espacios dedicados a biobanco, con la adquisición de SGI adecuados a la normativa vigente y la incorporación de personal con dedicación a tiempo completo a esta actividad. A través del ISCIII se va a convocar financiación para la creación y mantenimiento de una plataforma de biobancos, dentro de programa de Acción Estratégica en Salud para el periodo 2014-2017, en el que los biobancos se incluyen como un área temática imprescindible. Sin embargo, el marco económico y la falta de objetivos a largo plazo de las autoridades competentes no aseguran la viabilidad de la misma.

Ciertamente, y dada la situación actual, la sostenibilidad de los biobancos es incierta. La evolución natural de la financiación de los biobancos debería tender hacia una disminución de las ayudas por parte de las convocatorias públicas, y un incremento de la integración y financiación por parte de las propias instituciones y de las Comunidades Autónomas. Las instituciones deberían considerar el integrar a los biobancos como estructuras o servicios del ámbito hospitalario, asignándoles, dentro del plan económi-

co anual, una partida fija de personal y gastos. Sin embargo, en realidad, los biobancos se sustentan mayoritariamente por las ayudas proporcionadas por la Red.

Otro de los aspectos que está frenando la evolución y desarrollo de los biobancos es el escaso retorno económico que producen. Aunque los biobancos son estructuras sin ánimo de lucro, deben repercutir sus costes de funcionamiento en la cesión de cada muestra, incluyendo los procesos de obtención, mantenimiento, manipulación, envío y otros gastos de similar naturaleza relacionados con las propias muestras.¹³ Sin embargo, no existe de forma precisa una estimación real del coste de esas muestras y, como hemos mencionado antes, establecer tarifas de cesión elevadas penalizaría a aquellos grupos de investigación solicitantes con menos recursos, de menor tamaño o que requieren la conservación de grandes series de muestras. Por otra parte, en la actual situación económica, los recursos disponibles en el ámbito científico en nuestro entorno son exigüos y las previsiones futuras no son favorables. De esta forma, se penalizaría a nuestros biobancos por una posible falta de competitividad con repositorios en otros ámbitos, y a los grupos de investigación en nuestro territorio que quisieran acceder a las muestras albergadas en los mismos.

REFERENCIAS

1. Segovia de Arana JM. Investigación Biomédica en España. Real Academia de las Ciencias Morales y Políticas. 2004. Disponible en: <http://www.racmyp.es/docs/anales/A82/A82-11.pdf>. Consultado el 19 de febrero de 2013.
2. Puerta JL, Martín-Moreno JM. Valoración de la investigación que se realiza en los hospitales españoles. *Rev Clin Esp*. 2011; 211: 169-78
3. García Sánchez MI, Gamero García MA, Izquierdo Ayuso G. Biobancos: una herramienta necesaria para el futuro de la investigación biomédica. *Rev Esp Esclerosis Múltiple*. 2010; 14: 14-21.
4. Tribunal Internacional de Nuremberg. Código de Nuremberg. 1947. Disponible en: <http://www.pcb.ub.edu>. Consultado el 18 de marzo de 2013.
5. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado el 8 de abril de 2013.
6. Informe Belmont. Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación. Belmont: 1979. Disponible en: <http://www.pcb.ub.edu>. Consultado el 25 de marzo de 2013.
7. Sánchez-Romero JM, González JM. Biobancos, laboratorios clínicos e investigación biomédica. *Rev Lab Clin*. 2010; 3: 201-5
8. Riegman P, Morente MM, et al. Biobanking for better Healthcare. *Mol Oncol*. 2008; 2: 213-22.
9. Cabrero Feliu L, de Abajo Iglesias FJ, de la Fuente Honrubia C, Serrano Castro MA. Rutas administrativas y requisitos éticos y legales en la investigación biomédica con seres humanos en España: una guía para investigadores. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 118-25.
10. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm 298 de 14 de diciembre de 1999.
11. Instituto de Salud Carlos III. ¿Qué es un biobanco? Red Biobancos. Disponible en: <http://www.redbiobancos.es/secciones.aspx?i=35>. Consultado el 3 de abril de 2013.
12. Morente M, Fernández PL, De Álava E. Biobanking: Old activity or young discipline? *Sem Diagn Pathol*. 2008; 25: 317-22
13. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
14. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE n.º 290 de 2 de diciembre de 2011.
15. Bosch-Comasa A, Morente MM. Importancia de los biobancos para el desarrollo biomédico en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 643-4.

16. Red Valenciana de Biobancos, Centro superior de investigación en salud pública, Generalitat Valenciana. Software de gestión de biobancos. Disponible en: http://www.csisp.gva.es/c/document_library/get_file?uuid=411af973-adcd-4a43-8e51-d032b4b11622&groupId=10157SGI. Consultado el 3 de abril de 2013.
17. Fundación Jiménez Díaz. Normativa de funcionamiento del Biobanco de la Fundación Jiménez Díaz. Disponible en: http://www.fjd.es/instituto_investigacion/es/inicio.html. Consultado el 3 de abril de 2013.
18. Moore HM, Kelly AB. Biospecimen Reporting for Improved Study Quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol.* 2011; 119: 92-101.
19. Betsou F, Lehmann S, Ashton G, et al. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1004-11.
20. Caboux E, Plymoth A, Hainaut P (eds). Common minimum technical standards and protocols for biological resource centres dedicated to cancer research. Working Group Report 2. Lyon: IARC; 2007.
21. ISBER. 2008-Best practices for repositories: Collection, storage, retrieval and distribution of biological materials for research (2.^a ed). *Cell Preserv Technol.* 2008; 6: 3-56.
22. García del Pozo J, Martín-Arribas MC, Arias-Díaz J. Aspectos prácticos de la nueva normativa para el almacenamiento de muestras destinadas a la investigación en España. *Med Clin (Barc).* 2013; 140: 374-9.
23. Martín Arribas C, Arias J. Biobancos y utilización de muestras de origen humano en investigación quirúrgica. Marco normativo actual. *Cirugía Española.* 2011; 4: 209-11.
24. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE n.º 274 de 15 de noviembre de 2002.
25. Porter C, Borry P. A proposal for a model of informed consent for the collection, storage and use of biological materials for research purposes. *Patient Educ Couns.* 2008; 71:136-42.
26. Balfour-Sartor R, et al. Translacional research: bridging the widening gap between basic and clinical research. *Gastroenterology.* 2003; 124:1178.
27. Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23: 112-9.
28. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
29. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE n.º 178 de 27 de julio de 2006.
30. Respuestas a las preguntas más comunes sobre el Real Decreto 1716/2011 sobre biobancos. Versión 8 de Junio de 2012. Disponible en: <http://www.isciii.es>. Consultado el 4 de abril de 2013.

El futuro de los ensayos clínicos
con medicamentos

El sentido y las razones del cambio

CÉSAR HERNÁNDEZ GARCÍA
MARIANTONIA SERRANO CASTRO
LUIS ARTURO PÉREZ BRAVO

SUMARIO

1. Introducción	440
2. Situación de la investigación clínica en la Unión Europea y España	441
3. ¿Realmente es necesario realizar investigación clínica en nuestro país?	447
4. El futuro de los ensayos clínicos	450
4.1. Tendencias globales de la investigación clínica con medicamentos	450
4.2. Cambios en la regulación europea de ensayos clínicos con medicamentos	454
4.3. Cambios en la normativa española de ensayos con medicamentos	456
5. Conclusiones	458
Referencias	459

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La Unión Europea se encuentra inmersa en un proceso de revisión de la legislación vigente de ensayos clínicos con medicamentos. Los cambios planteados pretenden simplificar el proceso de autorización de un ensayo y facilitar la actividad investigadora en una situación de pérdida de competitividad relativa de la Unión Europea con respecto a otros países en esta materia.
2. La actual legislación española también se encuentra en proceso de revisión. Aunque la autorización de ensayos clínicos con medicamentos se ha mantenido estable desde 2007 a 2012, se han identificado elementos de mejora y simplificación de los procedimientos que pueden contribuir a mejorar la competitividad de España en este campo.
3. Potenciar la investigación clínica y ser competitivos en esta área es una necesidad para el país que favorece tanto a pacientes como a investigadores, al sistema nacional de salud y al tejido industrial.
4. Las necesidades reales deben marcar la agenda de la investigación clínica, con independencia de otros condicionantes. Las administraciones deben tener su propia agenda de investigación y colaborar con grupos cooperativos de profesionales para tener una investigación fuerte con promoción no comercial.
5. La investigación clínica no puede estar secuestrada por el desarrollo industrial de medicamentos o por la regulación de los mismos. La investigación clínica promovida por la industria debería tener un retorno independiente del precio de la innovación.
6. El avance vertiginoso de la tecnología (la farmacogenética, por ejemplo) supone un beneficio para la sociedad y el conocimiento, pero conlleva algunos riesgos que deben ser controlados.

1. INTRODUCCIÓN

Discutir sobre el futuro de los ensayos clínicos con medicamentos en España y en la Unión Europea (UE) se antoja difícil sin reflexionar, siquiera brevemente, sobre los aspectos sociales, económicos y políticos que enmarcan la situación de cambio en la que estamos inmersos. La globalización, el vertiginoso desarrollo científico y tecnológico, la abundancia de información o el final de la era industrial, tal y como la hemos conocido hasta ahora, no son ajenos a los cambios que se han producido, y se van a seguir produciendo, en un área de desarrollo humano como es la investigación clínica. Como tampoco lo son los cambios demográficos en la UE (incremento de la expectativa de vida y baja natalidad, así como sus respectivas consecuencias), los cambios en las expectativas sociales e individuales marcadas por un cierto relativismo ideológico, o la búsqueda de la calidad de vida incluso por encima de otros resultados en salud. Todo ello, además, en un contexto de cambios en las actividades económicas, en la organización del trabajo, en las formas de vida, con una tendencia marcada a la organización en redes (redes de investigadores, redes de pacientes) en un entorno que desafía los paradigmas de la gran industria, con una concentración del poder financiero que marca de alguna manera el desarrollo limitándolo a sus necesidades. Pero, al mismo tiempo, en un entorno multicultural en el que se reavivan los fenómenos de exclusión social y los retos a la sostenibilidad de los sistemas socio-sanitarios clásicos. En definitiva, la per-

sonalización frente a la estandarización de los procesos, los equipos como base del avance, la autonomía individual y colectiva frente al control centralizado de los procesos, las redes de conocimiento y el individuo adueñándose del centro del sistema.

En esta situación, el motor de los ensayos clínicos con medicamentos, de la investigación clínica en general, sigue siendo la existencia de necesidades médicas (quizá habría que decir sociosanitarias) no cubiertas, pero el entorno en el que se desarrolla ha cambiado notablemente, al mismo ritmo que ha cambiado la sociedad. El problema no es ya cómo proteger más y mejor a los sujetos que participan en la investigación clínica, aunque obviamente se puede progresar en cualquier aspecto. La connotación negativa que acompañó a la investigación en seres humanos durante algunas décadas del siglo XX ha sido superada, primero, por el Código adoptado en Nüremberg en 1947 y, definitivamente, por la Declaración de Helsinki de 1964 incorporada a las legislaciones europea —Directiva 2011/20/CE—¹ y nacional —Real Decreto 223/2004—.² La protección de los derechos, el bienestar y la dignidad del ser humano constituye el elemento vertebrador de la legislación. Esta garantiza también que los resultados sean de calidad y, por lo tanto, útiles para sus fines. La necesidad de cambio tampoco deriva, aunque sí en alguna medida como veremos más adelante, de un cambio radical de la metodología para realizar los ensayos clínicos. El motor del cambio proviene de la necesidad de adaptarse a un entorno, no ya disperso sino globalizado,

en el que el conocimiento generado en terceros países es tan válido como el que se desarrolla localmente. Un entorno en el que la capacidad de desarrollo de nuevos medicamentos, sobre todo en las primeras fases, no requiere de la presencia de una gran industria detrás. Un entorno en el que los investigadores independientes multiplican su potencia trabajando en equipo. En definitiva, un entorno en el que es necesario incrementar la competitividad de la UE frente a terceros países porque, de otra manera, puede terminar teniendo un papel meramente testimonial en el campo de la investigación clínica. Todo ello con pacientes que pugnan por ser elementos centrales del proceso, venciendo la tradicional asimetría de conocimiento y ejerciendo su papel, imponiendo sus valores y necesidades.

La UE y España, como Estado miembro, están actualmente inmersas en un proceso de revisión de la legislación de ensayos. Estos cambios se centran sobre todo en cuestiones organizativas que favorezcan este incremento en la competitividad dentro del entorno actual. Después de más de 10 años de legislación se han identificado áreas potenciales de mejora que pueden corregir algunos errores y hacer más atractiva la investigación en Europa y también en nuestro país.

2. SITUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN LA UNIÓN EUROPEA Y ESPAÑA

Los fenómenos de globalización, la «industrialización» de la investigación clínica, esto es, la creación de una industria de la investigación clínica subcontratada

por la industria farmacéutica,³ y la necesidad de acortar los ciclos de desarrollo de los nuevos medicamentos han tenido como consecuencia un desplazamiento de los ensayos promovidos por la industria farmacéutica desde las regiones más desarrolladas de Norteamérica, Europa y Australia a países de Europa del Este, Sudamérica y Asia.

Según datos de la Comisión Europea,⁴ en la UE y el Espacio Económico Europeo se presentan cada año alrededor de 4.400 solicitudes de autorización de ensayos clínicos con medicamentos (figura 1), de los cuales un 24% corresponden a solicitudes de un mismo ensayo en varios países de la UE. Estos ensayos se distribuyen, aproximadamente, en un 79% de ensayos promovidos por la industria farmacéutica y un 21% por otro tipo de promotores como, por ejemplo, instituciones académicas u otros promotores sin interés comercial (figura 2), si bien es cierto que los porcentajes varían mucho de unos países a otros. Los datos disponibles indican que el número de solicitudes de autorización de ensayos clínicos en la UE ha caído aproximadamente un 18% entre 2007 y 2012, los costes medios se han incrementado y los plazos para iniciarlos se han alargado en promedio.

La situación en España es ligeramente distinta a la del conjunto de la UE ya que entre un 60 y un 70% de los ensayos clínicos autorizados en España tienen carácter multicéntrico y multinacional, aunque no necesariamente involucren exclusivamente a países de la UE. Además, en el periodo 2007-2012, el número de autorizaciones de ensayos creció en España en un promedio de un 3,8% anual

(figura 1).⁵ Mientras que se ha mantenido el número de ensayos promovidos por las compañías farmacéuticas, el número de ensayos promovidos por investigadores, grupos cooperativos, universidades y sociedades científicas creció en el mismo periodo de tiempo desde un 23% hasta

el 27% del total de los ensayos clínicos autorizados (figura 2). La incentivación de este tipo de investigación mediante convocatorias públicas dentro de los planes estatales de investigación científica y tecnológica,^{6,7} y en concreto, las convocatorias de ayudas para el fomento de la

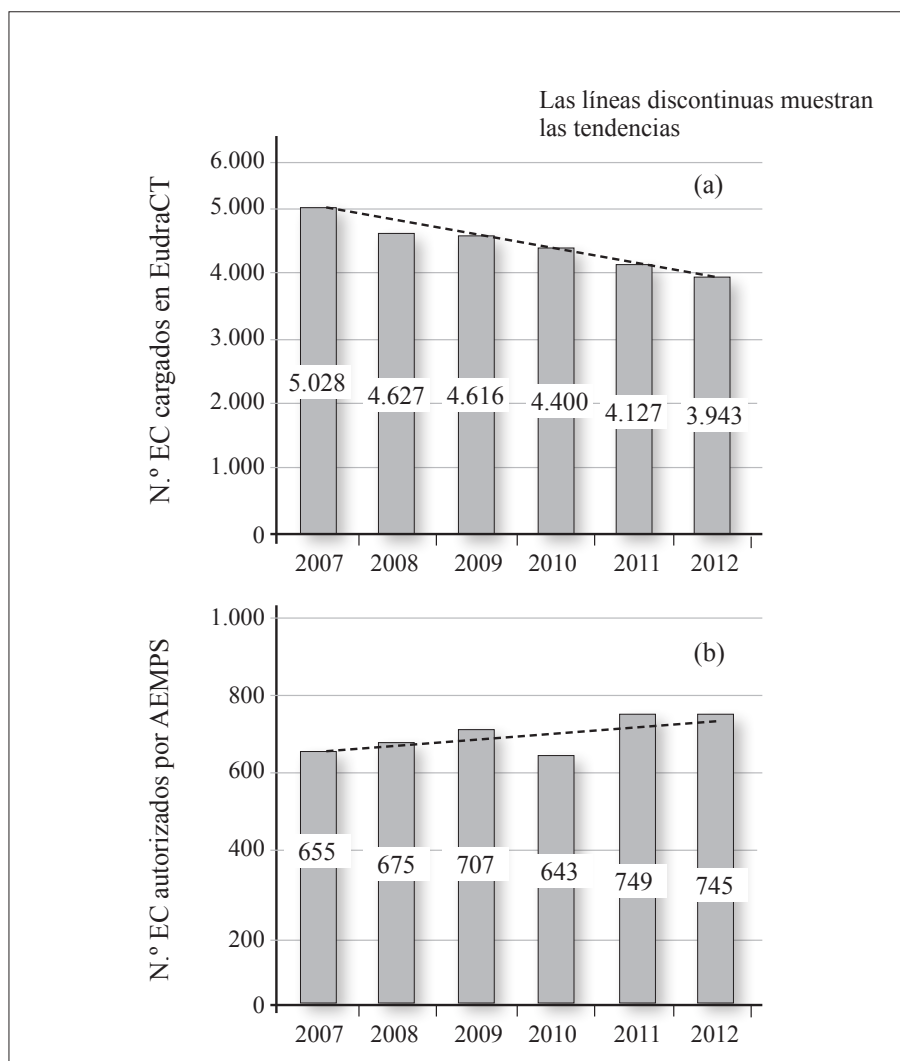


Figura 1. (a) N.º de ensayos clínicos (EC) cargados en EudraCT para el conjunto de la Unión Europea por año de carga¹³
 (b) N.º de ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) por año de autorización⁵

investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad, han tenido, con toda seguridad, un alto impacto en esta evolución.

Con respecto a las fases de la investigación clínica, la tabla 1 muestra

los porcentajes de cada una de ellas en una serie temporal de seis años para el conjunto de la UE, España, Reino Unido, Italia, Holanda, Alemania, Francia, Hungría y Polonia. Mientras que los porcentajes en España son muy simi-

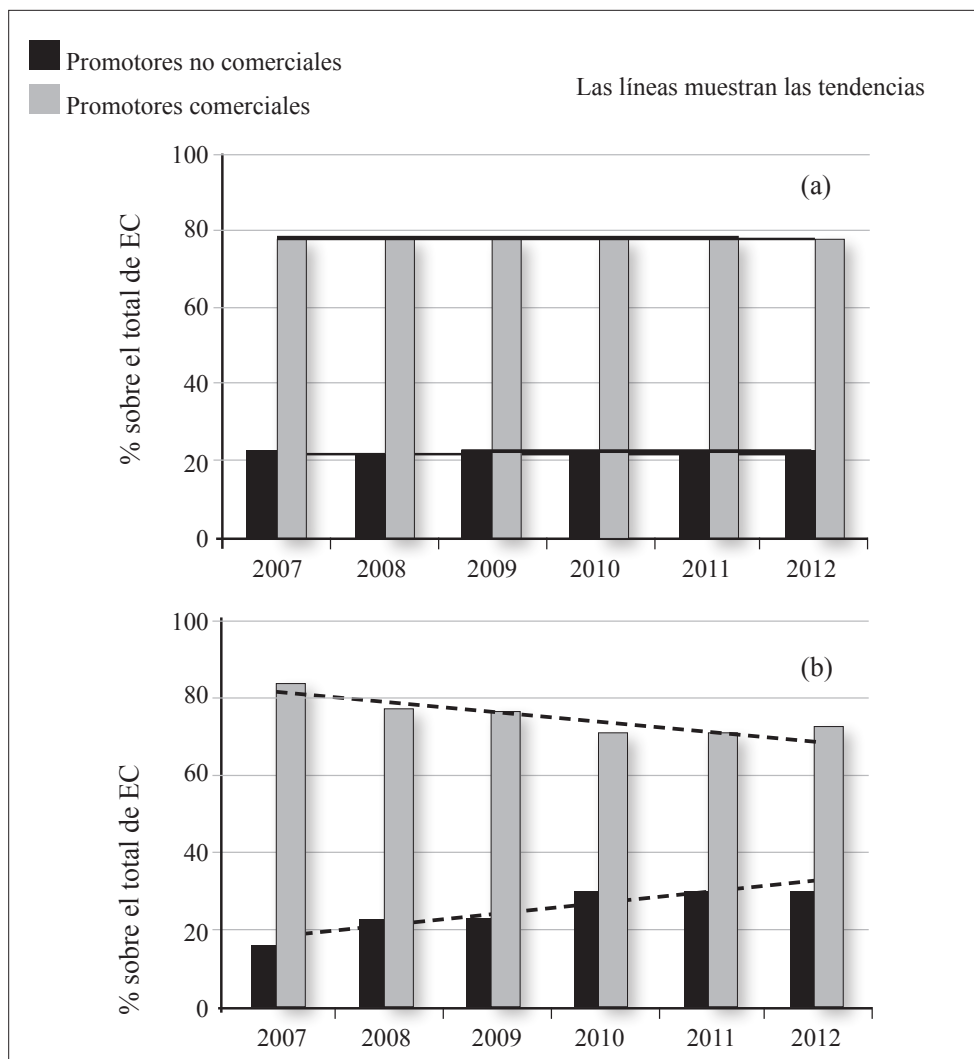


Figura 2. (a) Porcentaje de ensayos clínicos (EC) de promotores no comerciales y comerciales para el conjunto de la Unión Europea por año de carga en EudraCT¹³

(b) Porcentaje de ensayos clínicos de promotores no comerciales y comerciales para el total de ensayos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios por año de autorización⁵

Tabla 1. Porcentaje de ensayos clínicos (EC), fases I a IV, sobre el total de ensayos autorizados entre 2007 y 2012 en España y algunos países de la Unión Europea (UE)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Porcentaje de EC Fase I. Farmacología humana						
Conjunto UE	17	18	19	19	17	17
España	14	16	16	17	16	18
Reino Unido	30	29	28	29	32	28
Holanda	21	21	21	17	23	23
Italia	2	8	8	9	9	6
Alemania	26	27	30	28	25	27
Francia	22	24	21	20	21	21
Hungría	8	14	11	10	8	10
Polonia	8	9	7	9	9	8
Porcentaje de EC Fase II. Exploratorios de eficacia						
Conjunto UE	30	29	31	27	30	32
España	31	27	34	29	31	33
Reino Unido	26	25	30	26	30	31
Holanda	23	22	24	21	25	23
Italia	41	35	38	36	37	38
Alemania	31	31	32	30	33	33
Francia	31	31	33	32	34	35
Hungría	27	28	34	26	31	36
Polonia	32	32	37	32	30	35
Porcentaje de EC Fase III. Confirmatorios de eficacia						
Conjunto UE	41	42	40	45	42	42
España	41	40	35	39	39	38
Reino Unido	25	28	25	29	24	29
Holanda	25	29	29	29	27	30
Italia	46	46	38	42	44	42
Alemania	34	33	32	34	33	34
Francia	36	37	37	39	36	36
Hungría	57	50	50	57	53	50
Polonia	54	54	50	54	54	53

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Porcentaje de EC Fase IV. Seguridad y eficacia adicionales						
Conjunto UE	13	11	10	9	11	9
España	13	17	15	15	14	11
Reino Unido	19	18	16	16	14	13
Holanda	31	27	26	34	25	24
Italia	12	12	16	14	10	14
Alemania	9	9	7	8	9	6
Francia	11	9	9	9	9	8
Hungría	8	7	6	7	7	5
Polonia	5	6	6	4	6	4

lares a los del conjunto de la UE, las diferencias entre estos seis países son notables.

En un análisis llevado a cabo en 2007 por Thiers *et al.*⁸ sobre 36.249 centros de ensayos clínicos incluidos en el registro ClinicalTrials.gov, se puso de manifiesto que Estados Unidos ocupaba el primer lugar, multiplicando por ocho los centros de ensayos de Alemania que ocupaba la segunda posición. Los cinco primeros países del mundo, todos ellos de las regiones más desarrolladas y entre los que España se encontraba en quinto lugar, copaban el 66% de todos los centros de ensayos clínicos. Sin embargo, el estudio ponía ya de manifiesto que las regiones del este de Europa, Sudamérica, Asia, y África sumaban ya el 17% de los centros en los que se reclutaban pacientes. Además, mostraba que en países como India y China, que partían prácticamente de cero en 2002, habían crecido enormemente en pocos años, lo que, unido a su potencial por el aún escaso número de centros activos,

hacía suponer una mayor capacidad de crecimiento en los siguientes años. Esta tendencia se ha visto confirmada en otros estudios que han utilizado diferentes registros como fuente de datos.⁹ Este desplazamiento de la investigación clínica promovida por la industria hacía países diferentes a los clásicos de Occidente, no se ha visto, sin embargo, acompañado por una mayor presencia de investigadores locales en los proyectos, que siguen en manos de los grandes centros promotores en las áreas tradicionales.¹⁰

Según datos recientes de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA),¹¹ más del 60% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos confirmatorios de eficacia que sirvieron de base para la solicitud de autorización de un medicamento entre enero de 2005 y diciembre de 2011 provenían de terceros países (véase capítulo 3, tabla 6). Como consecuencia de ello, las necesidades de actividades de inspección de las Normas de Buena Práctica Clínica de los países

de la UE en terceros países se han incrementado hasta un punto en el que solo mediante la colaboración internacional está siendo posible abordarlas.

En resumen, la *industrialización* de los ensayos clínicos³ está teniendo como consecuencia un desplazamiento relativo de la investigación clínica hacia países no occidentales, si bien el peso de los Estados Unidos era tan abrumador que se sigue manteniendo en primer lugar. Este desplazamiento se produce como consecuencia de la necesidad que tiene la industria de disponer de un número de pacientes para ser incluidos en ensayos suficientemente grande, de la rapidez con la que estos pueden ser reclutados, y de la intención de mantener los costes de la investigación clínica tan bajos como sea posible (véase capítulo 3). Sin embargo, ello está abriendo un debate intenso sobre el marco legal de la investigación clínica en terceros países y, sobre todo, respecto a las implicaciones éticas de este desplazamiento. En otras palabras, si los ensayos que se realizan en terceros países cumplen o no con los postulados éticos que nos hemos marcado en Europa y Norteamérica, y cuál es la capacidad de estos países para imponer sus postulados éticos a terceros países.^{12,13} A este respecto, cabe resaltar que, más allá del incremento de las necesidades de inspección en terceros países, estos ensayos están siendo aceptados por la EMA, por lo que no cabe dudar de que se estén realizando de acuerdo a los postulados éticos que la UE exige.

En Europa no todos los países están sufriendo por igual esta tendencia globalizadora. Mientras que países del sur

de Europa como España o Italia siguen manteniendo una tendencia ligeramente alcista, empujada por el crecimiento de la investigación clínica promovida con fondos públicos y el mantenimiento relativo de la investigación promovida por la industria, los grandes motores europeos (Alemania, Reino Unido, Francia, y Holanda) han sufrido un retroceso importante en los últimos cinco años.¹⁴ La suma de los crecimientos de países como España, Italia y otros como la República Checa, Hungría y los países bálticos¹⁵ no es suficiente como para compensar la caída de los cuatro países citados anteriormente más los países nórdicos. El impacto de la crisis económica actual sobre los proyectos promovidos con fondos públicos puede hacer que la situación a corto plazo se vuelva aún más negativa. Parece, por tanto, que la regulación europea vigente¹ no ha sido capaz de cumplir completamente sus objetivos de armonizar y simplificar la realización de ensayos clínicos en la UE, ni de mantener la región en un nivel competitivo que le permita compensar la fuga de ensayos a otras regiones del mundo. La consecuencia es que nos encontramos en el periodo de elaboración de un nuevo reglamento de ensayos clínicos, no ya una directiva, que trata de dar la vuelta a la situación actual.

En España, las cifras de ensayos autorizados se han incrementado en los últimos cinco años hasta alcanzar la cifra de entre 700 y 750 nuevos ensayos autorizados entre 2007 y 2012 (figura 1). Si bien es cierto que el motor del incremento ha sido la autorización de ensayos promovidos con fondos públicos, hay que destacar que al menos los pro-

Tabla 2. Número de solicitudes de ensayos clínicos en España por tipo de promotor

		2008	2009	2010	2011	2012	Total
Promotores comerciales	N	573	550	543	540	596	2.802
	%	80,7	72,4	74,0	73,0	73,0	
Promotores no comerciales	N	137	210	191	200	220	958
	%	19,3	27,6	26,0	27,0	27,0	
Total		710	760	734	740	816	3.760

movidos por la industria no han disminuido sensiblemente, observándose un mantenimiento año a año en las cifras (tabla 2).⁵ Los datos del estudio BEST promovido por la industria farmacéutica dentro de la Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores¹⁶ muestran desde 2005 una tendencia a una mejoría discreta en la mayor parte de los indicadores, manteniéndose la gestión de los contratos con los centros y la tasa de reclutamiento como las áreas de mejora con una mayor capacidad de tener impacto sobre las cifras globales. Se ha observado también un progresivo desplazamiento de la investigación realizada en nuestro país hacia fases más tempranas (aunque hay una tendencia a la mejora, las fases I siguen siendo la asignatura pendiente) y, en general, la posición de España dentro del contexto de la UE mejora pero sin que lidere ninguna de ellas (figura 3). En este contexto se han identificado también áreas de mejora que hacen que, mientras discutimos con nuestros socios europeos el nuevo reglamento, se haya dado un paso al frente proponiendo una

modificación de nuestra regulación con un nuevo proyecto de real decreto que está en fase de alegaciones por parte de las partes interesadas.

3. ¿REALMENTE ES NECESARIO REALIZAR INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NUESTRO PAÍS?

Dado que los ensayos clínicos pueden desarrollarse en otras partes del mundo o de la UE y sus resultados ser aplicados igualmente en nuestro país, el interés porque estos estudios se lleven a cabo en España deriva de tres vertientes añadidas de interés como son el acceso precoz a determinados tratamientos, el fortalecimiento del tejido científico y del sistema nacional de salud, y el fortalecimiento del tejido industrial.

En primer lugar, el acceso a los nuevos medicamentos podría ser más rápido y, sobre todo, su uso es más eficiente cuando se ha tenido acceso a su desarrollo y se conoce el medicamento. Y ello con independencia de la evaluación de su valor añadido y, por consiguiente, su impacto presupuestario una

Solo se consideran ensayos clínicos fase II, IIIa y IIIb con reclutamiento finalizado y cuyo estudio se hubiera realizado en tres o más países europeos. Cada una de las líneas negras representa un país y la línea gruesa representa la posición de España. Las zonas sombreadas en gris representan el periodo de tiempo de cada indicador en relación a los cuatro hitos temporales que se muestran abajo

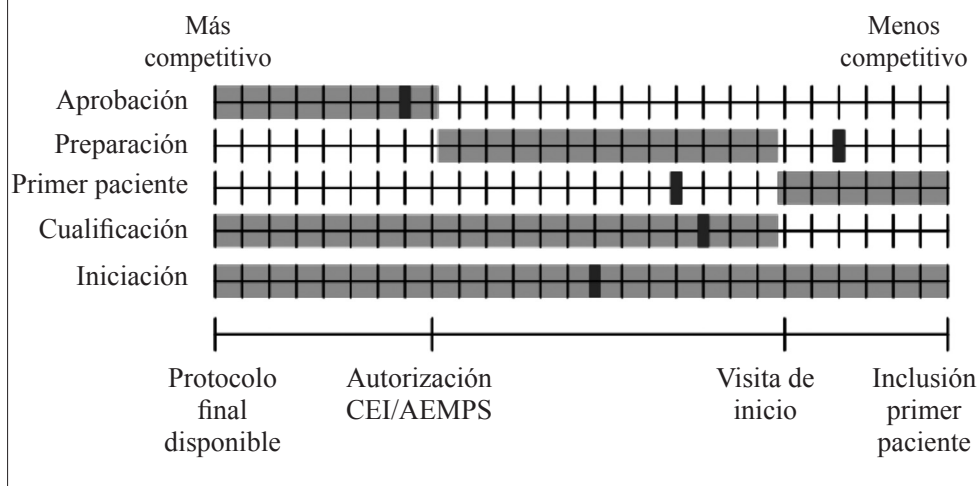


Figura 3. Posición relativa de España en comparación con otros países de la Unión Europea en los hitos de realización de un ensayo clínico según datos del Estudio BEST (adaptado de Proyecto BEST)¹⁶

vez en el mercado. Existe cierta controversia entre los que argumentan que un sector fuerte en investigación clínica supone un incremento en el gasto subsiguiente —y por lo tanto huyen de la investigación—, y aquellos que asocian la realización de ensayos clínicos a una disminución del gasto por cuanto, de alguna manera, existe siempre una población dentro de los ensayos que, de otra forma, estaría incrementando el gasto con tratamientos ya autorizados.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, asociar la noción de la investigación clínica con el gasto en medicamentos o el gasto en salud supone, de entrada, un planteamiento erróneo. La investigación clínica se debe asociar con conocimiento y, por tanto, una ma-

yor presencia del sector debe suponer un mayor conocimiento y, subsiguientemente, una mayor capacidad crítica para medir las innovaciones y para asignarles un valor.

En segundo lugar, para los pacientes, disponer de ensayos con productos innovadores en su país supone una posibilidad de acceder a ellos de manera precoz, por ejemplo, en enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Una buena parte de la investigación sobre enfermedades raras se desarrolla en los Estados Unidos.²⁰ Además, por la propia condición de la enfermedad y de la regulación, el acceso no siempre es tan rápido como los pacientes desearían. La farmacogenómica contribuye a que

la identificación de *enfermedades raras* sea creciente.²¹ La disponibilidad de centros que participen en los ensayos clínicos destinados a tratamientos para estas enfermedades raras incrementaría la posibilidad de que pacientes con dichas patologías sean tratados en nuestro país aun antes de que el tratamiento esté comercialmente disponible (tabla 3). Esta es una de las reivindicaciones de los pacientes y asociaciones de pacientes con enfermedades raras, y es una obligación de las administraciones el favorecer que este tipo de ensayos puedan realizarse en España (véase capítulo 4.3).

Pero además, como se ha esbozado anteriormente, el beneficio para el tejido científico y el sistema nacional de salud es notable. Hay que señalar que disponer de un sector robusto dedicado a la investigación clínica y de procedimientos eficientes para llevarla a cabo constituye un elemento esencial para el desarrollo de productos innovadores, para encontrar alternativas más eficientes a los ya existentes en el mercado, y para la evaluación de su valor en la vida real. Recordemos que investigación clínica significa conocimiento y el conocimiento solo puede traducirse en mejor uso de las innovaciones.

Es cierto que el reto para todos — reguladores, industria, investigadores— es atraer investigación en fases precoces. Es más, el reto es que España sea fuente de innovación y exista un tejido que sea capaz de llevar la traslación desde la investigación básica a la práctica clínica de forma que, como en una carrera de relevos, los desarrollos de pequeños grupos o de grupos cooperativos pudieran llegar a plasmarse en medicamentos autorizados y comercializados en varios países. Aunque nos referiremos a ello más adelante, España es el país del mundo en el que se llevan a cabo más proyectos de investigación y se autorizan más usos compasivos con medicamentos de terapia avanzada de terapia celular.²² Pero estos desarrollos precoces deben tener su traslación a productos que puedan, eventualmente, ser comercializados. En todo caso, el desarrollo de la investigación clínica hace que el sector científico sea más potente, y viceversa, la existencia de un sector científico potente atrae investigación clínica, especialmente en las fases más precoces del desarrollo de nuevos medicamentos.

Por último, no hay que olvidar el impacto que la investigación tiene como sector industrial. Según datos

Tabla 3. Número de ensayos clínicos autorizados en España en enfermedades raras y con medicamentos huérfanos

	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Enfermedades raras	82	92	74	92	92	432
Medicamentos huérfanos	50	49	52	62	44	256

de Farmaindustria, la industria farmacéutica invirtió en España durante el año 2011 un total de 974 millones de euros en investigación y desarrollo (I+D).¹⁶ La principal partida del gasto (470 millones, el 48%) fue la dedicada a ensayos clínicos y se invirtieron más de 137 millones de euros (14%) en investigación básica. La asociación española de compañías de investigación por contrato aglutina más de 30 empresas multinacionales y nacionales establecidas en nuestro país. El gasto en I+D de la industria farmacéutica ha disminuido paulatinamente en los últimos cinco años y probablemente esto tenga reflejo en el número de ensayos clínicos autorizados en los próximos años. El año 2011 fue el primero en el que se concretó una disminución del gasto en I+D en los últimos años. Ligar esta caída solo a los ajustes en el gasto farmacéutico es un planteamiento parcial y posiblemente erróneo. Aun cuando el gasto farmacéutico puede ser un parámetro a tener en cuenta, la capacidad de atracción para llevar a cabo investigación clínica de calidad, en un entorno competitivo y a un coste aceptable, debería ser más determinante que el gasto farmacéutico para atraer investigación a nuestro país.

En definitiva, aunque desde el estricto punto de vista de la autorización de medicamentos no sea necesario mantener un sector fuerte en investigación clínica, consideramos que renunciar al mismo no es aceptable como país, ni desde el punto de vista de los pacientes, ni desde el punto de vista de los investigadores o el sistema nacional de salud, ni desde el punto de vista del tejido industrial.

4. EL FUTURO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Una vez comentados los condicionantes sociales, económicos y políticos generales, la situación de la investigación clínica en España y la UE, y considerando que ser competitivos en el área de la investigación clínica es una exigencia, se impone hacer una reflexión sobre el futuro que vamos a dividir en tres aspectos: las tendencias globales, los cambios esperables con la nueva legislación que se discute en la UE y los cambios esperables con la nueva legislación que se está discutiendo en España, a sabiendas de que esta última pasa por la discusión general en Europa.

4.1. Tendencias globales de la investigación clínica con medicamentos

La globalización, el avance vertiginoso de la ciencia y la tecnología, y los cambios sociales son las tres tendencias globales que están marcando el futuro de la investigación clínica. No parece que ninguno de ellos, ni en sus ventajas ni en sus inconvenientes, sean del todo evitables. Por ello vamos a centrar nuestra discusión en cómo evitar sus riesgos y cómo sacar ventaja de sus beneficios.

La investigación clínica es el cuello de botella por el que todos los avances biomédicos tienen que pasar antes de constituirse en un beneficio para la sociedad en general. Si dibujamos una línea circular que parte de la identificación de una necesidad no cubierta, su investigación básica y clínica, su regulación (autorización), su incorporación a los sistemas de salud (precio y financiación) y la eventual satisfacción de di-

cha necesidad por los pacientes, vamos a tratar de comentar algunos riesgos en los que estamos inmersos y algunas posibles soluciones.

En primer lugar, ¿qué o quién marca las necesidades no cubiertas? Es decir, ¿cómo se marcan las agendas de la investigación clínica? Lógicamente, deberían ser los pacientes (quizá también los profesionales) quienes demandaran soluciones a determinados problemas. Las administraciones públicas establecen sus *preferencias* en sus programas de I+D, pero hay que reconocer que la capacidad de las administraciones para marcar la agenda de la investigación no es mayor que la que tiene la propia industria. A su vez, la industria farmacéutica actual es dependiente en exceso de los mercados financieros con lo que mide mucho sus probabilidades de éxito. La industria gasta mucho en I+D, pero solo cuando considera factible obtener un retorno que, en general, no puede ser diferido, sino inmediato (poco después de haber obtenido la autorización por las autoridades reguladoras), ya que tiene que rendir cuentas ante sus accionistas. La legislación trata de estimular aquella investigación por parte de la industria que necesita de incentivos (v.gr., medicamentos huérfanos o medicamentos pediátricos), pero en ocasiones esta regulación se convierte en un arma de doble filo porque a veces los incentivos superan en mucho a los beneficios de la innovación,²³ o porque es utilizada más en forma de *reingeniería* reguladora que basada en una necesidad real.²⁴ Por otro lado, esta necesidad de tener muy en cuenta las posibilidades de éxito, hace que se rechacen líneas

de investigación de interés que tienen mayor riesgo de fracaso en beneficio de otras cuyo éxito, aunque sea parcial, garantiza el retorno.

Una de las posibles soluciones sería una mayor presencia de las administraciones públicas (de la sociedad representada en las administraciones públicas) en la delimitación de las áreas de necesidad. Por otro lado sería necesario separar diferentes tipos de retorno para la investigación, es decir, aceptar que la investigación per se puede tener formas de retorno que no estén exclusivamente ligadas al precio del medicamento o la tecnología. Y, finalmente, estructuras que sean capaces de delimitar la gran innovación del «pequeño paso» adelante. No es concebible que, en general, la solución a un determinado problema de salud se dé en un único paso. Es mucho más probable que sean necesarios varios pasos intermedios. Ser capaces de dar a cada uno de esos pasos un valor cuya suma no supere el valor del camino recorrido en un único paso es esencial para no ahogar el sistema y hacerlo insostenible. Separar estas dos vías de retorno, la del esfuerzo investigador por un lado y la del valor de su resultado por otro, podría hacer que no se abandonaran líneas de investigación que tienen un determinado riesgo de fracaso, y que no se exagere el valor del resultado de la innovación a la hora de su incorporación al mercado.

Además, la investigación clínica no debe estar secuestrada en manos de la industria, ya que esta no puede (ni quiere, ni necesita) llevar a cabo todos los posibles proyectos de investigación de interés para la sociedad. Promover y

facilitar desde las instituciones públicas líneas de investigación clínica con promotores independientes de la industria, siempre asegura que el conocimiento al margen del desarrollo industrial de los productos crezca y, por lo tanto, enriquezca su uso en la sociedad.

Este fenómeno de secuestro en manos de la industria de la mayor parte de la investigación clínica tiene también mucho que ver con la necesidad de abaratar los costes de la investigación, con el vertiginoso desarrollo científico y técnico que vivimos y con otro fenómeno social, el de la personalización frente a la estandarización, en este caso el fenómeno (o la promesa) de la medicina personalizada. Cada vez son más los estudios de investigación clínica que tienen que ver con biomarcadores (tabla 4).²⁵ Por un lado, ello permite a la industria afinar mucho más su proceso de desarrollo de nuevos

medicamentos y maximizar las posibilidades de éxito. Por otro, parecería que para pacientes y para financiadores el resultado sería también de más utilidad.

Sin embargo, una mala utilización del término «medicina personalizada» o de los biomarcadores puede suponer un serio riesgo en la solución de determinados problemas de salud. Por un lado, la medicina siempre ha sido personalizada, se han medido niveles de determinados medicamentos en determinados pacientes o se ha monitorizado la evolución de una enfermedad en base a parámetros clínicos o biológicos. De hecho, ha sido la propia industria quien se ha encargado de comercializar medicamentos que no requieren la medición de niveles o monitorización en base a parámetros clínicos o biológicos (es decir, de estandarizar). O por el contrario, de no fabricar o comercializar ciertos medicamentos que permi-

Tabla 4. Número de subestudios de farmacogenómica y farmacogenética en el contexto de los ensayos clínicos autorizados en España

	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Subestudios de farmacogenómica*						
Promotores comerciales	61	81	74	109	98	423
Promotores no comerciales	3	1	3	8	5	20
TOTAL	64	82	77	117	103	443
Subestudios de farmacogenética*						
Promotores comerciales	72	88	95	111	143	509
Promotores no comerciales	6	9	11	8	13	47
TOTAL	78	97	106	119	156	556
Total	142	179	183	236	259	999

* Estos subestudios no son mutuamente excluyentes, de forma que, en un mismo ensayo clínico, se pueden realizar un subestudio de farmacogenética y otro de farmacogenómica

tirían un ajuste *personalizado* mediante la comercialización de dosis más bajas, formas farmacéuticas alternativas o formatos mejor ajustados. Pese a todo, el camino de la «personalización» (entrecamillado deliberadamente) es necesario. Disponemos de la tecnología (genómica, proteómica, metabolómica, nanotecnología, biología molecular, biología de sistemas, farmacogenómica, farmacogenética, bioinformática) y vamos teniendo los biomarcadores —definidos como una característica evaluada objetivamente como indicador de procesos biológicos normales y patológicos, y de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica—²⁶ (véase capítulo 11), pero el recorrido no ha hecho más que empezar. Haríamos bien en no confundir la «medicina personalizada» con un análisis de subgrupos, y así evitaríamos que el desarrollo de biomarcadores, es decir, su investigación, dependa únicamente de la posibilidad de que exista un medicamento que pueda servirse de él. Evitaríamos también el riesgo de abandonar subgrupos (personas) que no encajen con los desarrollos de medicamentos. Y evitaríamos también que, como consecuencia de desarrollar la investigación en grupos demasiado homogéneos genéticamente, perdiéramos conocimiento o datos de seguridad que podrían ser relevantes en otras subpoblaciones. Además, si incluso cuando se ha identificado un biomarcador existe variabilidad por la existencia de nuevas mutaciones, complejidad genética, interacción con otros biomarcadores o el ambiente o marcadores epigenéticos, cabría hacerse la pregunta: ¿va a haber recursos para tanta variabilidad? De nuevo, si el retorno a la investigación

se establece exclusivamente por la vía del precio va a ser difícil hacer frente a tanta variabilidad.

En este punto también hay que asumir las dificultades que en ocasiones encuentra la industria para trasladar la investigación extramuros al desarrollo de un producto.²⁷ La comunidad científica debe reflexionar sobre la utilidad práctica de sus resultados y, sobre todo, su reproducibilidad fuera de los laboratorios. De otro modo no debe sorprendernos que la industria capture para sí misma todo el desarrollo con el fin de maximizar su éxito. Un reciente artículo²⁸ sugiere una serie de recomendaciones para mejorar la fiabilidad de los resultados de estudios preclínicos en cáncer entre las que se encuentran: la posibilidad de hacer públicos los resultados negativos; la cooperación de los directores de revistas médicas para hacer posible esta comunicación de resultados negativos; la transparencia en las discusiones y publicaciones; un mayor diálogo entre médicos, científicos y pacientes para poner de manifiesto la realidad de las investigaciones; el abandono de la persecución de la publicación *top-ten* en aras a dar crédito también a otro tipo de valores, o el desarrollo y financiación de nuevas herramientas para la investigación, en este caso, oncológica. Estas recomendaciones pueden ser extrapolables a otras áreas de investigación y, en definitiva, pueden facilitar la traslación de la investigación básica al desarrollo de productos sin que la primera quede secuestrada por lo segundo.

Igualmente, la investigación clínica tampoco puede quedar secuestrada por la regulación de medicamentos. En primer

lugar, la autorización de medicamentos es solo una parte de la investigación clínica. Por otro, la regulación tiene un elevado impacto en el modelo de desarrollo de los productos y, por tanto, en los costes de desarrollarlos. Se ha estimado que el coste de poner en el mercado un nuevo medicamento puede alcanzar la cifra de 1.778 millones de dólares,²⁹ y que un 15%, un 21% y un 27% se corresponden, respectivamente, a las fases I, II y III del desarrollo clínico del producto (véase capítulo 3, tabla 5). Con independencia de la precisión de la cifra, lo cierto es que llevar un medicamento hasta sus últimas consecuencias supone un coste importante para la industria. Un coste que incluye el de los desarrollos negativos, es decir, el de los medicamentos cuyo desarrollo se interrumpe y no concluye como se tenía inicialmente previsto. Y un coste que, como hemos visto anteriormente, generalmente se trata de recuperar lo antes posible (los mercados aprietan) y por la vía del precio del producto (recordemos que no hay o hay pocas otras vías de retorno). En este sentido cabría preguntarse, ¿puede la regulación abaratar de alguna manera el desarrollo de los nuevos medicamentos? (cabría preguntarse también, ¿repercutiría la industria dicho abaratamiento en el precio final del producto?).

El procedimiento de autorización de un medicamento es un proceso de todo o nada. Las agencias de medicamentos examinan un producto en base a un *dossier* que recoge toda la información disponible, y de su evaluación depende la decisión de que se abra la puerta (relación beneficio/riesgo positiva) o no (relación beneficio/riesgo negativa) al siguiente proceso de precio/financiación.

Por otro lado, cuando un medicamento llega a este punto, la queja más frecuente de los financiadores es la escasez, si los hubiera, de datos en práctica clínica real de los que se dispone. Se ha propuesto transformar las autorizaciones en procedimientos más flexibles que permitieran un paso intermedio entre la conclusión de la fase de desarrollo clínico y la fase de autorización definitiva.³⁰ Esta fase intermedia permitiría *aligerar* algunas de las fases del desarrollo clínico tradicional y complementar los ensayos clínicos con la experiencia de uso en práctica clínica real mediante estudios observacionales o registros de pacientes. La autorización definitiva tendría lugar tras esta fase intermedia en función de toda la información disponible. Ello se podría complementar a su vez con una estrategia que, potencialmente, permitiera a la compañía farmacéutica recuperar parte de la inversión durante la fase intermedia antes de obtener el precio definitivo tras la autorización definitiva. En todo caso, y aun sin esta posibilidad, el hecho de disminuir la tasa de fracaso en etapas muy avanzadas del desarrollo clínico sería en sí misma positiva. Este tipo de aproximación tiene que aprovechar la capacidad de desarrollo de las tecnologías de la información para disminuir los costes del desarrollo clínico de los productos sin mermar la capacidad de generar conocimiento sobre ellos.

4.2. *Cambios en la regulación europea de ensayos clínicos con medicamentos*

Como se ha comentado anteriormente, la propuesta de una nueva legislación

europea sobre ensayos clínicos procede de la constatación de que los costes y los tiempos para poner en marcha un ensayo se han alargado en la UE, que existen dificultades para el reclutamiento (en 2011, un 30% de los ensayos que finalizaron de forma prematura lo hicieron por falta de reclutamiento), que el número de ensayos cargados en EudraCT ha disminuido un 18% entre 2007 y 2012 (figura 1), y que no se ha conseguido completamente la armonización prevista entre los Estados miembros. En definitiva, que la UE está perdiendo el tren de la investigación clínica mundial.

Antes incluso de la nueva propuesta de la Comisión, los Estados miembros, a través del Grupo de Facilitación de Ensayos Clínicos,³¹ dependiente de la red de Jefes de Agencias Reguladoras Europeas, habían puesto en marcha el Procedimiento Voluntario de Armonización (VHP) para la evaluación de los ensayos clínicos multinacionales. El VHP permite a los promotores un único punto de entrada para el envío de toda la documentación, proporciona unos tiempos de evaluación medios de 52 días y garantiza una única opinión para el ensayo en todos los países involucrados.^{32,33} Esta sigue siendo la opción más recomendable para cualquier promotor mientras entra en vigor la nueva reglamentación y, de hecho, es la base de la propuesta de evaluación que contiene el nuevo reglamento en discusión.

Por su parte, la propuesta de reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano,⁴ recientemente publicada y que reemplazará a

la regulación vigente,¹ plantea cambios más profundos, buscando la simplificación de los procedimientos sin restar garantías para los participantes en un ensayo. La propuesta está actualmente en proceso de discusión, pero hay algunas líneas de la propuesta que se pueden adelantar.

En primer lugar, la propuesta es un reglamento y no una directiva, con lo que la Comisión ha tratado de evitar una interpretación no armonizada en los Estados miembros. En segundo lugar, y siguiendo la filosofía del VHP, habrá un único *dossier* por estudio y se presentará a través de un único punto de entrada y, por lo tanto, la coordinación en la evaluación del *dossier* único en los procedimientos multinacionales será responsabilidad de las autoridades competentes de los Estados miembros. En este sentido, la propuesta identifica los aspectos del ensayo que requieren una posición común por parte de todos los países participantes (parte general) y cuáles requieren solo una evaluación nacional (parte nacional), dejando a los Estados miembros la posibilidad de establecer quién se responsabilizará de la evaluación de cada una de estas dos partes. Además, fija unos plazos de evaluación cortos con la intención de facilitar la investigación clínica en la UE.

Finalmente, introduce el concepto de evaluación adaptada al riesgo del ensayo, estableciendo una categoría de ensayo clínico con intervenciones de bajo riesgo cuando el medicamento objeto del mismo está autorizado, se utiliza de acuerdo a las condiciones autorizadas o es parte de un tratamiento estándar en algún Estado miembro, y los procedi-

mientos adicionales de monitorización o diagnóstico no suponen un riesgo adicional al de la práctica clínica.

Aunque la propuesta debe terminar de concretarse en el reglamento definitivo, la acogida de la mayor parte de los Estados miembros y partes interesadas ha sido favorable, esperándose un texto definitivo para el segundo semestre de 2014.

4.3. Cambios en la normativa española de ensayos con medicamentos

El Real Decreto 223/2004² vino a incorporar en su totalidad al ordenamiento jurídico interno esta Directiva 2001/20/CE,¹ estableciendo los principios y requisitos básicos que rigen la realización de ensayos clínicos con medicamentos, y regulando también los Comités de Ética de la Investigación (CEI) como garantes de su calidad ética y científica. Aunque algunos de los elementos básicos que se proponen en la nueva propuesta ya están incluidos en el Real Decreto 223/2004,² no han terminado de funcionar adecuadamente, de modo que ha sido objeto de algunas críticas. Además, se han identificado también algunas posibles mejoras a efectuar en el procedimiento vigente de autorización de los ensayos clínicos en España.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sometió a audiencia de los sectores interesados un borrador de modificación del Real Decreto 223/2004² hace alrededor de dos años. Las observaciones recibidas durante este trámite de audiencia evidenciaron que era ne-

cesaria una reforma con mayor calado que la propuesta presentada inicialmente. Estas mejoras, en línea con las que se proponen para toda la UE, abarcan aspectos como el incremento de la eficiencia en los procesos de notificación y evaluación, o la delimitación de las responsabilidades de todos los agentes implicados y, en general, tienden a adaptar la evaluación de los ensayos por los CEI y por la AEMPS de forma que pueda existir una posición única respecto al ensayo que sea trasladada en el futuro al resto de Estados miembros.

En este sentido, se propone una reforma profunda de la coordinación de los CEI con medicamentos (CEIm), eliminando discrepancias con respecto a la Ley de Investigación Biomédica.³⁴ El Real Decreto 223/2004 establece los requisitos adicionales que deberán cumplir los CEI para poder ser acreditados como CEIm, teniendo en cuenta las especificidades aplicables a la investigación clínica con medicamentos y productos sanitarios. Por otro lado, establece que la opinión de un único CEIm será válida como evaluación de un ensayo, dando sentido al dictamen único y evitando el complejo sistema de CEI concernidos que ha venido funcionando. Se sientan además las bases para la colaboración entre la AEMPS y los CEIm, evitando duplicidades en la evaluación e integrando ambas en tiempos competitivos. Se establece, pues, una separación nítida entre los requisitos para la autorización de los ensayos clínicos y la realización de los mismos, eliminando trabas burocráticas y permitiendo la gestión de la autorización del ensayo y de los contratos con los centros de forma paralela.

Al igual que el futuro reglamento europeo, introduce el concepto de «ensayo clínico de bajo riesgo» en un intento de adaptar la evaluación de los ensayos «a medida», en función de su riesgo, definiendo este tipo de ensayos como aquellos en los que los medicamentos objeto del estudio son: asignados por protocolo; están autorizados y no se modifican para la realización del estudio; se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización o su uso constituye un tratamiento estándar en España incluso fuera de los términos de la autorización de comercialización, y en los que los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo y carga adicionales mínimos para la seguridad de los sujetos comparados con los de la práctica clínica habitual.

Por último, se hace necesario profundizar en la transparencia con la que se realizan estos ensayos clínicos en nuestro país. Por un lado, se establecen los fundamentos de lo que será un único sistema de información para la gestión de los ensayos en España. Por otro, se sientan las bases legales del Registro Español de Estudios Clínicos.³⁵ La transparencia respecto a la realización de estos estudios es esencial para mantener la confianza de la sociedad en este tipo de investigación y se considera una garantía para todos los participantes en ella (tabla 5). Por el contrario, la falta de transparencia en la publicación de los resultados de los ensayos ocasionó un movimiento por parte de los principales directores de revistas médicas que ha motivado que, desde 2005, todo ensayo cuyos resultados quieran ser publicados

Tabla 5. Transparencia y ensayos clínicos

El acceso público a los datos relevantes de los ensayos y estudios clínicos autorizados en España permitirá que:

- a) los ciudadanos puedan tomar decisiones relevantes para su salud con el máximo de información fidedigna.
- b) los médicos y otros profesionales sanitarios puedan tener acceso a información relevante que pueda ser utilizada en el cuidado de sus pacientes y, por lo tanto, en su beneficio.
- c) se favorezca la realización de investigación clínica en España, mejorando los tiempos en los que se alcanzan resultados relevantes que puedan ser comunicados a la comunidad científica y a la sociedad en su conjunto.
- d) los investigadores y promotores puedan identificar ensayos y estudios clínicos similares y compartir sus respectivas informaciones, estableciendo formas más eficientes de llevarlos a cabo.
- e) los financiadores identifiquen áreas de investigación innecesariamente duplicadas y puedan realizar una gestión de la investigación clínica de forma más eficiente.
- f) la transparencia se convierta en una garantía de la protección de los sujetos, de la calidad de los resultados y del progreso de la investigación clínica con medicamentos.

debe estar registrado —antes de incluir el primer caso— en un registro público y gratuito. El registro, la publicación y el acceso del público a los contenidos relevantes de los ensayos y estudios clínicos es —según la Organización Mundial de la Salud (OMS)— una responsabilidad científica, ética y moral. La propia OMS establece cuál es el conjunto mínimo de datos de un ensayo clínico con medicamentos que deben hacerse públicos (véase capítulo 3, tabla 2) y este estándar es el mismo que adoptan otras autoridades competentes. El Registro Español de Ensayos Clínicos³⁵ no solo cumple con los requisitos que exige la OMS, sino que va más allá incorporando más elementos de información que permitirán al interesado —sea investigador, facultativo o paciente— disponer de una información actualizada de los estudios clínicos (ensayos clínicos y estudios de postautorización) que se llevan a cabo en España.

5. CONCLUSIONES

Hemos repasado en este capítulo los condicionantes globales y locales que marcarán en futuro de los ensayos clínicos con medicamentos en nuestro entorno, los principales cambios de la próxima legislación europea y nacional, así como los motivos que han llevado a su revisión. Son precisamente los momentos de cambio los que permiten sentar las bases para un futuro mejor. No cabe resignarse ante los grandes movimientos globales que parecen fuera de nuestro control. Al contrario, es el momento de desarrollar un sistema mejor y más competitivo que pueda hacer que España se convierta en un referente de la investigación clínica de calidad. Ello será positivo para todos, pacientes, profesionales, industria farmacéutica y Administración.

REFERENCIAS

1. 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. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20090807:ES:PDF>. Consultado el 29 de junio de 2013.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013.
3. Rettig, RA. The industrialization of clinical research. *Health Aff (Millwood)*. 2000; 19: 129-46.
4. Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf. Consultado el 18 de junio de 2013.
5. Memoria de Actividades 2012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2012.pdf>. Consultado el 29 de junio de 2013.
6. Comisión Interministerial de Ciencia y tecnología. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (Plan Nacional de I+D+i). Disponible en: <http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.7eeac5cd345b4f34f09dfd1001432ea0/?vgnnextoid=fe5aec1eb658c310VgnVCM1000001d04140aRCRD>. Consultado el 25 de junio de 2013.
7. Ministerio de Economía y Competitividad. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Disponible en: <http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/menuitem.7eeac5cd345b4f34f09dfd1001432ea0/?vgnnextoid=abf192b9036c2210VgnVCM1000001d04140aRCRD>. Consultado el 25 de junio de 2013.
8. Thiers FA, Sinskey AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008; 7: 13-4.
9. George M, Selvarajan S, S SK, Dkhar SA, Chandrasekaran A. Globalization of clinical trials: where are we heading? *Curr Clin Pharmacol*. 2013; 8: 115-23.
10. Hoekman J, Frenken K, Zeeuw D, Heerspink HL. The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials. *PLoS ONE*. 2012; 7: e45984.
11. Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the European Medicines Agency. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf. Consultado el 18 de junio de 2013.

12. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med*. 2009; 360: 816-23.
13. International workshop. Draft reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorisation applications to the EMA. Meeting Report. 6-7 de septiembre de 2010. European Medicines Agency, Londres. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106446.pdf. Consultado el 18 de junio de 2013.
14. Hartmann M. Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trial applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries. *Trials*. 2012; 13: 53.
15. EU Clinical Trials Register. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Consultado el 19 de junio de 2013.
16. Proyecto BEST. Investigación Clínica en Medicamentos. BDMetrics. Datos y Análisis 13.^a Publicación. Disponible en <http://www.medicamentos-innovadores.org/sites/default/files/medinnovadores/Espa%C3%B1ol/Informe%20BEST/Informes%20semestrales/2012/Resultados%20BDMetrics%2013%C2%AA%20publicaci%C3%B3n.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2013.
17. García-Pavía P, García Pérez J, García Rodríguez D, González Mirelis J, García Puig J. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp*. 2002; 202 : 66-72.
18. Chirikos TN, Ruckdeschel JC, Krischer JP. Impact of clinical trials on the cost of cancer care. *Med Care*. 2001; 39: 373-83.
19. Bennett CL, Adams JR, Knox KS, Kelahan AM, Silver SM, Bailes JS. Clinical trials: are they a good buy? *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4330-9.
20. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1: 821-5.
21. Woodcock J. The prospects for «personalized medicine» in drug development and drug therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81: 164-9.
22. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther*. 2012; 20: 479-82.
23. Ferner RE, Hughes DA. The problem of orphan drugs. Incentives to make orphan drugs should be proportionate to their benefits. *BMJ*. 2010; 341: c6456.
24. Kesselheim AS, Solomon DH. Incentives for drug development. The curious case of colchicine. *N Eng J Med*. 2010; 362: 2045-7.
25. Hayashi K, Masuda S, Kimura H. Analyzing global trends of biomarker use in drug interventional clinical Studies. *Drug Discov Ther*. 2012; 6: 102-7.
26. Paulovich AG, Whiteaker JR, Hoofnagle AN, Wang P. The interface between biomarker discovery and

- clinical validation: The tar pit of the protein biomarker pipeline. *Proteomics Clin Appl*. 2008; 2: 1386-402.
27. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10: 328-9.
28. Begley CG, Ellis LM. Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*. 2012; 483: 531-3.
29. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9: 203-14.
30. Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: 426-37.
31. Heads of Medicines Agencies [Internet]. Clinical Trials Facilitation Group. Disponible en: <http://www.hma.eu/77.html>. Consultado el 18 de junio de 2013.
32. Amexis G, Schmitt E. A sponsor's experience with the Voluntary Harmonization Procedure for clinical trial applications in the European Union. *Nat Rev Drug Discov*. 2011; 10: 393.
33. Krafft H, Bélorgey C, Szalay G. Experience and further development with the Voluntary Harmonization Procedure for multinational clinical trials in the European Union. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11: 419.
34. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>. Consultado el 18 de junio de 2013.
35. Registro Español de estudios clínicos (REec). Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/>. Consultado el 18 de junio de 2013.

La investigación clínica en países de renta baja
Cómo abordar los problemas éticos clave

XAVIER CARNÉ
ESPERANÇA SEVENE
CLARA MENÉNDEZ

SUMARIO

1. Introducción	466
2. La participación de poblaciones vulnerables en ensayos clínicos	467
3. La controversia acerca de la atención sanitaria estándar	468
4. La razonable disponibilidad de las intervenciones que han demostrado su utilidad en los ensayos clínicos	469
5. La calidad del proceso de obtención del consentimiento informado	471
6. Razones para realizar ensayos clínicos en países de renta baja	472
7. Conclusiones	473
Referencias	477

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Aunque la investigación clínica se ha globalizado en los últimos años, solo una parte mínima de los recursos se destina a los problemas de salud que más afectan a comunidades en las que habita la mayor parte de la población mundial. Es la denominada «brecha 90/10».
2. Sin embargo, en los últimos años han aparecido fundaciones públicas y privadas, así como otras organizaciones filantrópicas sin ánimo de lucro, interesadas en contestar preguntas relevantes para la salud de los países de renta baja.
3. En estos países, la mayoría de los participantes en ensayos clínicos deben ser considerados vulnerables y, por tanto, deben ser objeto de una especial protección.
4. Los principios éticos que regulan los ensayos clínicos en países de renta baja son los mismos que en los países ricos, sin embargo, la atención sanitaria estándar de la comunidad en donde se realizará el ensayo debe considerarse de acuerdo con el contexto del país en donde aquel se llevará a cabo.
5. Antes de iniciar un ensayo en un país de renta baja, el promotor, el Comité de Ética de la Investigación y las autoridades sanitarias deben acordar cómo, al finalizar este, se facilitará, si fuera posible, el acceso de los participantes a la intervención que ha mostrado su utilidad, u otro beneficio para la comunidad en donde se ha realizado el ensayo.
6. El proceso de obtención del consentimiento informado es, en estos países, un proceso complejo que requiere tener en cuenta las tradiciones culturales propias, pero de forma que siempre se cumpla el principio de autonomía de los participantes.
7. Solo es éticamente aceptable realizar ensayos clínicos en países de renta baja si de ello pueden derivarse respuestas a los problemas de salud que afectan a sus poblaciones.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación clínica, al igual que la economía, ha entrado en la era de la globalización. El mundo es ya una aldea global donde la información, el conocimiento y los movimientos migratorios son la seña de identidad de nuestro tiempo. Más allá de las denominadas «enfermedades relacionadas con la pobreza», malaria, sida y tuberculosis como las más prevalentes, muchas patologías de comunidades ricas, como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer, afectan cada vez más a los países pobres.¹⁻³ Al mismo tiempo algunas

enfermedades infecciosas propias de las comunidades pobres, por ejemplo el Chagas, están llamando a la puerta de los países desarrollados.^{4,5}

La industria farmacéutica en su conjunto no solo no es ajena, sino que ha estado a la vanguardia de esta globalización. Dirige sus ensayos clínicos hacia «áreas emergentes», sobre todo en Asia y Europa del Este, en detrimento de Europa Occidental y Norteamérica. En la figura 1 se pueden observar los cambios en el porcentaje de ensayos clínicos en fases II/III promovidos por la industria farmacéutica durante el periodo 2006-2010.

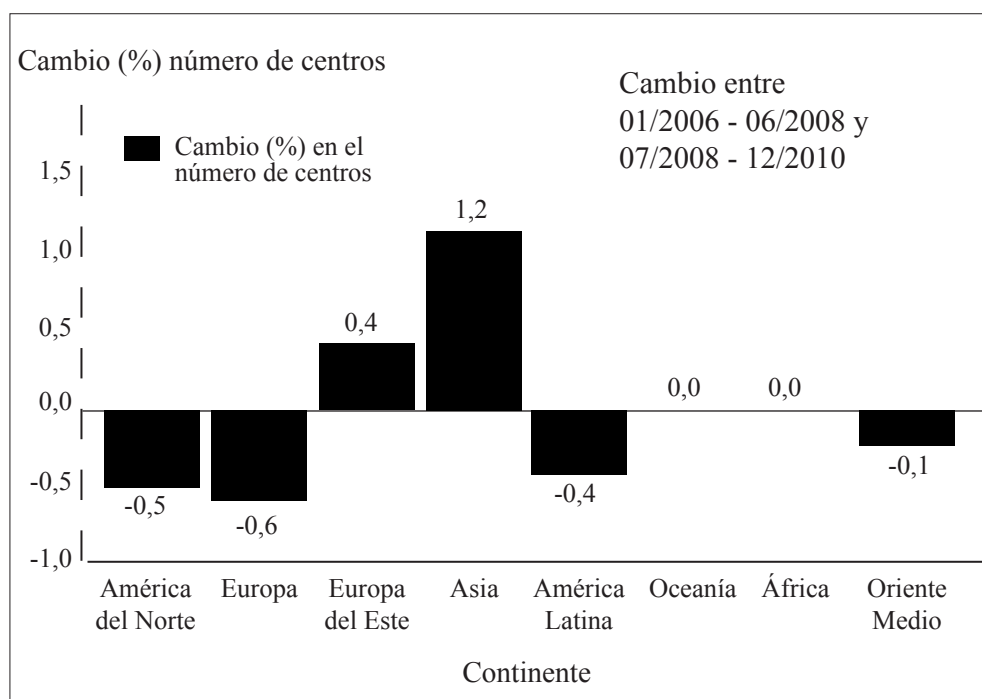


Figura 1. Cambio en el porcentaje de los centros de ensayos de fase II/III patrocinados por la industria farmacéutica e inscritos en el registro de ensayos de EEUU (ClinicalTrials.gov) para estudios con fechas de inicio entre enero de 2006 y junio de 2008, y entre julio de 2008 y diciembre de 2010, respectivamente.

Los resultados se muestran por área geográfica³¹

A pesar de estos rápidos cambios, la mayoría de los recursos económicos destinados a la investigación biomédica se dedican aún a contestar a las preguntas que afectan a una minoría de la población mundial, descuidando los problemas de salud más acuciantes para la mayoría. Es la denominada «brecha 90/10»: el 90% de los recursos se destinan a problemas que son los más prevalentes en un 10% de la población mundial. El caso de la malaria es muy elocuente. A pesar de que 2.700 millones de personas viven en países en los que la enfermedad es endémica, en los últimos 30 años se han comercializado muy pocos fármacos útiles para esta patología.⁶ El caso de la tuberculosis es también paradigmático.

Sin embargo, la misma globalización comporta importantes cambios de mentalidad. Así, en los últimos años, hemos asistido a la aparición de fundaciones públicas y privadas, alianzas público-privadas, y otras organizaciones filantrópicas sin ánimo de lucro, que actúan como promotores y/o financiadores de proyectos de investigación clínica con el objetivo de contestar preguntas relevantes para los países de renta baja. Algunos ejemplos podrían ser la Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización (GAVI), una alianza público-privada cuyo objetivo es aumentar el acceso a vacunas existentes en los países de baja renta;⁵ Medicines for Malaria Venture (MMV), una alianza que pretende reducir el desequilibrio en recursos destinados a esta patología; o la Alianza para Ensayos Clínicos de Europa y Países en desarrollo (EDCTP), una iniciativa creada en 2003 por 14 países

de la Unión Europea más Noruega y Suiza que, conjuntamente con los países del África subsahariana, pretende acelerar el desarrollo de fármacos, vacunas, microbicidas y procedimientos diagnósticos frente al sida, la tuberculosis y la malaria.⁶

Este escenario, a su vez, ha abierto un amplio debate entre investigadores y promotores acerca de los dilemas éticos que implica la investigación clínica en países de renta baja, reconociendo sus especificidades y adaptando los diseños y la conducción de los estudios a las necesidades de estos países. En el debate se han implicado además instituciones como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el Consejo de Europa, o el Parlamento Europeo.⁷⁻⁹

En este capítulo exponemos las principales controversias que supone la aplicación de las recomendaciones éticas actuales, sobre todo la Declaración de Helsinki y las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a los retos que implica la investigación clínica en países de renta baja.

2. LA PARTICIPACIÓN DE POBLACIONES VULNERABLES EN ENSAYOS CLÍNICOS

Un requerimiento ético fundamental de cualquier proyecto de investigación clínica es el que exige que los participantes deben formar parte de la población menos vulnerable posible para responder a la pregunta que el promotor se plantea. En países de renta baja, la mayoría de los participantes en estudios clínicos pueden considerarse personas vulnerables: tienen muy pocos ingresos,

un nivel educativo bajo, no están familiarizados con muchos conceptos científicos y no disponen de una cobertura sanitaria universal como la que tenemos en Europa. Ello les hace muy vulnerables a la explotación. Especialmente si los promotores del estudio provenientes de países desarrollados utilizan las ventajas que les confiere esa vulnerabilidad de la población para llevar a cabo proyectos que pretenden contestar con menos trabas preguntas relevantes para ellos mismos (los ricos y poderosos), y sin que de ello se derive un beneficio para los participantes.

En estas circunstancias, todos los ensayos clínicos con promotores de países ricos que se lleven a cabo en países de renta baja deben seguir un proceso de revisión doble; por un lado deben ser evaluados por Comités de Ética de la Investigación (CEI) ubicados en el entorno del promotor, pero por otro deben ser aprobados y supervisados por Comités del país en el que la investigación se llevará a cabo. La evaluación de los aspectos metodológicos y éticos generales es responsabilidad de ambos, pero la de los relacionados con la idoneidad del centro y de los investigadores que lo llevarán a cabo, así como la de los aspectos metodológicos y éticos relacionados con las condiciones particulares en las que el estudio se realizará y su seguimiento, son competencia del CEI local. En caso de discrepancia entre ambos CEI, la opinión de este último debe prevalecer.

Todos los CEI deben estar acreditados y ser supervisados y coordinados por las autoridades competentes, nacionales o supranacionales, tras un proce-

so de educación y entrenamiento de sus miembros. Las necesidades y déficits en este sentido no solo afectan a los países de renta baja, son un problema general.¹⁰ En este sentido, además de las administraciones nacionales, las organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud, la Asociación Médica Mundial o el CIOMS deberían implicarse mucho más en la tarea de mejorar las capacidades de los CEI actualmente existentes.

3. LA CONTROVERSIA ACERCA DE LA ATENCIÓN SANITARIA ESTÁNDAR

La atención internacional y la controversia acerca de la ética de los ensayos clínicos en países de renta baja se inició a partir de la publicación en 1994 del ensayo 076 del AIDS CT Group, en el cual se estudiaba la eficacia de la zidovudina en la prevención de la transmisión materno-fetal del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹¹ Este ensayo controlado con placebo mostró una reducción de cerca del 70% en el riesgo de transmisión. El inicio de nuevos ensayos comparativos con placebo en otros países de menor renta, creó un gran debate y una enorme controversia.

Los ensayos clínicos denunciados fueron promovidos por los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU. Y fue en este país donde surgieron más voces críticas. Estas se fundamentaban en que no era ético administrar placebo, poniendo así a cientos de niños en riesgo de contraer la infección por VIH, cuando la zidovudina se había mostrado eficaz en prevenir la transmisión perinatal.^{12,13} Los defensores argumentaban,

sin embargo, que de hecho la estrategia terapéutica demostrada en el ensayo 076 no era aplicable (por su complejidad y logística) en las áreas rurales de países africanos, y que la población asignada a placebo estaba, de hecho, recibiendo en aquel momento la atención sanitaria estándar en aquel entorno. En muchos países de África subsahariana, no solo se sufre una carencia de medicamentos esenciales, sino también una de equipamientos básicos y del personal sanitario imprescindible para utilizar razonablemente bien dichos recursos.

Es por ello que creemos que no existe una atención sanitaria estándar universal que deba aplicarse a todos los pacientes en todos los entornos y circunstancias. El estándar debe establecerse teniendo en cuenta el contexto de la comunidad en el que el ensayo se implementa. Esta es una razón más para argumentar que sean, en última instancia, los CEI locales los que aprueben y supervisen los estudios. Como publica la *Guía para los miembros del Comité de Ética del Consejo de Europa*: «[...] la revisión local de los proyectos es especialmente importante para juzgar la aceptabilidad ética de la investigación, de acuerdo con las tradiciones y prácticas de la sociedad implicada»¹⁴ (tabla 1).

4. LA RAZONABLE DISPONIBILIDAD DE LAS INTERVENCIONES QUE HAN DEMOSTRADO SU UTILIDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

A partir de los principios éticos de justicia y beneficencia, la Declaración de Helsinki en su artículo 33 dice así: «Al final de la investigación, todos los pa-

cientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio, a otra atención apropiada u otros beneficios».¹⁵ El redactado actual puede dar lugar a diferentes interpretaciones. No existe un consenso general sobre cómo se debe implementar en la práctica este principio general, sobre todo en el contexto de países de renta baja, países a los que va especialmente dirigido este artículo de la Declaración. En el entorno europeo, al menos hasta la actualidad, la aplicación de este principio general a la práctica cotidiana no ha sido objeto de debate. Habitualmente se considera que son los sistemas sanitarios públicos y universales los que se harán cargo de trasladar a la práctica las intervenciones exitosas, tanto para los participantes en los ensayos como para el resto de la población.

Las recomendaciones del CIOMS al respecto permiten aclarar el principio. Dicen así: «Cualquier producto (o intervención) que se desarrolle debe ser puesto a disposición, de forma razonable, para la comunidad en donde se realizó el ensayo clínico».¹⁶ Sin embargo, en países sin cobertura sanitaria universal, y sobre todo en países de renta baja, la implementación de este principio general se convierte en un problema muy relevante. En este contexto, ¿quién debe responsabilizarse de este compromiso? Si el sistema sanitario nacional no puede garantizar este principio, ¿debe recaer la obligación en el promotor del ensayo? Y si es así, ¿cómo?, ¿durante cuanto tiempo y para quién?, ¿únicamente para

*Tabla 1. Consejo de Europa:
Guía para miembros de Comités de Ética de la Investigación¹⁴*

- Los países de renta baja no deberían apoyar la investigación de los países desarrollados en la búsqueda de sus propios objetivos, si esta se puede llevar a cabo en estos países desarrollados.
- El motivo de la investigación emprendida debe ser su relevancia para la salud de las sociedades en las que se lleva a cabo.
- Debe tenerse especial cuidado con la intimidación.
- La investigación sin posibilidad de beneficio directo necesita del escrutinio especial del Comité de Ética de la Investigación.
- El grupo control debe recibir una intervención de eficacia probada. Cuando esto no se produzca, los investigadores deben justificar su decisión y ofrecer, como mínimo, el mejor disponible en el sistema sanitario del país en desarrollo afectado.
- El hecho de que el ensayo de un tratamiento pueda no ser asequible para la población local, debería ser tenido en cuenta y explicado de manera inequívoca.
- La revisión de los Comités de Ética de la Investigación debe realizarse en ambos países (anfitrión y promotor).
- Se necesita especial cuidado en la obtención del consentimiento informado. Se debe respetar la necesidad cultural de consultar a una persona con reconocido ascendente o al líder de la comunidad, pero esto no debe ser un sustituto del consentimiento individual.
- Antes de que se inicie el estudio debería haber una discusión sobre los proyectos para la diseminación de los resultados, y acordar cómo el tratamiento podría estar disponible en la zona después de que el estudio haya terminado.

los participantes en el ensayo o también para sus parientes? Y, ¿por qué no para toda la comunidad en la que se ha llevado a cabo el estudio?

Algunos ejemplos pueden servir para ilustrar la complejidad y la relevancia del tema. En África subsahariana, varios ensayos han demostrado sin lugar a dudas la eficacia de las redes impregnadas de insecticidas en la reducción de la morbi-mortalidad de la malaria en esta región del mundo.¹⁷ Sin embargo, aunque el uso de las redes ha mejorado desde que se demostró su eficacia a principio de los años noventa, la mayoría

de las poblaciones que viven en áreas endémicas no disponen de ellas.¹⁸ Otros ejemplos podrían ser el uso intermitente preventivo de fármacos antimaláricos,¹⁹ de suplementos de vitaminas en niños habitantes de zonas endémicas, o el uso de vitamina A también en niños.²⁰ Muchas de estas medidas, aunque ya han demostrado su eficacia, tardan muchos años en implementarse en la práctica, o no lo hacen nunca.

Ahora bien, hay que resaltar que el CIOMS¹⁶ también señala que el promotor extranjero debe cumplir el compromiso que haya alcanzado antes del inicio del

ensayo con las autoridades locales, que no tiene que ser necesariamente facilitar la intervención que se demuestre beneficiosa en el ensayo, sino que bien pudiera ser el proveer un servicio a los participantes y/o a la comunidad en donde se realizó el estudio²¹ (véase capítulo 3, tabla 1). Un ejemplo en el que se debería alcanzar este tipo de acuerdo es en los prolegómenos de la realización de un ensayo en fase II. Dado que el resultado posible —obtener un régimen terapéutico adecuado que debe ser confirmado en los ensayos de fase III—, no permite, ni ética ni científicamente, proveer el medicamento en investigación a la población que lo requiera de esa comunidad, parece razonable que el promotor llegue a un acuerdo con las autoridades sanitarias locales sobre qué tipo de servicio sanitario debe facilitar a la comunidad en la que se llevará a cabo el ensayo de fase II. Este es el sentido que muchos expertos e instituciones²² dan a la última parte del artículo 33 de la Declaración de Helsinki («... a otra atención apropiada u otros beneficios»).

En todo caso, pensamos que la mejor opción para resolver este dilema es establecer, antes del inicio del ensayo, un dialogo franco y abierto entre las partes con el objetivo de establecer qué estrategias se van a implementar para facilitar el acceso de los participantes y su entorno a las intervenciones que han demostrado su utilidad en el ensayo, o si, por el contrario, fuera pertinente que el promotor provea un servicio sanitario determinado. Esta es una tarea en la que deberían implicarse todas las partes (promotores, líderes comunitarios, autoridades sanitarias locales) bajo el liderazgo y la iniciativa del CEI corres-

pondiente. En este sentido hemos asistido en los últimos años a importantes, aunque todavía insuficientes, avances al respecto. El acceso a antiretrovirales comercializados ha mejorado notablemente en algunos países de renta baja con prevalencias de VIH muy elevadas.²³ Más recientemente, hemos asistido a notables reducciones del tiempo que transcurre entre la demostración de la eficacia de una vacuna en una determinada población, y el acceso a la misma en la población diana gracias a la acción de comités locales ad hoc.²⁴

5. LA CALIDAD DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado, otorgado de forma libre y a título individual por un participante en un ensayo clínico, ha sido considerado durante más de medio siglo como un principio ético fundamental en la investigación clínica.²⁵ Se basa en el respeto a la autonomía de las personas y a su capacidad para elegir libremente. Ello implica que: 1) se deben proporcionar al participante las condiciones necesarias para ejercer dicha autonomía, y 2) las personas con una autonomía disminuida deben ser objeto de una especial protección frente a los abusos. Muchas personas que viven en países de renta baja deben ser consideradas como vulnerables.

En muchas comunidades de estos países, las diferencias culturales, de tradiciones y costumbres, o de lengua hacen que el proceso de obtención del consentimiento informado sea especialmente complejo. En estas circuns-

tancias, se hace especialmente difícil explicar conceptos como el placebo, los procedimientos y riesgos de un determinado proyecto, o el derecho del participante a rechazar libremente la propuesta sin represalias, o incluso a retirarse en cualquier momento del estudio sin necesidad de dar explicaciones.^{26,27}

Es por ello que, en estos casos, deben realizarse esfuerzos suplementarios a fin de evitar malos entendidos y confusiones que puedan desvirtuar la comprensión por el participante de la información aportada sobre el ensayo. Más que como un acto puntual al inicio, el consentimiento informado debe considerarse como un proceso que persiste a lo largo de todo el estudio (véase capítulo 5). A menudo en estas comunidades resulta muy aconsejable implicar a personas clave o líderes de la comunidad con el objetivo de diseñar adecuadamente el mensaje a transmitir, a fin de aumentar la capacidad de comprensión del mismo por parte de las personas de la comunidad. En determinadas culturas, las mujeres no tienen la autonomía suficiente como para poder consentir en nombre de sus hijos, e incluso en su propio nombre, sin el concurso de sus maridos. Entendemos que dicha tradición debe respetarse mientras sirva como refuerzo a la propia decisión individual y no suponga una coacción.²⁸ En el mismo sentido apuntan las recomendaciones del CIOMS: «En algunas culturas, el investigador solo podrá acercarse a los participantes potenciales después de haber obtenido el permiso del líder de la comunidad, un consejo de ancianos u otra autoridad. Estas costumbres deben respetarse. Sin embargo, bajo ningún

concepto el permiso del líder de la comunidad debe sustituir la obtención del consentimiento informado de cada persona individual».¹⁶

El uso de estrategias para valorar el nivel de comprensión de la propuesta, utilizando listas de comprobación, se ha mostrado en muchas ocasiones como un buen procedimiento. El CIOMS dice al respecto que: «El promotor debe desarrollar herramientas y mecanismos que permitan informar de forma adecuada a los participantes potenciales. Hay que tener especial cuidado con conceptos tales como aleatorización y placebo».¹⁶

Otro tema más circunscrito a los países de renta baja es el de la edad mínima para consentir. En nuestro entorno, los 16-18 años se consideran habitualmente la mayoría de edad legal para consentir en todos los ámbitos. Sin embargo, en estos países las mujeres a menudo son madres muy jóvenes, a edades muy tempranas, no dependen de sus padres y pueden tener más de un niño bajo su responsabilidad. En estas circunstancias parece contradictorio, y difícil de comprender por la comunidad, que se requiera el consentimiento parental o del marido (que a su vez puede ser un «menor»). Estos y otros aspectos más propios de países de renta baja deben ser cuidadosamente analizados antes de implicarse en ensayos clínicos en este entorno.²⁹

6. RAZONES PARA REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS EN PAÍSES DE RENTA BAJA

Como hemos comentado en la introducción, es obvio que donde existen más preguntas por resolver en el cam-

po de la biomedicina es, sin duda, en estos países. Las organizaciones de los países desarrollados no deberían llevar a cabo investigaciones clínicas en países de renta baja con el exclusivo fin de contestar preguntas relevantes para sus sociedades (las de los ricos).

Las razones para llevar a cabo proyectos en países de renta baja deben fundamentarse en la relevancia de los mismos para las sociedades en donde se llevan a cabo, ya sea a corto o a largo plazo.¹⁵ En este sentido, las recomendaciones del CIOMS dicen textualmente: «En general, si existen razones para considerar que un producto o un conocimiento generado por la investigación es poco probable que esté razonablemente disponible, o aplicable para el beneficio de la población del país o la comunidad en las que se realiza el proyecto, no es ético realizar dicha investigación en estos países o comunidades».¹⁶

En los últimos años el panorama de la investigación clínica en países de renta baja está empezando a cambiar, a partir de colaboraciones entre diferentes organismos internacionales, comunidades y entidades locales, así como autoridades sanitarias. En esta alianza de colaboración deben compartirse las responsabilidades y tareas en la definición de los objetivos y prioridades, así como en la integración del proyecto en los sistemas de salud locales. En este sentido los esfuerzos deben dirigirse a mejorar las condiciones de los países implicados, capacitando a sus profesionales y a sus centros de investigación a través de la educación y la formación de los mismos.

Hace unos diez años se empezó a dibujar el marco ético de colaboración en

investigación clínica entre los países desarrollados y los de renta baja. En la tabla 2 se muestra el listado de principios definidos al respecto por Emanuel *et al.*, del Departamento de Bioética Clínica de los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU.³⁰ Actualmente se empieza a vislumbrar un futuro mejor en el que podrán abordarse ética y eficientemente proyectos dirigidos a contestar los muchos interrogantes relacionados con la salud en los países de renta baja.

7. CONCLUSIONES

El desequilibrio existente entre la carga global de enfermedad y la asignación actual de recursos en investigación biomédica, la denominada «brecha 90/10», no es moralmente aceptable. Necesitamos proyectos y ensayos clínicos que den respuestas a los enormes problemas de salud que afectan a los países de renta baja. Aunque en los últimos años hemos asistido a un notable aumento de los mismos, estamos aún muy lejos de alcanzar un equilibrio razonable entre la carga de enfermedad en el mundo y el foco de la investigación clínica internacional. Realizar investigación clínica en estos países pasa, en primer lugar, por reconocer las peculiaridades y las circunstancias que requiere la investigación en estos países. La calidad debe ser la misma que la de la realizada en los países desarrollados.

Sin embargo, el potencial de explotación de estas comunidades, debido, entre otros factores, a la pobreza de gran parte de su población y a la debilidad de sus sistemas de salud hace que deban extremarse los estándares éticos en la

Tabla 2. Principios éticos y criterios para la investigación clínica multinacional³⁰

Principios	Criterios
Asociación de colaboración	• Desarrollar asociaciones con investigadores, responsables de políticas de la salud y de la comunidad. • Involucrar a los asociados en la distribución de responsabilidades para determinar la importancia del problema de salud, la evaluación del valor de la investigación, la planificación, realización y supervisión de la investigación, y la integración de la investigación en el sistema sanitario. • Respetar los valores de la comunidad, la cultura, las tradiciones y las prácticas sociales. • Desarrollar la capacidad de investigadores, responsables de las políticas de la salud y de la comunidad para que se conviertan en socios plenos y equitativos en la investigación. • Garantizar que los participantes reclutados y las comunidades reciban los beneficios, tanto de la realización como de los resultados de la investigación. • Compartir limpiamente las recompensas financieras y de otra naturaleza de la investigación.
Valor social	• Especificar los beneficiarios de la investigación —quiénes—. • Valorar la importancia de los problemas de salud que estén siendo investigados, y el valor potencial de la investigación para cada uno de los beneficiarios —qué—. • Aumentar el valor de la investigación para cada uno de los beneficiarios a través de la difusión de conocimientos, el desarrollo de productos, la colaboración a largo plazo en la investigación y/o las mejoras del sistema de salud. • Prevenir sustituyendo la infraestructura del sistema de salud y de servicios existentes.
Validez científica	• Asegurar que el diseño científico de la investigación tiene en cuenta el valor social para los beneficiarios primarios de aquella. • Asegurar que el diseño científico tiene en cuenta los objetivos científicos, garantizando a los participantes en la investigación las intervenciones de atención de la salud a las que tienen derecho. • Asegurar que el estudio científico es factible dentro del contexto social, político y cultural, o con mejoras sostenibles en la asistencia médica local y las infraestructuras físicas.

Principios	Criterios
Selección justa de la población del estudio	• Seleccionar la población de estudio para garantizar la validez científica de la investigación. • Seleccionar la población de estudio para minimizar los riesgos y mejorar otros principios, en especial la asociación colaborativa y el valor social. • Identificar y proteger a las poblaciones vulnerables.
Relación favorable riesgo-beneficio	• Evaluar los riesgos y beneficios potenciales de la investigación para la población del estudio en el contexto de los riesgos para la salud. • Valorar la relación riesgo-beneficio mediante la comparación de los riesgos netos del proyecto con los posibles beneficios derivados de la asociación de colaboración, el valor social y el respeto a las poblaciones de estudio.
Revisión independiente	• Garantizar la responsabilidad pública a través de revisiones conferidas por las leyes y reglamentos. • Garantizar la responsabilidad pública a través de la transparencia y de las opiniones de otros organismos internacionales y no gubernamentales, según proceda. • Asegurar la independencia y competencia de las revisiones.
Consentimiento informado	• Implicar a la comunidad en el establecimiento de los procedimientos de reclutamiento y de los incentivos. • Divulgar la información en formatos adecuados desde el punto de vista cultural y lingüístico. • Cuando sea apropiado, poner en práctica procedimientos suplementarios de consentimiento a nivel familiar y comunitario. • Obtener el consentimiento en formatos adecuados desde el punto de vista cultural y lingüístico. • Asegurar la libertad de rechazar o retirarse del estudio.
Respeto a los participantes reclutados y a las comunidades del estudio	• Desarrollar e implementar procedimientos para proteger la confidencialidad de los participantes reclutados e inscritos. • Asegurar que los participantes saben que pueden retirarse sin penalización. • Proporcionar a los participantes la información que surja en el curso de la investigación. • Supervisar y desarrollar intervenciones para las patologías médicas, incluyendo las lesiones relacionadas con la investigación, que sean de una eficiencia al menos similar a las localmente vigentes. • Informar a los participantes y a la comunidad de los resultados de la investigación.

realización de dichos proyectos. Así lo ha reconocido, entre otros, el Consejo de Europa que, en su guía dirigida a los miembros de los CEI, incluye un apartado específico para proyectos de investigación que se llevan a cabo en países «en desarrollo»¹⁴ (tabla 1).

Como punto de partida todas las partes implicadas en estos proyectos reali-

zados en países de renta baja (promotores, investigadores, financiadores, CEI y autoridades sanitarias) deben aceptar un marco ético común en el que se tengan en cuenta las especificidades de las comunidades en las que se llevan a cabo dichos proyectos.

REFERENCIAS

1. Miranda JJ, Kinra S, Casas JP, et al. Non-communicable diseases in low- and middle-income countries: context, determinants and health policy. *Trop Med Int Health*. 2008; 13: 1225-34.
2. Magnusson RS. Global health governance and the challenge of chronic, non-communicable disease. *J Law Med Ethics*. 2010; 38: 490-507.
3. McCarthy M, Maher D, Ly A, et al. Developing the agenda for European Union collaboration on non-communicable diseases research in Sub-Saharan Africa. *Health Res Policy Syst*. 2010; 19: 8-13.
4. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010; 115: 22-7.
5. Ridley DB, Grabowski HG, Moe JL. Developing drugs for developing countries. *Health Aff*. 2006; 25: 313-24.
6. Ridley RG, Lob-Levyt J, Sachs J, et al. Round table. A role for public-private partnerships in controlling neglected diseases? *Bull World Health Organ*. 2001; 79: 771-7.
7. EMA/121340/2011. Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorization applications in the EU Regulatory authorities. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Consultado el 8 de abril de 2013.
8. Council of Europe. Additional protocol to the convention on human Rights and biomedicine concerning biomedical research prepared by the Steering Committee on Bioethics of the Council of Europe adopted by the Committee of Ministers. Junio 2004.
9. European Parliament. Clinical trials in developing countries. Do patients Benefit from the highest ethical principles? Disponible en: <http://www.efpia.eu>. Consultado el 8 de abril de 2013.
10. Hernández R, Cooney M, Dualé et al. Harmonization of ethics committee's practice in 10 European countries. *J Med Ethics*. 2009; 35: 696-700.
11. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS CTs Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-80.
12. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med*. 1997; 337: 847-9.
13. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med*. 1997; 337: 853-6.
14. Council of Europe. Guide for Research Ethics Committee members. Disponible en: <http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic>. Consultado el 8 de abril de 2013.
15. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Consultado el 8 de abril de 2013.
16. CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving

- ing human subjects. Ginebra: 2002. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf. Consultado el 8 de abril de 2013.
17. Lengeler C. Insecticide treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: CD000363.
 18. Van Eijk AM, Hill J, Alegana VA, et al. Coverage of malaria protection in pregnant women in sub-Saharan Africa: a synthesis and analysis of national survey data. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 190-207.
 19. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, et al. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2009; 374: 1533-42.
 20. Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10: CD007480.
 21. Participants in the 2001 conference on ethical aspects of research in developing countries. Fair benefits for research in developing countries. *Science*. 2002; 298: 2133-4
 22. Sofaer N, Stretch D. Reasons why post-trial access to trial drugs should, or need not be ensured to research participants: a systematic review. *Public Health Ethics*. 2011; 4: 160-84.
 23. Ojikutu B. Introduction: the realities of antiretroviral therapy rollout: overcoming challenges to successful programmatic implementation. *J Infect Dis*. 2007; 196 (supl. 3): S445-8.
 24. Duclos P. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs): guidance for their establishment and strengthening. *Vaccine*. 2010; 28 (Suppl 1): A18-25.
 25. Woodward, WE. Informed consent of volunteers: A direct measurement of comprehension and retention of information. *Clin Res*. 1979; 27: 248-52.
 26. Newton SK, Appiah-Poku J. Opinions of researchers based in the UK on recruiting subjects from developing countries into randomized controlled trials. *Dev World Bioethics*. 2007; 7: 149-56.
 27. Fitzgerald DW, Marrote C, Verdier RI, et al. Comprehension during informed consent in a less developed country. *Lancet*. 2002; 360: 1301-2.
 28. Frimpong-Mansoh A. Culture and voluntary informed consent in African health care systems. *Dev World Bioeth*. 2008; 2: 104-14.
 29. Metz T. African and Western moral theories in a bioethical context. *Dev World Bioeth*. 2010; 1: 49-58.
 30. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *J Infect Dis*. 2004; 189: 930-7.

Proceso de revisión por expertos

Deberes, derechos y conflictos de intereses
con los autores y los editores

FRANCESC CARDELLACH

JOSEP M. RIBERA

MARTA PULIDO

SUMARIO

1. Introducción	482
2. La revisión por expertos como parte esencial del proceso de evaluación de los artículos científicos	482
3. Aspectos de ética en el proceso de revisión por expertos	483
3.1. Selección de los expertos	485
3.2. Aspectos relacionados con la mala práctica (<i>misconduct</i>) de los expertos	487
3.3. Obligaciones éticas de los expertos (para con el director de la revista y para con los autores)	489
3.4. Derechos de los expertos	491
4. Algunas controversias y perspectivas futuras	492
Referencias	494

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El experto (o revisor) es una persona ajena al Comité de Redacción, con profundos conocimientos en el ámbito del tema del manuscrito, que lo evalúa críticamente para asesorar al Comité Editorial en su toma de decisión; constituye uno de los eslabones del proceso científico.
2. Los expertos aportan información acerca de la importancia del estudio y de su calidad científica, al mismo tiempo que destacan las cuestiones clave del mismo, la relevancia de los hallazgos, las consideraciones éticas, y dan su opinión sobre el método utilizado; a menudo se recurre adicionalmente a un experto en metodología y estadística.
3. Existe conflicto de intereses cuando un revisor tiene un interés competitivo que podría influir en sus responsabilidades en el proceso editorial; estos conflictos de intereses deben ser declarados cuando se recibe la invitación para revisar un artículo.
4. El Comité para la Ética en la Publicación (COPE) es el foro donde se exponen públicamente situaciones concretas de uso inadecuado de material confidencial y otros temas relativos a comportamientos inadecuados de los expertos, y se obtiene consejo acerca de cómo resolverlas.
5. Las principales obligaciones éticas de los expertos son: declarar si se es competente para revisar el manuscrito; informar con rapidez; indicar al editor si se considera que el proceso de revisión va a sufrir algún retraso; declarar si existe conflicto de intereses, y finalmente, aceptar las normas de la revista para los revisores.
6. Los expertos deben seguir la normativa de elaboración del informe propia de la revista; elaborar informes objetivos, constructivos y con vocación de ayuda; ser preciso en las críticas; respetar el estilo de los autores o incorporar comentarios que ayuden a mejorarlo, y elaborar un informe para el director de la revista.
7. El experto tiene derecho a: declinar la revisión si la política editorial de la revista no mantiene su anonimato si lo considera necesario; conocer las opiniones de los otros expertos; conocer las modificaciones del manuscrito que se han efectuado de acuerdo con sus comentarios; estar informado si los autores discrepan de alguna de sus observaciones, y que sea reconocida su labor por parte de la revista.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque prácticamente todos los clínicos y científicos han oído hablar del proceso de revisión por expertos, bien conocido por la denominación anglosajona de *peer review* (o revisión por pares o por homólogos), raramente se mencionan sus diversas funciones, a menudo llevadas a cabo por grupos de personas diferentes. En general, se utiliza para describir el sistema formal a través del cual personas ajenas a un estudio científico, pero con amplios conocimientos sobre el tema, proceden a su análisis y valoración.¹⁻³ Aplicado a las revistas biomédicas, sin duda su aspecto más conocido, consiste en un proceso integrado en la sistemática editorial como filtro de selección y control de calidad de los manuscritos en la etapa previa a la toma de decisión de aceptación o rechazo de un trabajo. Por lo tanto, se trata de elemento imprescindible en beneficio de los lectores y de la comunidad en general, para asegurar la calidad del contenido de las revistas científicas.

2. LA REVISIÓN POR EXPERTOS COMO PARTE ESENCIAL DEL PROCESO DE EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

El Comité Editorial es el primer eslabón de la garantía de calidad de los artículos que se publican en las revistas biomédicas.⁴ Sin embargo, la diversidad y profundidad de sus contenidos, incluso aunque se ajusten a la línea editorial de la revista, hace absolutamente inviable que dicho Comité pueda asegurar la calidad científica de cada manuscrito desde múltiples puntos de vista: idoneidad,

oportunidad, método, análisis estadístico, etc. El experto (o revisor) es una persona ajena al Comité de Redacción que evalúa críticamente un manuscrito para asesorar al Comité Editorial (o al director) en su toma de decisión. Diferentes estudios demuestran que la utilización de expertos en la evaluación de manuscritos aumenta la calidad científica de los mismos,⁵⁻⁷ aunque, por otra parte, también reconocen las dificultades metodológicas para estimar el efecto del proceso de revisión por expertos desde la óptica de la evidencia proporcionada por las revisiones sistemáticas.⁸⁻¹⁰

Cada revista suele disponer de una base de datos con el registro de un número determinado de expertos pertenecientes a distintos ámbitos del saber científico, cuyos servicios puede solicitar en función del contenido del artículo. Es muy aconsejable que cada artículo sea sometido a la consideración de, como mínimo, dos expertos, y su número máximo depende de la complejidad del artículo o de la trascendencia e impacto que el equipo editorial considere que pueda tener su eventual publicación. Es también muy común que se incluya un experto en metodología y estadística, especialmente cuando el diseño o el análisis estadístico lo aconsejen. La aportación de estos expertos, añadida a la revisión crítica llevada a cabo por los pares desde el punto de vista científico, incrementa la calidad final del manuscrito (no del estudio en sí), especialmente si su labor se facilita con la ayuda de una guía orientativa.¹¹ Así mismo, las revistas deben desvelar públicamente su sistema de revisión por expertos y la política al respecto en las normas para los autores. Por ejemplo si

la revisión es anónima o si, por el contrario, tanto los revisores como los autores conocen sus respectivas identidades.¹²⁻¹⁵

Si bien la revisión a ciegas, por las características del anonimato, puede garantizar una mayor imparcialidad, también puede favorecer la impunidad de ciertas conductas inapropiadas, por ejemplo, el retraso de la revisión frente al interés de que no se publique determinado trabajo.^{16,17} Algunas revistas publican periódicamente el nombre de sus expertos, aunque ello no es una política uniforme y la mayoría optan por solicitar la colaboración de aquellos expertos que consideren más adecuados en cada momento. Así mismo, la falta de remuneración económica constituye probablemente la mayor garantía de integridad moral del experto.

En definitiva, los expertos juegan un papel fundamental en el conjunto de la ciencia entendida como un proceso en el que la publicación de los resultados de los trabajos científicos es un elemento clave de su avance. Junto al equipo editorial de las publicaciones biomédicas, los expertos constituyen uno de los eslabones del proceso científico y, como en toda actividad humana, para el desempeño de su función se requieren dos premisas: competencia y dedicación. La competencia está en relación al área de su actividad profesional y al impacto personal y el de su grupo. La dedicación es un fenómeno determinante de la calidad del proceso evaluador y debería ser objeto de reflexión por parte de los responsables de las publicaciones científicas. Para evitar los posibles sesgos de los expertos es necesario el conocimiento y la evaluación de su competencia, dedicación y los posibles conflictos

de intereses enmarcados en un proceso activo de interacción entre el Comité Editorial, los expertos, los autores y los lectores de las publicaciones científicas.

3. ASPECTOS DE ÉTICA EN EL PROCESO DE REVISIÓN POR EXPERTOS

En el proceso editorial intervienen múltiples factores que pueden afectar los tres ámbitos de decisión que intervienen en la publicación biomédica: autores, equipo editorial y expertos. Por lo que se refiere a estos últimos, debe tenerse en cuenta que los expertos tienen una serie de derechos y de obligaciones. Entre los derechos cabe citar: 1) anonimato (o, cuanto menos, la revista debe informar de su normativa al respecto); 2) conocimiento de la decisión del Comité Editorial; 3) conocimiento del contenido de las cartas de réplica que se reciban de los autores; 4) información de los comentarios de los otros expertos, y 5) reconocimiento por parte de la revista. Así mismo, los expertos deben estar comprometidos a observar una serie de obligaciones éticas: 1) competencia: es decir, tener la preparación científica suficiente para verter una opinión sobre el manuscrito; 2) secreto: el experto no puede divulgar o aprovecharse del contenido del manuscrito en beneficio propio; 3) imparcialidad: el experto debe evitar señalar, de forma intencionada, únicamente observaciones negativas que induzcan a una decisión de rechazo del manuscrito por parte del equipo editorial, aun reconociendo que puedan ser ciertas; debe ser ecuánime, destacar también los aspectos positivos y aportar soluciones de mejora, y 4) respeto: se debe evitar cualquier tono o ex-

presiones que afecten la dignidad de los autores. Las bases del comportamiento ético son la honestidad, integridad, humanidad, cortesía y educación, aspectos que los revisores deben observar en todo momento. Las principales responsabilidades y derechos de los expertos se resumen en la tabla 1. Asimismo, se pueden consultar en las diferentes normativas de diversas organizaciones, tales como el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE),¹⁸ el Comité para la Ética en la Publicación (COPE),¹⁹ el Consejo de Directores de Revistas Científicas (CSE)²⁰ y la Asociación Mundial de Directores de Revistas Médicas (WAME),²¹ entre otras.

Los equipos editoriales de las revistas esperan que los expertos aporten información acerca de la importancia del

tema que trata el manuscrito y su calidad científica, y al mismo tiempo destaquen las cuestiones clave del mismo, la relevancia de los hallazgos, las consideraciones éticas del estudio y den su opinión sobre el método utilizado; para este último aspecto a menudo se recurre adicionalmente a un experto en metodología y estadística. También se recurre a expertos en procedimientos o técnicas concretas cuando se trata de evaluar la utilización de estas, especialmente en casos de cierta complejidad. Además, es una cuestión relevante una mención a la calidad de la presentación general del manuscrito. Todas las observaciones que atañen a estos diversos aspectos deben ir dirigidas a informar tanto a los directores de las revistas como a los autores, aunque puede haber comentarios distintos

Tabla 1. Principales responsabilidades y derechos de los revisores

Responsabilidades	• Tratar a los autores del manuscrito con respeto. • Declinar la revisión si existe posibilidad de sesgo. • Revisar honesta y constructivamente, de forma que sea útil para mejorar el manuscrito. • Identificar las limitaciones y fortalezas del trabajo. • Sugerir referencias relevantes que hayan podido ser omitidas. • Mantener la confidencialidad. • No usar datos (información) en beneficio propio. • No sugerir citaciones de estudios propios a menos que, honestamente, sea preciso para el trabajo que se está revisando. • No formular críticas esperando respuestas en beneficio de un estudio propio. • Completar la revisión en el tiempo indicado. • Informar al director de la revista si se ha revisado el manuscrito anteriormente para otra revista.
Derechos	• Ser informado sobre la decisión final. • Recibir los comentarios de los otros expertos. • Recibir un agradecimiento por la labor efectuada.

para unos y otros. Los reservados a los directores son confidenciales para estos.

3.1. Selección de los expertos

El equipo editorial suele tener un conocimiento suficiente de las características científicas (ámbito concreto de investigación, *curriculum vitae*) y personales (grado de cumplimiento, rigurosidad en el juicio crítico, conflictos de intereses, etc.) de los expertos que intervienen en un proceso de revisión, aunque muchos de estos aspectos se llegan a conocer a lo largo de una relación de trabajo prolongada. Así, las revistas requieren a los expertos rapidez y puntualidad en la entrega de sus comentarios (habitualmente el buen experto está reclamado también por otras revistas y dispone de poco tiempo), imparcialidad, rigor y profundidad, actitud positiva y estimulante (a pesar de un informe globalmente negativo) y honestidad. Por todo ello, la elección de unos expertos u otros puede conllevar un cierto sesgo en la decisión final acerca de la aceptación del manuscrito. El conocimiento de todas estas características de los expertos por parte de la revista puede tener un grado elevado de relevancia a la hora de juzgar sus aportaciones.

El perfil del experto ideal ha sido motivo de diversos estudios, aunque el resultado final no dista seguramente demasiado de lo que sugeriría el sentido común. Efectivamente, una edad alrededor de los 40 años, por ser un periodo de plena actividad de la vida profesional asistencial e investigadora, suele ser la primera opción. El experto debe tener un buen *curriculum* investigador, como es obvio si se trata de analizar la calidad de un artículo de investigación (básica

o clínica), y el ámbito de su trabajo lógicamente debe estar relacionado con una institución, a su vez, con elevado prestigio científico. Finalmente, el conocimiento de la persona por parte del Comité Editorial es también una garantía que aporta solidez al simple registro de la bondad de un *curriculum vitae* o a la información que pueda haber llegado al Comité por parte de terceros.

Respecto a que el desconocimiento de la identidad de los autores por parte del experto pueda ser un factor que permita evitar conflictos de intereses, no queda suficientemente establecido y cada vez más las revistas no enmascaran la autoría de los artículos que envían a revisar. Ello probablemente se debe a que, al participar experto y autor en ámbitos muy similares, además de que pueden identificarse numerosas huellas en el artículo (v.gr., centro de trabajo, autocitaciones bibliográficas), no es difícil identificar al autor y por consiguiente no merece la pena intentar esconder su identidad. Sin embargo, de nuevo el sentido común hace suponer que la calidad de la revisión puede ser muy superior si esta se efectúa a ciegas, lejos de cualquier situación de conflicto de intereses; es decir, el anonimato garantizaría una mayor imparcialidad.

En el momento de la elección de los revisores, el Comité Editorial selecciona aquellos que, por sus conocimientos y ausencia de conflictos de intereses con los autores, pueden llevar a cabo la revisión del manuscrito con la máxima garantía de imparcialidad y objetividad. Sin embargo, aun así, la personalidad de los expertos puede introducir un sesgo en el sistema de revisión. De

sobras es conocido el diferente nivel de exigencia entre revisores, lo cual puede llegar a condicionar la decisión final del experto en un sentido positivo o negativo. Por ello, el Comité Editorial tiene la responsabilidad de facilitar al máximo la labor de los expertos y, al mismo tiempo, reducir a la mínima expresión la posibilidad de sesgo por dicho motivo. Ello se consigue mediante el envío, junto al manuscrito a revisar, de unas tablas de recomendaciones que contienen unos determinados ítems que facilitan la labor de análisis del manuscrito de una forma absolutamente objetiva y que mejoran sustancialmente la calidad final del manuscrito y, por consiguiente, la intervención de los expertos.

Otro aspecto a tener en cuenta es la forma como las revistas reconocen la labor de los expertos. La falta de remuneración económica constituye probablemente la mayor garantía de integridad moral del experto, aunque un trabajo de esta importancia y responsabilidad requiere una dedicación que debe ponerse en consideración. Algunas revistas, especialmente las de mayor factor de impacto, probablemente puedan dar respuesta a esta situación sencillamente con un reconocimiento escrito de la labor desarrollada por el experto. Otras pueden reconocer esta labor a través de la inclusión de los expertos, de alguna forma, en la propia revista; por ejemplo, en forma de una relación de los mismos en las primeras páginas de la revista o en el primer o último número de cada volumen, mediante el envío periódico de cada número o facilitando la clave de acceso a la revista electrónica. Finalmente, en una minoría de revistas, seguramente

aquellas con un factor de impacto más bajo, es posible que pueda haber algún tipo de compensación económica para los expertos; a este respecto, debe tenerse en cuenta que ello no asegura la calidad del informe, sino que incluso puede ir en detrimento de dicha calidad, al trabajar el experto fundamentalmente basándose en el aspecto retributivo.

Bajo todas estas premisas, la mayoría de revistas constituyen un comité de expertos tras una cuidadosa selección de sus miembros a través de las vías antes mencionadas y, la mayoría de veces, después de un análisis minucioso de cada uno de los candidatos. Con ello se establece un listado de expertos de muy diverso ámbito (clínico, laboratorio, metodológico, estadístico, tecnológico, experimentación animal) y se establecen unos campos específicos de interés. Estos campos pueden llegar a ser en ocasiones muy particulares, dado el grado de superespecialización de algunas áreas. Por consiguiente, cada vez con mayor frecuencia el experto asume con mayores reservas la revisión de un manuscrito si no compete exclusivamente al entorno concreto y específico de su labor habitual. Ello conlleva, en parte, varias consecuencias, entre las que destacan el número de miembros que forman parte de los comités de expertos (cada vez más numeroso), el hecho de que muchos expertos formen parte del comité de varias revistas al mismo tiempo, el riesgo cada vez mayor de competencia profesional entre experto y autor, y que el enmascaramiento de la identidad del experto por parte del autor se vuelva cada vez más vulnerable. Todo ello puede aumentar, lógicamente, el riesgo de aparición de

conflictos de intereses entre experto y autor, por lo que los Comités Editoriales de las revistas deben tener muy en cuenta cada una de estas cuestiones y actuar en consecuencia.

Las revistas, lógicamente, compiten por los mejores expertos, y ya se asume que aquellas con mayor factor de impacto serán más atractivas para estos. Esta cuestión no es menor, pues en el caso de la evaluación de un trabajo remitido a una revista de bajo factor de impacto, el experto puede llegar a realizar su cometido de una forma rápida, superficial, y adoptar una decisión respecto a la calidad y oportunidad del artículo (en un sentido o en otro) sin demasiado rigor. O bien, sencillamente, puede rechazar la revisión y el Comité Editorial puede que tenga que echar mano de otro experto con menos experiencia sobre el tema o menos idóneo basándose en otros puntos de vista anteriormente citados.

Cada vez es más frecuente que las revistas ofrezcan a los autores la posibilidad de que ellos mismos propongan a los expertos que podrían revisar su artículo.²² No pocas veces se agradece esta oportunidad de disponer de tales expertos sugeridos por los autores, pues en algunas ocasiones el tema puede ser tan específico que seleccionar los expertos adecuados puede convertirse en una tarea muy difícil o algo menos que imposible. En estas circunstancias, debería darse por supuesto que los autores no tienen conflicto de intereses con los expertos sugeridos, aunque la obligación del Comité Editorial es tomar conciencia de esta posibilidad y decidir en consecuencia. En cualquier caso, la elección de los expertos es siempre responsabilidad del

Comité Editorial. No hay unanimidad sobre la calidad de la revisión cuando los expertos se seleccionan a través de las personas sugeridas por los autores o por el propio Comité Editorial.²³⁻²⁶

Todo el proceso de revisión es confidencial, aunque algunas revistas tienen por norma no preservar el anonimato de los revisores; al contrario, como se ha señalado más arriba, lo más habitual es que las revistas permitan a los revisores conocer la identidad de los autores del artículo. Este hecho también, sin duda, puede comportar un sesgo, puesto que no se debe olvidar que los expertos son habitualmente del mismo ámbito científico que los autores y, por consiguiente, pueden considerarse competidores en muchos de los objetivos que unos y otros tienen planteados en sus respectivos proyectos profesionales. Respecto al proceso de revisión, algunas revistas publican los comentarios de los revisores, aunque ello depende del criterio de cada revista y, siempre, previo consentimiento de autores y revisores. Finalmente, la mayoría de revistas tienen su propio portal de Internet donde figuran las instrucciones para los expertos.²⁷

3.2. Aspectos relacionados con la mala práctica (misconduct) de los expertos

La mala práctica en la publicación biomédica es un hecho reconocido y ampliamente analizado. Aunque mayoritariamente ocurre durante el proceso de elaboración de los artículos,^{28,29} en el proceso de revisión por expertos pueden ocurrir hechos constitutivos de mala práctica, y que afectan por ello a la in-

tegridad del proceso editorial e introducen sesgos potencialmente graves. De forma esquemática la mala praxis de los expertos puede dividirse en tres ámbitos: a) conflicto de intereses; b) uso inadecuado del material de revisión, y c) retraso injustificado para obtener ventaja competitiva. También constituyen mala praxis la falta de puntualidad, la falta de rigor y ecuanimidad en la evaluación, y la falta de respeto, educación y cortesía en la emisión de los informes, aspectos que ya han sido tratados previamente.

3.2.1. Conflicto de intereses y tipos

Según lo establecido en las declaraciones de diversos organismos (WAME, COPE, ICMJE, CSE),¹⁸⁻²¹ existe conflicto de intereses cuando un participante en el proceso de publicación (autor, revisor o director) tiene un interés competitivo que podría influir en sus responsabilidades en el proceso editorial (envío de manuscritos, revisión por expertos, decisiones editoriales y comunicación entre autores, revisores y directores). Es evidente que los revisores, como actores importantes en este proceso, pueden tener conflictos de intereses, por ejemplo, de tipo financiero o académico, de relaciones personales, de ideología política o religiosa, o institucionales. No cabe duda que los tres primeros son los más frecuentes. Entre los de tipo financiero cabe citar el empleo, la consultoría, la tenencia de acciones, la percepción de honorarios o la declaración remunerada como consultor experto de una determinada compañía, entre otros. Entre los conflictos de intereses de tipo académico cabe citar: trabajar en la misma insti-

tución (sobre todo si es en el mismo departamento) que alguno de los autores o estar solicitando trabajo en la misma, ser mentor (o haberlo sido recientemente) o colaborar en alguna beca de investigación con alguno de los autores, o la competencia profesional. Son ejemplos de conflictos de intereses de tipo personal el tener relaciones de amistad o vínculos familiares con alguno de los autores. Por último, cualquier colaboración indirecta en la elaboración del artículo o en su revisión desinteresada previa al envío a la revista constituye un evidente conflicto de intereses que invalida la actuación posterior como revisor.

Estos conflictos de intereses deben ser declarados en el momento en que se recibe la invitación para revisar un artículo, tal como establecen los principales organismos antes mencionados (v.gr., el ICMJE). Ello llevará implícito la no revisión del artículo. No hace falta explicar al director de la revista de forma pormenorizada el tipo de conflicto de intereses, sino tan solo declarar su existencia o, a lo sumo, indicarlo de forma genérica. Esto último ayudará al director en la futura selección del experto. No hay que olvidar que muchos programas de gestión editorial permiten incluir en los archivos de los revisores observaciones de uso interno que evitan futuras invitaciones a expertos con conflictos de intereses declarados y conocidos por el equipo editorial.

En no pocas ocasiones el revisor detecta el conflicto de intereses cuando está efectuando la revisión del artículo. En el momento en que ello ocurra debe notificar este hecho al director, para que pueda enviar el manuscrito a revisores

alternativos y no se prolongue la duración del proceso de revisión.

Asimismo, es ilustrativo conocer la información proporcionada por los Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU (NIH) sobre los conflictos de intereses que atañen a revisores de solicitudes de proyectos de investigación para recibir ayudas económicas y propuestas de contratos de investigación y desarrollo.³⁰

3.2.2. Uso inadecuado del material (confidencial) para revisión

Todo el proceso editorial es confidencial y, por tanto, debe preservarse la confidencialidad del artículo biomédico hasta que el director de la revista emita la decisión final. El revisor no puede difundir ningún contenido del artículo durante el proceso de decisión y tampoco puede comentar los detalles de la revisión. Tampoco debería implicar a otras personas en el proceso de revisión sin haber solicitado autorización previa al director de la revista, aunque en la práctica lo que se hace es notificar al director en el momento de remitir el informe si ha habido intervención de algún colaborador, indicando si su colaboración ha sido global o específica en alguna parte del artículo. Ello constituye una ayuda inestimable para los directores en el proceso de búsqueda de nuevos revisores. Hay muchos ejemplos de casos concretos sobre estos aspectos que han sido denunciados y resueltos por el COPE.¹⁹ Precisamente, el COPE es el foro ideal para exponer públicamente situaciones concretas de uso inadecuado de material confidencial (y otros temas relati-

vos a comportamientos inadecuados de los expertos) y obtener consejo acerca de cómo resolverlas.

Sin embargo, la mala práctica más grave es el uso de la información del artículo en provecho del propio revisor, ya que no es infrecuente que este trabaje en la misma o similar área de investigación que la de los autores del artículo. Tanto o más grave que la anterior es la generación de un informe de evaluación desfavorable porque el revisor está preparando un artículo de contenido similar al revisado. Esta tentación es más deplorable todavía si lo que se pretende bloquear es un artículo científico con información novedosa.

3.2.3. Retraso injustificado para obtener ventaja competitiva

Esta falta ética tiene bastante relación con la anterior, ya que su finalidad última es obtener provecho propio cuando el contenido científico del artículo en revisión coincide con el área de interés del experto. Además del retraso injustificado en la emisión del informe, existen otras formas que se emplean para obtener ventaja competitiva, tales como solicitar a los autores información adicional innecesaria y de obtención laboriosa, o requerir nueva información en el informe de la segunda revisión del manuscrito, todo ello con el objetivo de alargar injustificadamente el proceso editorial.

3.3. *Obligaciones éticas de los expertos (para con el director de la revista y para con los autores)*

En su reciente artículo sobre las guías de ética para los expertos, el COPE in-

cluye obligaciones en cuatro ámbitos: la aproximación a la revisión, la propia revisión, la preparación del informe y la etapa posrevisión.³¹ La ética del proceso de revisión ha sido motivo de diversos artículos en revistas biomédicas.^{32,33} Así mismo, en la tabla 2 se resumen en forma de decálogo las principales obligaciones de los revisores.³⁴

Cuando se recibe un manuscrito para revisión las principales obligaciones éticas son: informar con rapidez si se está dispuesto a revisarlo; declarar si se es competente para revisar parcialmente el manuscrito, indicando cuál es la parte de la que se es experto; indicar al director si se considera que el proceso de revisión va a sufrir algún retraso; declarar si existe conflicto de intereses de cualquier tipo, y finalmente, conocer las normas de la revista para los revisores (sobre todo si el proceso de revisión es abierto) y estar de acuerdo con ellas.

Durante la revisión los expertos tienen las siguientes obligaciones éticas:

declarar si existe conflicto de intereses no detectado en la etapa anterior; seguir las instrucciones específicas para los revisores si las hubiere; mantener la confidencialidad de la revisión; informar al director si se prevé una demora en la evaluación y, por último, efectuar una revisión profunda y pormenorizada tanto de los aspectos científicos (incluyendo fortalezas y debilidades) como de los éticos y, adicionalmente, sobre el estilo de la presentación del manuscrito. Como es obvio, los expertos no pueden contactar con los autores del artículo que están revisando.

Son obligaciones de los expertos durante la preparación del informe de revisión: seguir la normativa de elaboración del informe propia de la revista; elaborar informes objetivos, constructivos y con vocación de ayuda; ser preciso en las críticas; respetar el estilo de los autores o incorporar comentarios que ayuden a mejorarlo; solicitar únicamente la información adicional que

*Tabla 2. Decálogo de las principales obligaciones de los revisores**

1. No aceptar revisiones que no se puedan cumplir en el tiempo requerido. Aprender a decir no.
2. Evitar conflictos de intereses.
3. Escribir informes de calidad, como los que agradecería recibir si se fuera autor.
4. Tener en cuenta que se es parte importante del proceso editorial.
5. Disfrutar y aprender mientras se revisa un artículo.
6. Desarrollar un método de revisión en el que sentirse cómodo.
7. Invertir el tiempo en la revisión de trabajos que sean interesantes.
8. Mantener el anonimato durante el proceso de revisión, si la revista así lo requiere.
9. Escribir claramente, de forma sucinta y con un tono neutro, pero que sea decisivo.
10. Hacer uso del apartado de los comentarios para los Comités Editoriales.

* Modificado de Hames³³

sea relevante para la mejor comprensión del manuscrito; elaborar un informe para el director consistente con las observaciones efectuadas para los autores y no sugerir la inclusión de referencias bibliográficas del propio revisor con la única finalidad de aumentar su índice de citas. Muchas revistas exigen que en el momento de enviar el informe de revisión, el experto haga una declaración escrita de que no ha tenido ningún conflicto de intereses en la revisión del mismo, e incluya la fecha en que efectúa esta declaración.

Por último, una vez remitido el informe, el experto debe continuar manteniendo la confidencialidad del artículo y del informe de revisión, evaluar con prontitud el artículo si se vuelve a someter a una segunda revisión, e informar al director de la revista si hubiera detectado algún aspecto relevante no informado en la primera revisión.

3.4. *Derechos de los expertos*

Se habla mucho de los deberes de los expertos, pero se insiste poco en sus derechos. Uno de ellos es el anonimato. Aunque el tipo de revisión de los manuscritos (abierto o anónimo) lo establece cada revista, es bien cierto que la mayoría optan por mantener el anonimato de los expertos. En cualquier caso, el experto tiene derecho a declinar la revisión si la política editorial de la revista no mantiene su anonimato si lo considera necesario. El segundo derecho es el de conocer las opiniones de los otros expertos que han evaluado el manuscrito, algo que es muy fácil en el momento actual con la gestión electrónica del proceso editorial. Tiene

asimismo el derecho a conocer las modificaciones del manuscrito que se han efectuado de acuerdo con sus comentarios y, sobre todo, a estar informado si los autores discrepan de alguna de sus observaciones. Por último, tiene derecho al reconocimiento de su labor por parte de la revista, lo que puede efectuarse de varias formas: publicación del listado de revisores al final de cada volumen de la revista, inclusión de los artículos revisados en el apartado del portal de Internet de la revista dedicada a los revisores (lo que permite conocer al revisor toda su actividad para la revista), facilitación (al menos temporal) de acceso gratuito a los contenidos de la revista o del grupo de revistas de la editorial médica o, en algunas revistas, compensación económica, especialmente si efectúa el trabajo de revisión en un plazo muy corto, como el dedicado a los artículos en régimen de revisión rápida (*fast track*).

Un derecho adicional del experto consiste en disponer de guías que faciliten su proceso, tanto en lo que respecta a la metodología de elaboración de la revisión como a los aspectos éticos de la misma. En un estudio internacional amplio, el 56% de los investigadores opinó que faltaban guías para la revisión de artículos, y el 68% creyó que una formación específica mejoraría la calidad de la revisión (el 73% tenía menos de 36 años).³⁵ Las guías de metodología mejoran la calidad de la revisión^{5,11} y suelen facilitarlas algunas revistas en forma de enlace electrónico cuando se solicita la revisión de un artículo. Por otra parte, también se han publicado instrumentos para valorar la calidad de las revisiones que efectúan los expertos.³⁶

4. ALGUNAS CONTROVERSIAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La eclosión de las revistas de acceso abierto³⁷ y las normativas de diversos organismos que financian la investigación científica, para que los trabajos por ellos respaldados sean de libre disposición, han supuesto abrir los horizontes no solo a la accesibilidad de los trabajos, sino también a los diferentes procesos que se imbrican en el largo camino desde la concepción de una investigación hasta la publicación final. A título de ejemplo, los NIH establecieron su política de acceso público de forma voluntaria en 2005, solicitando a las beneficiarios de ayudas económicas que depositaran una versión final de su trabajo en la base de datos del PubMed Central® (PMC). En respuesta a las bajas tasas de cumplimiento de esta sugerencia, los NIH la hicieron obligatoria en 2008, requiriendo la disponibilidad del manuscrito en PMC durante el año siguiente a la publicación. Sin embargo, ya que solo alrededor del 75% de los documentos resultantes de la investigación financiada por los NIH se someten a PMC, la agencia ha forzado una nueva estrategia por la cual, la disposición de las publicaciones en PMC será un requerimiento indispensable para que los investigadores puedan continuar recibiendo fondos públicos.³⁸

El proceso de revisión por expertos también ha sido objeto de creciente atención, especialmente por la adopción de sistemas de revisión abierta por parte de muchas revistas de acceso libre. En algunas de ellas, a los expertos que aceptan participar en la revisión de trabajos se les

solicita que firmen los informes y que en su portal de Internet se pueda acceder a la historia prepublicación de cada manuscrito (versiones enviadas, informes de los revisores, respuestas de los autores) junto al artículo publicado.³⁹ Existen defensores y detractores de la conveniencia de que la revisión sea enmascarada (ciega) o abierta. Algunos de los argumentos se exponen en la tabla 3. Hay que señalar que sea cual sea el proceso utilizado, las responsabilidades y ética del experto no varían: prontitud, objetividad, confidencialidad y, especialmente, la realización de una revisión útil que ayude a los autores a mejorar su trabajo y a los directores en la toma de decisión.

Otra cuestión debatida es cómo formar a los expertos, así como el control de la calidad de las revisiones recibidas. Los resultados publicados en la bibliografía acerca del efecto de sesiones o cursos de formación para expertos son inciertos, y no es fácil identificar el tipo de formación o la experiencia que pueda tener un determinado experto para predecir su actuación.^{40,41} El tiempo dedicado a la revisión tampoco parece tener una relación directa con la calidad de la revisión,⁴² ni el *feedback* recibido por parte del director.⁴³ Finalmente, hay que admitir que, aunque las aportaciones de los expertos acontecen cuando el estudio ha sido diseñado, ejecutado, redactado y enviado a la revista, el experto que es diligente examina cómo se diseñó el estudio, cómo se analizaron los datos y cómo se interpretaron. También sugiere modificaciones (a veces nuevos análisis de los datos) que pueden implicar una mejoría sustancial del trabajo, y su recomendación al director de aceptar o

Tabla 3. Revisión ciega (enmascarada) o abierta: argumentos a favor y en contra

Revisión ciega		Revisión abierta	
A favor	En contra	A favor	En contra
El experto puede expresar llanamente todas sus críticas	El secreto puede favorecer la crítica desmesurada	En el marco de una comunidad científica respetuosa, el secreto está escasamente justificado	Puede favorecer el resentimiento y la hostilidad
La calidad de la revisión puede ser superior	Aunque la revisión sea ciega, es relativamente fácil descubrir la identidad de los autores	El experto que dedica tiempo y efectúa revisiones de calidad merece que los autores sepan quien es	Coarta la libertad para expresar todas las críticas
	Por parte de los autores, favorece la <i>malicia</i> , al fomentar las elucubraciones sobre la identidad del experto	Puede eliminar revisiones superficiales e inútiles	Puede aumentar el número de expertos que declinan la revisión
	Es más fácil ignorar los comentarios si el manuscrito se rechaza	Aumenta el grado de compromiso	Los investigadores jóvenes pueden temer la reacción de autores de reconocido prestigio
	Facilita sugerir la adición de referencias bibliográficas de las cuales el experto es autor (en beneficio de aumentar las propias citaciones)	Las credenciales del experto añaden credibilidad a sus comentarios	El nivel de críticas puede ser menor y la revisión potencialmente más favorable

rechazar el mismo podría interpretarse como la aprobación final del mismo. Por estas razones recientemente se ha argumentado que los expertos podrían cumplir los criterios de autoría del ICMJE⁴⁴ y que no sería ético no agradecer la contribución del experto en esta situación.⁴⁵

¿Hacia dónde vamos? La publicación de libre acceso que circula por Internet exenta del proceso de revisión por expertos es viable pero carente de

calidad, así como tampoco lo sería un sistema de revisión cerrada o interna por un grupo editorial, organismo o institución. Ciertamente, bajo la premisa del avance científico verdadero, nos encaminamos a desarrollar y perfeccionar sistemas que exijan un mayor rigor, transparencia y compromiso de autores, equipos editoriales y expertos.

REFERENCIAS

1. Stewart MG. Upholding the noble legacy: recognizing peer review excellence. [Editorial]. *Laryngoscope*. 2013; 123: 1065.
2. Larson BP, Chung KC. A systematic review of peer review for scientific manuscripts. *Hand (NY)*. 2012; 7: 37-44.
3. Mertens S, Baethge C. Standards in the face of uncertainty: peer review is flawed and under-researched, but the best we have. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109: 900-2.
4. Cardellach F, Ribera JM. El proceso editorial. En: Jiménez Villa J, Argimón Pallás JM, Martín Zurro A, Vilardell Tarrés M (eds). *Publicación científica biomédica. Cómo escribir y publicar un artículo de investigación*. Barcelona: Elsevier España; 2010, pp. 309-26.
5. Cobo E, Selva-O'Callaghan A, Ribera JM, et al. Statistical reviewers improve reporting in biomedical articles: a randomized trial. *PLoS One*. 2007; 2: e332.
6. Shattell MM, Chinn P, Thomas SP, et al. Authors' and editors' perspectives on peer review quality in three scholarly nursing journals. *J Nurs Schol arsh*. 2010; 42: 58-65.
7. Jackson JL, Srinivasan M, Rea J, et al. The validity of peer review in a general medicine journal. *PLoS One*. 2011; 6: e22475.
8. Jefferson T, Alderson P, Wager E, Davidoff F. Effects of editorial peer review: a systematic review. *JAMA*. 2002; 287: 2784-6.
9. Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, et al. Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18: MR000016.
10. Demicheli V, Di Pietrantonj C. Peer review for improving the quality of grant applications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18: MR000003.
11. Cobo E, Cortés J, Ribera JM, et al. Effect of using reporting guidelines during peer review on quality of final manuscripts submitted to a biomedical journal: masked randomised trial. *BMJ*. 2011; 343: d6783.
12. Lima AF. Double-blind peer review: a crucial process. *J Adhes Dent*. 2010; 12: 423.
13. Klein JR. More about peer review: is it time for double-blind reviews? *Nat Immunol*. 2001; 2: 892.
14. Pharaon S. Open peer review: a route to democracy. *J R Soc Med*. 2007; 100: 9.
15. Falagas ME. Peer review in open access scientific journals. *Open Med*. 2007; 1: e49-51.
16. Cleary JD, Alexander B. Blind versus nonblind review: survey of selected medical journals. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988; 22: 601-2.
17. DeCoursey T. The pros and cons of open peer review. Should authors be told who the reviewers are? *Nature*. 2006. DOI:10.1038/nature04991.
18. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to biomedical journals: ethical considerations in the conduct and reporting of research: peer review. Disponible en: http://www.icmje.org/ethical_3peer.html. Consultado el 26 de mayo de 2013.

19. COPE's new Ethical Guidelines for peer reviewers: background, issues, and evolution. Disponible en: <http://publicationethics.org/>. Consultado el 26 de mayo de 2013.
20. CSE's White paper on promoting integrity in scientific journal publications. 2012 Update. Disponible en: <http://www.council-scienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>. Consultado el 26 de mayo de 2013.
21. Policy statement: conflict of interest in peer-reviewed medical journals. disponible en: <http://www.wame.org/conflict-of-interest-in-peer-reviewed-medical-journals>. Consultado el 26 de mayo de 2013.
22. Hurst JR, Howard EC, Wedzicha JA. Reviewer selection: author or editor knows best? *Thorax*. 2005; 60: 799.
23. Schroter S, Tite L, Hutchings A, et al. Differences in review quality and recommendations for publication between peer reviewers suggested by authors or by editors. *JAMA*. 2006; 295: 314-7.
24. Rivara FP, Cummings P, Ringold S, et al. A comparison of reviewers selected by editors and reviewers suggested by authors. *J Pediatr*. 2007; 151: 202-5.
25. Wager E, Parkin EC, Tamber PS. Are reviewers suggested by authors as good as those chosen by editors? Results of a rater-blinded, retrospective study. *BMC Med*. 2006; 4: 13.
26. Earnshaw JJ, Farndon JR, Guillou PJ, et al. A comparison of reports from referees chosen by authors or journal editors in the peer review process. *Ann R Coll Surg Engl*. 2000; 82 (Suppl 4): 133-5.
27. Reviewer guidelines. A brief guide to reviewing. Disponible en: <http://www.elsevier.com/reviewers/reviewer-guidelines>. Consultado el 26 de mayo de 2013.
28. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *PNAS*. 2012; 109: 17028-33.
29. Marcovitch H. Misconduct by researchers and authors. *Gac Sanit*. 2007; 21: 492-9.
30. NIH Conflict of interest rules: Information for reviewers of NIH applications and R&D contract proposals. NIH/OER/OEP (Approved 9/20/2011 for implementation by January 25, 2012). Disponible en: http://grants.nih.gov/grants/peer/coi_information.pdf. Consultado el 26 de mayo de 2013.
31. Committee on Publication Ethics. Ethical Guidelines for Peer Reviewers, v1 March 2013, by Irene Hames on behalf of COPE Council. Disponible en: http://publicationethics.org/files/Ethical_guidelines_for_peer_reviewers_0.pdf. Consultado el 17 de mayo de 2013.
32. Minion D, Sorial E, Endean E. Ethics of guidelines for reviewers of medical manuscripts. *J Vasc Surg*. 2007; 46: 392-3.
33. Hames I. Peer review and manuscript management in scientific journals: guidelines for good practice. Blackwell Publishing in association with ALPSP. Disponible en: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1405131594.html>. Consultado el 17 de mayo de 2013.
34. Bourne PE, Korngreen A. Ten simple rules for reviewers. *PLoS Computational Biology*. 2006; 2: e110.

35. Mulligan A, Hall L, Raphael E. Peer review in a changing world: an international study measuring the attitudes of researchers. *JASIST*. 2013; 64: 132-61.
36. van Rooyen S, Black N, Godlee F. Development of the review quality instrument (RQI) for assessing peer reviews of manuscripts. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 625-9.
37. Directory of open access journals (DOAJ). Disponible en: <http://www.doaj.org>. Consultado el 26 de mayo de 2013.
38. Matthews S. NIH will withhold grant money to enforce public-access policy. *Nature Med*. 2013; 19: 3.
39. Peer-review policy for BioMed Central journals. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/about/peerreview>. Consultado el 26 de mayo de 2013.
40. Callaham ML, Tercier J. The relationship of previous training and experience of journal peer reviewers to subsequent review quality. *PLoS Med*. 2007; 4: e40.
41. Callaham ML, Wears RL, Waeckerle JF. Effect of attendance at a training session on peer reviewer quality and performance. *Ann Emerg Med*. 1998; 32: 318-22.
42. Black N, van Rooyen S, Godlee F, et al. What makes a good reviewer and a good review for a general medical journal? *JAMA*. 1998; 280: 231-3.
43. Callaham ML, Knopp RK, Gallagher EJ. Effect of written feedback by editors on quality of reviews: two randomized trials. *JAMA*. 2002; 287: 2781-3.
44. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ethical considerations in the conduct and reporting of research: authorship and contributorship. Disponible en: http://www.icmje.org/ethical_1author.html. Consultado el 26 de mayo de 2013.
45. Erren TC, Erren M, Shaw DM. Peer reviewers can met journal's criteria for authorship. *BMJ*. 2013; 346: 1166.

20.1

Autoría inapropiada
en los artículos de investigación clínica

Cuando no son todos los que están,
ni están todos los que son

RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	502
2. Criterios de autoría	502
3. Autoría honoraria	504
4. Autoría fantasma	507
4.1. La autoría fantasma y la industria farmacéutica	508
4.2. Cómo se puede solucionar el problema de la autoría fantasma	511
5. Epílogo	513
Referencias	516

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. La presión para publicar conduce a algunos investigadores a aparecer como autores de artículos en los que no han intervenido (caso conocido como autor «honorario»), y a que otras personas que han intervenido en la redacción de aquellos no aparezcan como autores (figura conocida como autor «fantasma»). Ambas situaciones afectan la credibilidad de la investigación clínica.
2. Las autorías honoraria y fantasma, aunque inventadas en la universidad, han sido muy desarrolladas por la industria farmacéutica para promocionar sus medicamentos. El escenario típico es el de un redactor profesional (autor fantasma) que redacta un manuscrito, que firma un investigador o académico (autor honorario).
3. Se estima que las prevalencias de autoría honoraria y fantasma en las revistas más prestigiosas de medicina general son del 18% y el 8%, respectivamente. Aproximadamente uno de cada cinco artículos publicados presentan autores honorarios y/o fantasmas.
4. Para combatir la autoría honoraria, muchas revistas exigen que se especifique cuál fue la contribución al estudio y al artículo de cada una de las personas que aparecen como autores. En la lucha contra la autoría fantasma, hay un consenso amplio en que hay que informar en el artículo (en el apartado «Agradecimientos») sobre si intervino un redactor profesional y quién sufragó este coste.
5. Se ha propuesto que la mejor manera de evitar estas irregularidades es considerar las autorías honoraria y fantasma como malas prácticas científicas (es decir, como fraude), y tratarlas como tales.

1. INTRODUCCIÓN

Hace un tiempo la mayoría de investigadores estarían en desacuerdo con la idea de que «todo científico debe ser también autor». La situación ha cambiado radicalmente en las últimas décadas. Como ya establecieron el Instituto de Medicina y las Academias Nacionales de Ciencias y de Ingeniería de los EEUU, «la ciencia es una actividad acumulativa que se fundamenta en lo que otros hicieron antes. Publicar los resultados es una parte esencial de la investigación, ya que permite a los demás conocer la contribución de otros científicos».¹ Es más, se debe considerar que publicar los resultados de una investigación es una parte de la misma: la última, en la mayoría de las ocasiones. Cuando de investigación biomédica se trata, la publicación de los resultados es una obligación ética.²

La trascendencia de la publicación tiene dos facetas. Una para la ciencia y, en última instancia, la sociedad: la derivada de los hallazgos descritos y de la importancia que tengan. Otra para el investigador —que ahora es autor—, pues será el número y calidad de sus artículos uno de los aspectos clave que marcarán su carrera académica y profesional y, en última instancia, económica y social. El famoso aforismo «*Publish or perish*» (Publica o perece), resume la presión que soportan los investigadores desde el inicio de su carrera, desde que realizan su doctorado. Es tal la presión, que no es solo publicar lo importante, también lo es, y mucho, la posición en la lista de autores de los artículos.³ Esta presión da

lugar a que ciertos investigadores cometan irregularidades, o acepten que terceros las cometan, en la publicación de los resultados de los estudios en los que intervienen. Entre ellas, en este capítulo se tratará de dos situaciones: a) que alguien aparezca como autor de un artículo sin merecerlo: lo que se denomina «autor honorario» o «autor invitado»; y b) que una persona que merece ser considerada como autor, no aparezca como tal: lo que se conoce como «autor fantasma». Ambas conductas son éticamente inaceptables.⁴ Antes de reflexionar sobre estas dos conductas inapropiadas de autoría, y que constituyen un problema sistémico de la publicación científica,⁵ es necesario detenerse en qué es lo que la comunidad científica considera como autor de un artículo de investigación.

2. CRITERIOS DE AUTORÍA

En la actualidad, cualquier investigador clínico interesado en conocer qué es lo que debe cumplir una persona que haya intervenido en la realización de un estudio para poder ser considerada como autora de un artículo debe consultar los criterios de autoría del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE).⁶ El cumplimiento de los criterios de autoría forma parte de los requisitos que se exigen a todo manuscrito que se envíe a publicar a una revista médica, los denominados «Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas».⁶ Estos se publicaron por primera vez en 1979, tras la reunión de algunos directores de revistas médicas celebrada en 1978 en

Vancouver (Canadá); de ahí que se conocieran durante años como las «normas de Vancouver». Pues bien, el Grupo de Vancouver fue ampliando el número de sus integrantes, hasta convertirse en el ICJME que, en la actualidad, incluye a representantes de 11 revistas médicas, entre las que se encuentran las más prestigiosas de medicina general. Lo más importante, sin embargo, es que más de 600 revistas de todo el mundo solicitan a los autores el cumplimiento de los «Requerimientos uniformes» del ICJME para considerar la eventual publicación de su artículo.⁶ Hay que resaltar que los criterios del ICJME no son los únicos disponibles, si bien son los más comúnmente aceptados por las revistas de biomedicina. Así, las revistas de humanidades suelen seguir los criterios de Harvard, a partir de los que la Asociación Americana de Psicología publicó un manual de estilo⁷ de alta aceptación entre muchos investigadores de las ciencias sociales y de la conducta.

A pesar de la relevancia que los criterios de autoría del ICJME tienen para

todos los investigadores, estos son desconocidos por muchos de ellos. Así lo puso de manifiesto una encuesta en un hospital universitario francés, en el que solo el 51% de los investigadores principales de programas de investigación clínica los conocían.⁸ Por el contrario, otro estudio mostró que el 81% de los autores de artículos publicados en una revista de radiología conocían los criterios de autoría del ICMJE.⁹

Debe considerarse como autor a una persona que haya hecho contribuciones intelectuales sustanciales en el estudio al que se refiere el manuscrito y en el contenido de este.^{4,6} Los criterios de autoría que exige el ICMJE se muestran en la tabla 1. El punto clave es que todas las personas que aparecen como autores de un artículo se responsabilizan del contenido del mismo.⁶ Uno de ellos, el autor para correspondencia, deberá detallar las contribuciones de cada autor. Algunas revistas, como *BMJ* o *European Radiology*, requieren que uno de los autores sea el garante que se responsabiliza de la integridad del trabajo desde su ini-

*Tabla 1. Criterios de autoría
según el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas⁶*

1. Para responsabilizarse públicamente del artículo, los autores deben cumplir *todos* los criterios siguientes:
 - a) haber contribuido de forma sustancial a la concepción y diseño, a la recogida de datos o al análisis e interpretación de los datos.
 - b) haber escrito el borrador del manuscrito o haber realizado una revisión crítica importante de su contenido intelectual.
 - c) aprobar la versión final del manuscrito.
2. La adquisición de fondos, el registro de datos, o la supervisión general del grupo de investigación, por sí solos, no justifican aparecer como autor.
3. Todos los autores deben cumplir los criterios (1a, 1b y 1c), y se deben incluir como autores a todas las personas que los cumplen.

cio, desde la concepción del estudio, a la publicación del artículo. En los estudios multicéntricos, se debe identificar qué personas aparecerán como autores; estos deberán cumplir con los tres criterios (1a, 1b y 1c) descritos en la tabla 1. El resto de personas involucradas en el estudio multicéntrico deberán aparecer en el apartado «Agradecimientos» del artículo. En este apartado se deben incluir personas que, por ejemplo, han contribuido en el diseño, el registro de datos y su análisis, y la redacción del manuscrito. Todas estas personas deben dar su consentimiento por escrito para aparecer en el manuscrito.^{4,6} Las medidas incluidas dentro de los criterios de autoría del ICJME pretenden otorgar el crédito que merece cada persona involucrada en un estudio. En este sentido, y refiriéndonos al tema de este capítulo, hay que subrayar el punto 3 de la tabla 1, con el que explícitamente el ICMJE pretende impedir la existencia de los autores honorarios y fantasmas algo, que como se verá a continuación, solo logra de forma parcial.

La adhesión a los criterios del ICMJE por las revistas de medicina parece, sin embargo, limitarse más a la teoría que a la práctica. Así, Bosch *et al.*¹⁰ analizaron los criterios de autoría que aparecen en los portales de Internet de 135 revistas —las 15 primeras según el factor de impacto de nueve categorías de medicina del *Journal Citation Reports* de 2009—, y observaron que solo el 68% requieren el cumplimiento de los tres criterios (1a, 1b y 1c; tabla 1). Es llamativo que el 50% de las revistas de Elsevier, la editorial más grande del mundo, no requieran el cumplimiento de criterio alguno.¹⁰

Por otra parte, un estudio evidenció que la posición que cada autor tiene en la lista de autores de un artículo, y si el autor es o no americano, influyen en el grado de cumplimiento de los criterios de autoría. Así, el 68% de los autores de 1.068 artículos originales publicados entre 1998 y 2000 en *Radiology* cumplían los criterios.¹¹ Sin embargo, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de cumplimiento entre los primeros y segundos autores (cumplían el 99% y 85%, respectivamente) frente a los autores situados en el medio (cumplían el 53%) y al final (cumplían el 67%) de la lista de autores de los artículos.¹¹ Los autores americanos tenían un grado de cumplimiento significativamente mayor que el de otras nacionalidades: el 78% frente al 57%.¹¹

Por último, baste mencionar aquí para situar al lector en perspectiva que, gracias a la realización de sendos estudios con metodologías similares sobre artículos publicados en las revistas más prestigiosas de medicina general, se sabe que la prevalencia de autoría honoraria y/o fantasma ha bajado de forma muy significativa del 29% en 1996¹² al 21% en 2008.¹³ A pesar de esto, estas conductas inadecuadas siguen presentándose con excesiva frecuencia y se producen en todo tipo de artículos, sean estos originales, revisiones, editoriales o comentarios.

3. AUTORÍA HONORARIA

Se denomina «autor honorario» (o «autor invitado») a toda persona que aparece como autor de un artículo sin merecerlo, es decir, que no cumple los criterios del ICJME (tabla 1). La autoría honoraria

se inició hace décadas en las universidades y ha sido copiada, y desarrollada de forma muy particular, por la industria farmacéutica para la promoción de medicamentos. Como escribiera Virginia Barbour, directora de *PLoS Medicine*,⁵ ser autor «es una responsabilidad y no solo un privilegio», lo que comporta que la autoría de un artículo «debe ser ofrecida o aceptada con la adecuada consideración». Pero la realidad nos dice que es todavía muy frecuente que el director de un departamento exija que, aunque no cumpla con los criterios de autoría, cualquier manuscrito que se refiera a la actividad investigadora de su departamento deba ir firmado por él, generalmente como el último autor, *costumbre* que parece más frecuente en Europa que en los EEUU.¹⁴ Este es el típico autor honorario. Pero además, este tipo de irregularidad se utiliza también para hacer o devolver *favores* académicos, o porque se entiende que la inclusión de cierto investigador renombrado pueda servir para facilitar la publicación del manuscrito. También se ha mencionado que esta situación ocurre para mantener relaciones profesionales, como premio e incluso solo para demostrar que existe una colaboración entre los autores.¹⁵ Para no confundir los términos, hay que dejar claro que el director de una tesis doctoral tiene todo el derecho a aparecer como autor de los artículos a que dé lugar el trabajo del doctorando: la labor de aquel fue imprescindible para la realización de la tesis. En todo caso, los investigadores saben que este fraude es común —el 77% así lo consideran—,⁸ pero no todos creen que sea condenable —solo el 44% lo entienden así, o no tienen opinión—.⁸

El artículo que situó este tipo de fraude en el mapa de los problemas de la investigación clínica fue el de Flanagan *et al.*¹² Estos enviaron una encuesta a los autores para correspondencia de 809 artículos publicados en 1996 en revistas de alto impacto, observando una prevalencia del autor honorario del 19% —que era superior en los artículos de revisión (26%) que en los de investigación original (16%)—. Estudios más recientes señalan que la prevalencia de este fraude varía entre el 14% y el 26%.^{8,14,16,17} Este problema también afecta a prestigiosas organizaciones como la Cochrane. Así, el 39% de las 141 revisiones publicadas en la Cochrane Library en 1999 tenían autores honorarios.¹⁸ Se ha observado que a mayor número de autores en un artículo, mayor probabilidad de que contenga autores honorarios: pasa del 2% cuando hay un máximo de tres autores al 29% cuando el artículo lo firman al menos seis.¹⁶

El estudio que más repercusión ha tenido en los últimos años es el de Wislar *et al.*¹³ que nos permite saber, a través de la encuesta contestada por los autores para correspondencia de artículos publicados en 2008 en las seis revistas más prestigiosas de medicina general, que la prevalencia global de autoría honoraria es del 18% (tabla 2). Las prevalencias varían entre el 12% en *The New England Journal of Medicine* y el 29% de *Nature Medicine*. Es más frecuente la presencia de autores honorarios en artículos originales (25%), que en los de revisión (15%) o en editoriales (11%) —quizás, porque para la carrera profesional, hay más interés en aparecer como autor en un original que en una

*Tabla 2. Revistas de medicina general/interna de alto impacto.
Prevalencia de autoría honoraria según revista y tipo de artículo. Orden
descendente de las revistas según prevalencia global.
Datos de Wislar et al.,¹³ excepto los factores de impacto¹⁸*

	Total N / Pt (IC 95%)	Originales N / Pt (IC 95%)	Revisiones N / Pt (IC 95%)	Editoriales* N / Pt (IC 95%)	Factor de impacto 2008**
<i>Nature Medicine</i>	41 / 29,3 (17,5-44,6)	27 / 40,7 (24,5-59,3)	NA	14 / 7,1 (0-33,5)	27,553
<i>PLoS Medicine</i>	57 / 22,8 (13,7-35,3)	25 / 32,0 (17,1-51,7)	17 / 23,5 (9,1-47,8)	15 / 13,3 (2,5-39,1)	12,185
<i>The Lancet</i>	122 / 19,7 (13,5-27,7)	30 / 16,7 (6,9-34,0)	24 / 16,7 (6,1-36,5)	68 / 22,1 (13,7-33,4)	28,409
<i>JAMA</i>	120 / 16,7 (11,0-24,4)	54 / 24,1 (14,5-37,1)	20 / 25,0 (10,8-47,3)	46 / 4,3 (0,4-15,3)	31,718
<i>Annals of Internal Medicine</i>	58 / 15,5 (8,2-27,2)	26 / 23,1 (10,7-42,2)	23 / 8,7 (1,3-28,0)	9 / 11,1 (11,1-45,7)	17,457
<i>The New England Journal of Medicine</i>	147 / 12,2 (7,8-18,6)	58 / 24,1 (13,5-34,8)	36 / 8,3 (2,1-22,6)	53 / 3,8 (0,3-13,5)	50,017
Total	545 / 17,6 (14,6-21,0)	220 / 25,0 (19,7-31,1)	120 / 15,0 (9,6-22,6)	205 / 11,2 (7,5-16,3)	

N= Número total de artículos incluidos en el análisis.

Pt = Porcentaje con autoría honoraria.

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%.

* Incluye también comentarios y artículos de opinión.

** Año en el que se publicaron los artículos en las revistas
incluidas en el estudio de Wislar et al.¹³

revisión o en una editorial—. Cabe resaltar que casi uno de cada cuatro artículos originales publicados en la revista de mayor prestigio y más alto factor de impacto, *The New England Journal of Medicine*, cuenta con la presencia de autoría honoraria.¹³

En todo caso hay que tener presente que cuando se pretende estimar cuál es la prevalencia de la autoría honoraria, es relevante conocer el procedimiento de cálculo. Así, es llamativo saber que el 59% de los primeros autores de 392 artículos publicados en revistas de radiología consideran que uno o más de los coautores no cumplían con los criterios de autoría del ICJME.¹⁴ Desde otra perspectiva que ayuda a conocer el alcance del problema, el 52% de los autores para correspondencia de artículos publicados en revistas de medicina general de alto impacto, reconocen haber sido incluidos como autores honorarios en algún artículo en sus carreras profesionales.²⁰ Por último, un estudio encontró que el 0,5%, el 9,5% y el 21,5% de los autores eran honorarios en artículos originales publicados en *JAMA*, *BMJ* y *Annals of Internal Medicine*, respectivamente; por otra parte, el 4%, el 21% y el 60% de esos artículos de esas mismas revistas contenían autores honorarios.²¹ Parece claro que la revisión del cumplimiento de los criterios de autoría por los equipos editoriales de estas tres revistas difiere notablemente.

Muchas revistas, para combatir la aparición de autores honorarios en los artículos que publican, obligan a todos los autores a firmar una declaración que describa sus contribuciones en el estudio y en el manuscrito. Esto también pretende evitar que un científico se en-

tere de que es autor de un artículo, al verlo por primera vez publicado en una revista. Se ha sugerido que las revistas deberían obligar a los autores a hacerse responsables del contenido del artículo incluso si en el futuro se pusiese en duda su credibilidad y autenticidad.²² Es más, hay instituciones que han plantado cara a esta conducta, a la que empiezan a considerar como una forma de fraude, y la consideran como mala práctica científica.²² Una aproximación más radical es la que plantean Stern y Lemmens,²³ quienes entienden que los autores honorarios son legalmente responsables de ceder sus nombres en los artículos, lo que constituye una estafa —sin que, en esta consideración, importe la calidad y exactitud del texto publicado—.

4. AUTORÍA FANTASMA

La ausencia entre los autores de un artículo de personas que han contribuido, cumpliendo las tres condiciones del ICMJE (tabla 1), es una irregularidad que aparece con menor frecuencia que la del autor honorario. Así, en el estudio mencionado de Flanagan *et al.*¹² en revistas de alto impacto, la prevalencia global encontrada en 1996 fue del 11,5%, con un 13%, un 10% y un 6% para los artículos originales, revisiones y editoriales, respectivamente. El estudio de Wislar *et al.*¹³, demostró que la prevalencia en 2008 había disminuido significativamente hasta el 8%. Es interesante observar que, como ocurre con la autoría honoraria, la autoría fantasma es más prevalente en los artículos originales (12%) que en revisiones (6%) y en editoriales (5%) (tabla 3). Con respecto a las revistas, la

*Tabla 3. Revistas de medicina general/interna de alto impacto.
Prevalencia de autoría fantasma según revista y tipo de artículo. Orden
descendente de las revistas según prevalencia global.
Datos de Wislar et al.,¹³ excepto los factores de impacto¹⁸*

	Total N / Pt (IC 95%)	Originales N / Pt (IC 95%)	Revisiones N / Pt (IC 95%)	Editoriales* N / Pt (IC 95%)	Factor de impacto 2008**
<i>The New England Journal of Medicine</i>	163 / 11,0 (7,0-16,9)	60 / 15,0 (7,9-26,3)	39 / 12,8 (5,1-27,2)	64 / 6,3 (2,0-15,4)	50,017
<i>JAMA</i>	140 / 7,9 (4,3-13,7)	56 / 14,3 (7,2-26,0)	24 / 4,2 (0-21,9)	60 / 3,3 (0,3-12,0)	31,718
<i>PLoS Medicine</i>	65 / 7,7 (3,0-17,2)	28 / 10,7 (2,9-28,0)	17 / 0 (0-16,2)	20 / 10,0 (1,6-31,3)	12,185
<i>The Lancet</i>	145 / 7,6 (4,2-13,2)	30 / 13,3 (4,7-30,3)	28 / 3,6 (0-19,2)	87 / 6,9 (2,9-14,5)	28,409
<i>Annals of Internal Medicine</i>	61 / 4,9 (1,1-14,0)	26 / 7,7 (1,0-25,3)	25 / 4,0 (0-21,1)	10 / 0 (0-24,9)	17,457
<i>Nature Medicine</i>	48 / 2,1 (0-11,9)	26 / 3,8 (0-20,5)	1 / 0 (0)	21 / 0 (0-13,5)	27,553
Total	622 / 7,9 (6-10,3)	226 / 11,9 (8,3-16,9)	134 / 6,0 (2,9-11,5)	282 / 5,3 (3,1-8,8)	

N= Número total de artículos incluidos en el análisis.

Pt = Porcentaje con autoría fantasma.

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%.

* Incluye también comentarios y artículos de opinión.

** Año en el que se publicaron los artículos en las revistas incluidas en el estudio de Wislar et al.¹³

autoría fantasma varía entre el 11% de *The New England Journal of Medicine* y el 2% de *Nature Medicine*: los mismos protagonistas que en la autoría honoraria, pero invirtiendo las posiciones. Entre las 141 revisiones publicadas en la Cochrane Library en 1999, el 9% tenían autores fantasmas.¹⁸

Como se verá a continuación, la autoría fantasma ha sido muy utilizada por la industria farmacéutica, pero fue ya señalada como una necesidad para los clínicos en la década de 1930. Así, Place²⁴ justificaba el papel del autor fantasma como «una ayuda necesaria en la preparación de artículos» para médicos muy atareados. En ocasiones la labor de redactar manuscritos que luego firmarán, incluyendo o no cambios en el texto, los investigadores y otras personas que han intervenido en la realización de ensayos clínicos suele recaer en los llamados «redactores profesionales».²⁵ Si esta labor no es reconocida en el artículo cuando se publica, por ejemplo, en el apartado «Agradecimientos», el redactor profesional se convierte en un autor fantasma. Siendo estrictos, es un «colaborador fantasma», pues quien solo interviene en la redacción del manuscrito no cumple con los tres criterios que el ICMJE exige para ser considerado autor. Es legítimo que los redactores profesionales intervengan en la redacción de los manuscritos, pero su contribución debe ser abiertamente reconocida en los artículos.^{26,27} En todo caso, hay que resaltar que, al margen de mencionar la labor del redactor profesional en el apartado «Agradecimientos», unos investigadores (y promotores) responsables deben asegurar que las aseveraciones que

aparezcan en el artículo se sustenten en los hallazgos encontrados y descritos en el mismo.

4.1. *La autoría fantasma y la industria farmacéutica*

En muchas ocasiones, la compañía propietaria de un medicamento contrata directamente, o a través de compañías especializadas en comunicación, a redactores profesionales que serán quienes redacten los artículos sobre aquel. Los artículos aparecerán publicados firmados por investigadores y/o académicos, pero no por quienes realmente los redactaron.²⁸⁻³⁰ Como se ha visto, esto ocurre tanto con originales como con revisiones, comentarios y editoriales. Esta conducta es éticamente condenable. Así también lo entienden el 84% de los investigadores clínicos principales encuestados por Pignatelli *et al.*⁸ Sin embargo, si bien un 40% de encuestados creen que la autoría fantasma es frecuente o muy frecuente,⁸ un estudio en 1.000 artículos originales de 10 revistas internacionales encontró que solo el 6% informaron sobre la ayuda prestada por un redactor profesional.³¹ Estas discrepancias se deben, como señalan los autores, a que la prevalencia real es mayor a la declarada,³¹ algo que se pone de manifiesto al revisar la documentación disponible en los litigios judiciales.^{28,29} El uso de redactores profesionales, pertenezcan o no a compañías de comunicación, tiene el riesgo de que, para agradar al que contrata sus servicios, por ejemplo, el promotor del ensayo clínico, el artículo no refleje con exactitud los hallazgos de aquel. Así, se ha informado de la sesga-

da redacción de artículos por empresas de comunicación, de forma que siempre se transmite una información positiva del medicamento objeto de la información.^{29,32} La importancia de este hecho radica, además, en que se ha observado que los artículos redactados por estas compañías tienen más trascendencia que los redactados por autores académicos, ya que son significativamente más citados que estos últimos.³² La autoría fantasma ha sido utilizada profusamente por la industria farmacéutica para la promoción de medicamentos.³⁰

Para estudiar en detalle la existencia de autores fantasma, Gøtzsche *et al.*³³ compararon la información incluida en los protocolos de ensayos clínicos revisados entre 1994 y 1995 por dos Comités de Ética de la Investigación en Dinamarca, con la que aparecía en las publicaciones. Definieron como autor fantasma a toda persona que no aparece como autor en las publicaciones —ni como perteneciente al «grupo de estudio», ni mencionado en el apartado «Agradecimientos»—, pero que aparece como autor en el protocolo, o que ha realizado el análisis estadístico o que ha escrito el manuscrito. Se incluyeron en el análisis 44 ensayos clínicos; 43 fueron promovidos por compañías farmacéuticas y 33 eran ensayos clínicos multinacionales.³³ Se encontraron pruebas de autor fantasma en el 75% de los ensayos clínicos (31 de 44). Este porcentaje alcanza el 91% si se incluyen los autores que, cumpliendo los criterios de autoría, solo aparecen en el apartado «Agradecimientos». Los estadísticos fueron autores fantasmas en 31 ensayos clínicos. En solo ocho y cuatro publicaciones se agradece la contribu-

ción de estadísticos y redactores profesionales, respectivamente.³³ Científicos de la compañía promotora aparecieron como autores en el 64% de los artículos, pero en todos aparecían clínicos como autores —aunque ni en los protocolos ni en los artículos se especificaba que los clínicos estarían o estuviesen involucrados en el análisis de los datos—. Este estudio demostró que la presencia de autores fantasmas es muy frecuente en los ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas. Hay que resaltar, sin embargo, que Gøtzsche *et al.*³³ consideraron en su estudio como autor fantasma a personas que no cumplían los tres criterios (1.^a, 1b y 1c; tabla 1). Así, un estadístico que ha intervenido en el análisis de los datos (1a) y en la revisión crítica del borrador (1b), pero que no ha aprobado la versión final del manuscrito (1c), no debería ser considerado autor según el ICMJE, pero sí se le considera como merecedor de ser autor en este estudio. En todo caso, hay que reconocer que en el ejemplo descrito, no parece que haya razón alguna que impidiese que el estadístico tuviese la ocasión de aprobar la versión final del manuscrito y así convertirse en autor del artículo.

Limitándonos a la autoría fantasma derivada de la participación de redactores profesionales que no se declaran en los artículos, la realidad es que difícilmente se llegará a conocer su prevalencia exacta: los agentes (promotores, autores y redactores profesionales) que participan en estas irregularidades mantienen el proceso oculto.³⁴ Los datos más fiables proceden de litigios judiciales.^{28,29,34,35} En todo caso, no se debe condenar por principio la participación de redactores profesio-

nales en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos y otro tipo de artículos. Si se informa adecuadamente de su contribución —al no cumplir los criterios de autoría, debe incluirse al redactor profesional en otro apartado del manuscrito—, puede ser recomendable su participación en la redacción del texto.³⁶ De hecho, hay revistas que, en el proceso de envío electrónico de un manuscrito, solicitan que el autor para correspondencia declare si se han utilizado o no los servicios de un redactor profesional. No hay que olvidar que la labor del redactor profesional no debe implicar sesgo alguno en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos; los autores del artículo son los responsables de su contenido y deben asegurarse de que el texto refleja fielmente los resultados obtenidos. Esto, como ya se ha visto, no siempre ocurre así.

4.2. *Cómo se puede solucionar el problema de la autoría fantasma*

En la lucha contra la autoría fantasma se han planteado actuaciones que abordan el asunto desde tres niveles diferentes: las revistas médicas, los centros de investigación clínica y la responsabilidad legal de los implicados. Hay que reconocer que la mayor parte de las propuestas se generan y discuten en los EEUU y que, aparentemente, Europa parece ir a la zaga y, con la excepción quizás de Reino Unido, se limita a observar qué se decide en la otra orilla del océano Atlántico.

PLoS Medicine, una publicación de alto impacto que se ha caracterizado por su beligerancia en la lucha contra la au-

toría fantasma, planteó un debate sobre este tema. El resultado fue dispar, desde considerar la autoría fantasma como una mala práctica científica (*scientific misconduct*) que se debería tratar como tal, a la necesidad de obtener mayor y más exacta información sobre la prevalencia real de esta irregularidad.³⁷ Por último, los redactores profesionales señalaron que su participación en la redacción de artículos es legítima, pero no así la autoría fantasma, enfatizando la necesidad de declarar siempre su participación en los manuscritos.³⁷

Una perspectiva que tímidamente va tomando cada vez más fuerza es la de cuestionar los criterios de autoría del ICMJE (1a, 1b y 1c; *tabla 1*). Los criterios del ICMJE, ¿son realmente adecuados para dar el crédito de autoría a quienes realmente lo merecen? Matheson³⁸ describió en detalle cómo las compañías de las industrias sanitarias, cumpliendo los criterios, pueden redactar los artículos —bien con su propio personal, bien a través de redactores profesionales—, invitar a investigadores académicos a que los firmen, y publicarlos sin que aquellos aparezcan como autores, aunque quizás aparezcan en el apartado «Agradecimientos». El quid de la cuestión es que el(los) científico(-s) de la compañía sanitaria o/y redactores profesionales, no cumplan el tercer criterio (1c, *tabla 1*), es decir, no estén involucrados en la aprobación de la versión final del manuscrito.³⁸ Este panorama conduce a un creciente número de personas que consideran que los criterios de autoría del ICMJE no son correctos y que necesitan ser modificados. La modificación propuesta más llamativa

es la de considerar a los redactores profesionales de artículos científicos como autores.³⁷⁻³⁹ En la tabla 4 se incluyen los criterios de autoría que propone la revista *Neurology*. Se observa que son más laxos que los del ICMJE (tabla 1), y obligan a que los redactores profesionales sean considerados como autores.⁴⁰ Las personas que no cumplan con los criterios de autoría, deberán aparecer en el apartado «Agradecimientos» o en un apéndice.³⁹

Los directores de *Neurology* entienden que identificar a los redactores profesionales como autores es «transparente, justo, y antidiscriminatorio: se otorga el crédito a quien se lo merece»; entienden que esta política de autoría promoverá la profesionalidad de los redactores profesionales.³⁹ El futuro nos dirá si el ICMJE cambiará o no sus criterios, en el sentido que se acaba de describir o en otro. Lo cierto es que hasta entonces, lo que sí se debe hacer es informar al director de la revista que recibe el manuscrito para su evaluación en su caso, y al

lector del artículo cuando se publique, de la participación de un redactor profesional. En la tabla 5 se muestra la lista de comprobación propuesta por Woolley *et al.*³⁷ para que el autor responda las preguntas clave como prevención de la autoría fantasma. Esta lista de comprobación se fundamenta, como ya solicitaran los directores de revistas²⁶ y el Grupo de Trabajo de Autoría Fantasma de la Asociación Europea de Redactores Profesionales,⁴² en la declaración transparente de las relaciones entre promotor, redactor profesional y autor.

El segundo nivel de actuación lo constituyen las instituciones en donde se realiza investigación clínica. Estas deben también contribuir en la lucha contra la autoría fantasma. Esto, sin embargo, se produce a una velocidad que dista de ser la adecuada. Así, a pesar de que el Instituto de Medicina de los EEUU recomendó en 2009 que los centros de investigación médica deberían promulgar políticas que prohibieran explícitamente la autoría fantasma,

Tabla 4. Criterios de autoría de *Neurology*⁴⁰

Se define como autor a toda persona que ha hecho contribuciones intelectuales importantes en el manuscrito. Si se cumple uno o más de los criterios siguientes, se entiende que se ha realizado una contribución importante:

a) Diseño o conceptualización del estudio.

o

b) Análisis o interpretación de los datos.

o

c) Redacción del borrador del manuscrito o la revisión del contenido intelectual.

Los redactores profesionales, empleados por compañías farmacéuticas u otras entidades comerciales, académicas o de la Administración, que han redactado el borrador o han revisado su contenido intelectual *deben* ser incluidos como autores.

un año más tarde solo las tenían publicadas el 26% de los 50 centros más importantes de investigación médica.³⁰ Pero también hay otro 26% de centros que, teniendo publicada una política de autoría, no menciona siquiera a la autoría fantasma³⁰. Para Lacasse y Leo,³⁰ la mejor manera de combatir la autoría fantasma es que los centros académicos la consideren como mala práctica científica, y tratarla como fraude científico, tal y como se hace con la falsificación de datos o el plagio.

Por último, el tercer nivel de actuación es, como se ha visto antes, el de considerar que los autores honorarios son responsables de estafa, lo que ayudaría a limitar el empleo de los autores fantasmas por parte de las industrias sanitarias.²³

5. EPÍLOGO

Las autorías honoraria y fantasma dañan mucho la credibilidad de la ciencia en general, y de la investigación clínica en particular. No es fácil aceptar sin son-

Tabla 5. Lista de comprobación para evitar la autoría fantasma. Debe ser contestada por todo autor que haya contado en la redacción de su manuscrito con la participación de un redactor profesional³⁷

Pregunta	Respuesta Si / No
1. a. El redactor profesional, ¿cumple con los tres criterios de autoría del ICJME? 1. b. Si la respuesta es «No», ¿el redactor profesional ha sido identificado en el apartado «Agradecimientos» o según requiera la revista?	
2. ¿Se ha identificado la fuente de financiación de los servicios del redactor profesional en el apartado «Agradecimientos» o según requiera la revista?	
3. El autor(-es) del manuscrito, ¿ha tomado la decisión final de los puntos más importantes a comunicar, especialmente en la conclusión?	
4. El autor(-es), ¿ha tomado la decisión final de qué información relativa a las variables principales y secundarias y otros datos importantes se incluirán en el manuscrito?	
5. Si la revista lo solicitase, ¿puede el redactor profesional facilitar pruebas de que el manuscrito se preparó según las guías internacionales de redacción médica ética (v.gr., ICJME, ⁶ Buenas prácticas de publicación para la compañías farmacéuticas, ⁴¹ otras ²⁷).	

rojarse que uno de cada cinco artículos presenta alguno de estos dos tipos de irregularidades.¹³ Quizás una manera de intentar minimizar esta realidad sea, como ya se ha comentado, incluir estos comportamientos como mala práctica científica y manejar los casos que salgan a la luz como fraude a la investigación.

Hay que reconocer que los equipos editoriales de las revistas pueden hacer muy poco para evitar publicar artículos en los que no se cumplen los criterios de autoría. Pero una vez se es consciente de la presencia de, por ejemplo, un autor fantasma, el director de la revista afectada debería tomar las acciones recomendadas por la Asociación Mundial de Directores de Revistas Médicas:²⁶ a) publicar la noticia de la autoría fantasma con los nombres de las compañías involucradas y del autor que envió el manuscrito a la revista; b) alertar a las institu-

ciones de los autores, identificando a las compañías; c) facilitar los nombres si así lo requieren los medios de comunicación o la Administración; y d) compartir la experiencia en diversos foros.

Para esperar que la contribución de los equipos editoriales de las revistas en la lucha contra esta irregularidades llegue a tener cierta relevancia, aquellos deberían estar mucho más alerta y mejor formados en las irregularidades éticas del proceso editorial que lo que dos estudios han mostrado recientemente. Así, una encuesta internacional entre directores de 524 revistas editadas por Wiley-Blackwell⁴³ sobre diversos aspectos éticos del proceso editorial mostró que las autorías honoraria y fantasma no son consideradas como problemas graves y son poco o muy poco frecuentes (tabla 6). Parece que las 231 personas que respondieron la encuesta —el 48%

Tabla 6. Puntuaciones medias de las percepciones de los directores de revistas científicas sobre la gravedad, frecuencia y tendencia de las autorías honoraria y fantasma, y su confianza en su correcto manejo. Modificada de Wager et al.⁴³

Autoría	Gravedad (a)	Frecuencia (b)	Confianza (c)	Tendencia (d)
Honoraria	0,67	1,08	0,51	3,17
Fantasma	0,37	0,48	0,61	3,32

Gradación en escala de 4 puntos

- a) Gravedad, desde 0=«no hay problema», hasta 3=«problema muy grave».
- b) Frecuencia, desde 0=«nunca», hasta 3=«muy frecuente (al menos una vez al mes)».
- c) Confianza en ocuparse adecuadamente del problema, desde 0= «sin confianza», hasta 3=«muy confiado».

Gradación en escala de 5 puntos

- d) A los que respondieron que se enfrentan a un problema «a veces (más que una vez al año)», o «muy frecuente (al menos una vez al mes)», se les pidió que informasen sobre la tendencia: desde 1=«disminuye mucho», hasta 5=«aumenta mucho», siendo 3= «la misma frecuencia que antes».

de las cuales dirigían revistas científicas de ámbito sanitario—, creen que las irregularidades en la autoría (casi) no les afectan, que las publicaciones de las que son responsables son (casi) inmunes a estas prácticas, pero reconocen tener muy poca confianza en el correcto manejo de los casos que se les presentan.⁴³ Por otra parte, en un estudio que incluyó a los directores de las 183 revistas de medicina clínica con el mayor número de citaciones, se evidenció que un 76% de los 92 que contestaron comunicaron tener formación reglada en aspectos éticos del proceso editorial.⁴⁴ El 70% comentan que se les presentan entre uno y **más de seis casos de problemas sobre autoría al año**. Por otra parte, si bien el 97% mencionan que sus revistas tienen políticas escritas sobre cómo abordar los problemas éticos más comunes, tan solo el 30% contestaron de forma correcta a las preguntas que se les formularon sobre autoría de manuscritos.⁴⁴ Estos hallazgos denotan una preocupante falta de conocimiento entre los directores de revistas. Y esto a pesar de que en la última década, los problemas relacionados con la autoría de los

artículos han sido muy frecuentemente tratados por la mayoría de las revistas de medicina más importantes. Pero, en todo caso, sería injusto hacer recaer en las revistas médicas la responsabilidad de una lucha eficaz contra las irregularidades en la autoría de los artículos que reciben para su evaluación.

Muy probablemente la mejor manera de evitar estas prácticas sea la formación adecuada de los investigadores en su etapa de formación. Esto, sin embargo, puede resultar difícil —o imposible— si en el ambiente en que trabajan observan que se consienten la autoría honoraria y, en menor medida, la fantasma. Si a eso se añade la poca ayuda institucional que tienen los médicos e investigadores procedente de los propios centros de investigación clínica en donde trabajan, que no se muestran decididos a combatir estos problemas publicando políticas que prohíban estas prácticas, habrá que concluir que se tardará mucho tiempo en poder minimizar las prevalencias de las autorías fantasma y honoraria en la publicación de artículos de investigación clínica.

REFERENCIAS

1. Panel on Scientific Responsibility and the Conduct of Research. Responsible Science. Ensuring the integrity of the research process. vol 1. National Academy of Sciences. National Academy of Engineering. Institute of Medicine. Washington D.C.: National Academy Press; 1992. Disponible en <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309047315>. Consultado el 7 de junio de 2013
2. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consultado el 7 de junio de 2013
3. Dance A. Who's on first? *Nature*. 2012; 489: 591-3
4. European Science Foundation and ALLEA (All European Academies). The European code of conduct for research integrity. Marzo 2011. Disponible en: <http://www.esf.org/activities/mo-fora/research-integrity.html>. Consultado el 7 de junio de 2013
5. Barbour V. How ghost-writing threatens the credibility of medical knowledge and medical journals. *Haematologica*. 2010; 95: 1-2
6. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts. Disponible en: <http://www.icmje.org/>. Consultado el 7 de junio de 2013
7. Publication Manual of the American Psychological Association, 6.^a ed. Disponible en <http://www.apastyle.org/manual/index.aspx>. Consultado el 7 de junio de 2013
8. Pignatelli B, Maisonneuve H, Chapuis F. **Authorship ignorance: views of researchers in French clinical settings.** *J Med Ethics*. 2005; 31: 578-81.
9. Bonekamp S, Halappa VG, Coronavillalobos CP, et al. Prevalence of honorary coauthorship in the American Journal of Roentgenology. *Am J Roentgenol*. 2012; 198: 1247-55
10. Bosch X, Pericas JM, Hernández C, Torrents A. A comparison of authorship policies at top-ranked peer-reviewed biomedical journals. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 70-2
11. Hwang SS, Song HH, Baik JH, et al. Researcher contributions and fulfillment of ICMJE authorship criteria: analysis of author contribution lists in research articles with multiple authors published in radiology. *Radiology*. 2003; 226: 16-23
12. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, et al. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA*. 1998; 280: 222-4.
13. Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, Deangelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ*. 2011; 343: d6128.
14. Eisenberg RL, Ngo L, Boiselle PM, Bankier AA. **Honorary authorship in radiologic research articles: assessment of frequency and associated factors.** *Radiology*. 2011; 259: 479-86.
15. Street JM, Rogers WA, Israel M, Braunack-Mayer AJ. Credit where credit is due? Regulation, re-

- search integrity and the attribution of authorship in the health sciences. *Soc Sci Med*. 2010; 70: 1458-65
16. Dotson B, Slaughter RL. Prevalence of articles with honorary and ghost authors in three pharmacy journals. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68: 1730-4.
 17. Vinther S, Rosenberg J. Appearance of ghost and gift authors in *Ugeskrift for Læger* and Danish Medical Journal. *Dan Med J*. 2012; 59: A4455.
 18. Mowatt G, Shirran L, Grimshaw JM, et al. Prevalence of honorary and ghost authorship in Cochrane reviews. *JAMA*. 2002; 287: 2769-71.
 19. JCR (Journal Citation Report) Science - 2008. Disponible en: <http://library.aut.ac.ir/jcr2008.pdf>. Consultado el 7 de junio de 2013
 20. O'Brien J, Baerlocher MO, Newton M, Gautam T, Noble J. Honorary co-authorship: does it matter? *Can Assoc Radiol J*. 2009; 60: 231-6
 21. Bates T, Anic A, Marusic M, Marusic A. Authorship criteria and disclosure of contributions. *JAMA*. 2004; 292: 86-8
 22. Greenland P, Fontanerosa PB. Ending honorary authorship. *Science*. 2012; 337: 1019
 23. Stern S, Lemmens T. Legal remedies for medical ghostwriting: imposing fraud liability on guest authors of ghostwritten Articles. *PLoS Med*. 2010; 8: e1001070.
 24. Place F. Ghost writing. *Bull Med Libr Assoc*. 1934; 22: 209-13.
 25. Logdberg L. Being the ghost in the machine: a medical ghostwriter's personal view. *PLoS Med*. 2011; 8:e1001071.
 26. The World Association of Medical Editors. Ghost writing initiated by commercial companies. *J Gen Intern Med*. 2005; 20: 549
 27. Norris R, Bowman A, Fagan JM, et al. International Society for Medical Publication Professionals (ISMPP) position statement: the role of the professional medical writer. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 1837-40.
 28. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA*. 2008; 299: 1800-12.
 29. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Med*. 2010; 7: e1000335.
 30. Lacasse JR, Leo J. Ghostwriting at elite academic medical centers in the United States. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000230.
 31. Woolley KL, Ely JA, Woolley MJ, et al. Declaration of medical writing assistance in international peer-reviewed publications. *JAMA*. 2006; 296: 932-34.
 32. Healy D, Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 22-7.
 33. Gøtzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, et al. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*. 2007; 4: e19.
 34. Sismondo S. Ghost management: How much of the medical literature is shaped behind the scenes by the pharmaceutical industry? *PLoS Med*. 2007; 4: e286.

35. The PLoS Med editors. Ghostwriting: the dirty little secret of medical publishing that just got bigger. *PLoS Med.* 2009; 6: e 1000156.
36. Matías-Guiu J, García-Ramos R. Autores-fantasma, mejora en la comunicación de artículos y publicaciones médicas. *Neurología.* 2011; 26: 257-61.
37. Gøtzsche PC, Kassirer JP, Woolley KL, et al. What should be done to tackle ghostwriting in the medical literature? *PLoS Med.* 2009; 6: e23.
38. Matheson A. How industry uses the ICMJE Guidelines to manipulate authorship-And how they should be revised. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001072.
39. Baskin PK, Gross RA. Honorary and ghost authorship. *BMJ.* 2011; 343: d6223.
40. Neurology. Authorship and contributorship. Disponible en: <http://www.neurology.org/site/misc/auth2.xhtml>. Consultado el 7 de junio de 2013.
41. Wager E, Field EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19: 149-54.
42. Jacobs A, Carpenter J, Donnelly J, et al. The involvement of professional medical writers in medical publications: results of a Delphi study. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21: 311-6.
43. Wager E, Fiack S, Graf C, Robinson A, Rowlands I. Science journal editors' views on publication ethics: results of an international survey. *J Med Ethics.* 2009; 35: 348-53.
44. Wong VS, Callaham ML. Medical journal editors lacked familiarity with scientific publication issues despite training and regular exposure. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65: 247-52.

20.2

¿Puede Vd. confiar en los resultados
que se publican de los ensayos clínicos?

Irregularidades en la comunicación de los resultados

RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	522
2. La integridad en la comunicación de los resultados de un ensayo clínico ...	522
3. El registro de los ensayos clínicos y la publicación de sus resultados	524
3.1. Tipos de irregularidades en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos	525
4. El acceso a los datos de los participantes de los ensayos clínicos	529
5. Epílogo	532
Referencias	535

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los lectores de las revistas médicas esperan que los artículos contengan información exacta y fiable. Sin embargo, es conocido el sesgo en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos.
2. Hay diversos tipos de sesgos en la comunicación de los resultados, desde la comunicación incompleta al cambio en la publicación de aspectos críticos del ensayo.
3. Al comparar la información contenida en los registros y en los protocolos con la que aparece en los artículos publicados, se constata que entre un 4% y un 50% de estos han cambiado, introducido u omitido una variable principal de evaluación.
4. Éticamente, este comportamiento, la falsificación de aspectos críticos del ensayo, a veces, debe ser considerado como fraude.
5. Las propuestas que solicitan el acceso libre a los datos de los ensayos clínicos serán, probablemente, ineficaces para asegurar la fiabilidad de los datos que aparecen en los artículos que se publican. Además, solo sirven para los ensayos con intervenciones reguladas (productos medicinales y productos sanitarios).
6. Los equipos editoriales de las revistas científicas, al ser responsables de todos los artículos que publican, deben responsabilizarse de solucionar este problema.

1. INTRODUCCIÓN

Eric Poehlman tiene el dudoso privilegio de ser el primer científico de la biomedicina que fue condenado en 2006 a un año de cárcel por falsificar datos de sus investigaciones. Años más tarde, el anestesiólogo Scott Reuben también fue condenado a prisión por fraude en la realización de ensayos clínicos. En 2012 se hizo público el caso de Yoshitaka Fujii, anestesiólogo que a lo largo de 20 años publicó más de 200 artículos, la mitad de los cuales son sospechosos de fraude. Este médico llegó a inventar casos para mantener una tasa anual de publicaciones tan alta, que fue el detonante de la sospecha.¹ Estos casos, tan graves y llamativos, ¿son una excepción o, por el contrario, son la punta de un iceberg, pues cometer fraude en algún aspecto de la realización de los ensayos clínicos es más común de lo que se cree?

2. LA INTEGRIDAD EN LA COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO

En la realización de un ensayo clínico, al igual que en cualquier otro tipo de investigaciones científicas, se espera que los investigadores cumplan una serie de principios de comportamiento a lo largo de todo el tiempo que transcurre desde la concepción y diseño del estudio a la publicación de sus resultados² (véase capítulo 1). Observar estos principios de comportamiento cobra la máxima importancia cuando de investigación clínica se trata. No es solo que se está investigando con seres humanos (o sus tejidos), sino que sus resultados pueden,

en muchos casos, dar lugar a cambios en el manejo terapéutico, diagnóstico o profiláctico de personas e, incluso, poblaciones. En este capítulo se abordará exclusivamente la falta de integridad que algunos investigadores muestran cuando publican los resultados de los ensayos clínicos.

La falsificación es una forma de fraude científico, que vulnera dos de los principios de la integridad de la investigación, la honestidad y la fiabilidad² (tabla 1). Una revisión sistemática de encuestas a científicos de investigación básica, mostró que el 2% de los encuestados admitió haber falsificado, fabricado o modificado datos de su investigación.³ Más llamativo resulta observar que el 14% de los encuestados cree que sus colegas han falsificado o fabricado datos.³ Un reciente estudio en 2.047 artículos que han sido retractados —es decir, que el director de la revista acepta que el artículo no debía haberse publicado por contener errores o ser fruto de mala práctica científica, ni, por tanto, debe usarse como fundamento para futuras investigaciones— desde 1977 por las revistas en donde fueron publicados, demuestra que el fraude (falsificación o fabricación de datos), o la sospecha de fraude, es la causa más frecuente (43%) para que las revistas tomen la drástica decisión de retractar los artículos —frente al 21%, 14% y 10% que se adoptaron por error, duplicación y plagio, respectivamente—.⁴ Además, existe una fuerte correlación entre el índice de retractaciones y el factor de impacto de las revistas.⁵ De hecho, en medicina, *The New England Journal of Medicine* y *The Lancet* lideran tanto el factor de impacto como el índice de retractaciones.⁵ El

Tabla 1: Código Europeo de Conducta para la Integridad de la Investigación.² Conceptos relacionados con este capítulo

A. Principios de la integridad de la investigación

- *Honestidad* en la presentación de los fines e intenciones de la investigación, en la comunicación precisa y matizada de los métodos y procedimientos, y en la transmisión de interpretaciones válidas y reivindicaciones justificables con respecto a las posibles aplicaciones de los resultados de la investigación.
- *Fiabilidad* en la manera de conducir la investigación (meticulosidad, cuidado y atención al detalle), y en la comunicación de los resultados (comunicación justa, completa y no sesgada).

B. Mala conducta (*misconduct*)

- *Falsificación*, engloba la manipulación de los procesos de la investigación, o el cambio o la omisión de datos.
- *Fabricación*, supone la invención de datos y su registro como si fueran reales.

Las violaciones más graves de los valores de la ciencia son la falsificación y la fabricación de datos.

C. Buenas prácticas de investigación

- *Publicación*: los resultados deben ser publicados de manera abierta, transparente y exacta, lo antes posible, a no ser que su retraso se justifique por consideraciones de propiedad intelectual.

fraude (o sospecha de fraude), que se ha disparado en el último periodo estudiado (2007-11), se concentra en tres países, EEUU, Alemania y Japón, que alcanzan aproximadamente el 70% de los casos.⁴ Por otra parte, entre los casos probados de mala práctica científica en los EEUU, se observa que esta aparece en toda la carrera del científico, desde sus inicios como estudiante hasta su culminación como profesor, y que la mayor parte (los dos tercios) de los que la cometen son varones.⁶

Es preocupante observar que de las 399 revistas de medicina más importantes, solo el 45% dispone de procedimientos de actuación ante una sospecha de mala práctica científica; es más, la falsificación, la fabricación de datos, el

plagio, la publicación duplicada y la manipulación de imágenes solo se menciona en el 28%, 26%, 56%, 61% y 39% de aquellas, respectivamente.⁷ Estos resultados, procedentes de una muestra que incluyó a las 15 revistas de más alto factor de impacto de 27 categorías del *Journal Citation Report*,⁷ denota una sorprendente falta de interés por parte de las editoriales y directores de estas revistas, ante uno de los problemas más graves de la investigación científica en general, y clínica en particular. Lo que traducen estos hallazgos viene refrendado por los resultados de otro estudio que mostró que, a pesar de que los directores de las revistas más citadas de medicina clínica suelen tener entrenamiento formal e informal en asuntos éticos, demuestran una preocu-

pante falta de conocimiento en temas tales como autoría, conflictos de intereses, revisión por expertos y plagio.⁸

En 2003, Melander *et al.*⁹ compararon los resultados publicados de 42 ensayos clínicos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina frente a placebo y los resultados que las compañías promotoras presentaron a la autoridad reguladora sueca. Entre otros hallazgos, y con relación al tema que nos ocupa, se evidenció una publicación selectiva consistente en que muchos artículos solo publicaban los resultados del análisis por protocolo (generalmente más favorable) y omitían los resultados del análisis por intención de tratar. Además, se publicaron con mayor frecuencia los ensayos con resultados positivos para el medicamento objeto del estudio, que los que no obtuvieron resultados significativos.⁹ Poco después, Chan *et al.*,¹⁰ al comparar la información recogida en 48 protocolos de ensayos clínicos promovidos por los Institutos de Investigación Sanitaria de Canadá y las publicaciones a que dieron lugar, observaron que en el 40% de los estudios se produjeron cambios entre las variables principales de evaluación recogidas en los protocolos y las que aparecían en los artículos. Estos dos tipos de sesgo en la comunicación de los resultados (*outcome reporting bias*) denotan un comportamiento que, en algunos casos, puede tildarse de deshonesto, no fiable (tabla 1). Una encuesta entre 359 investigadores demostró que el 42% y el 50% de las variables de medida de eficacia y seguridad se publicaron de forma incompleta, respectivamente.¹¹ Las razones más comúnmente aducidas para no informar de los resultados de una o más

variables fueron «la ausencia de importancia clínica, la limitación de espacio y la falta de significación estadística».¹¹ La existencia del sesgo en la comunicación de los resultados quedó refrendada en una revisión sistemática años más tarde, al evidenciarse que muchos artículos presentan discrepancias con los protocolos de los ensayos.¹²

La importancia del sesgo en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos radica en que, al realizar una revisión sistemática, no se podrá contar con todos los datos relevantes para conocer la eficacia o seguridad de una intervención, lo que dará lugar a que los resultados de aquella puedan no ser fiables. Esto quedó demostrado en un reciente estudio realizado en 42 meta-análisis. Así, al ajustar por el sesgo en la comunicación, entre los que presentaban resultados estadísticamente significativos, un 19% perdía la significación estadística, mientras que se evidenció que en un 26% se había sobreestimado el efecto de la intervención.¹³ Es necesario resaltar que la Declaración de Helsinki (punto I.8) menciona desde la versión de 1996 que, en la publicación de los resultados, es «obligatorio que el médico asegure la exactitud de los resultados». Lo comentado hasta este momento demuestra que este requerimiento ético no siempre se cumple.

3. EL REGISTRO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y LA PUBLICACIÓN DE SUS RESULTADOS

No solo el deber ético,¹⁴ sino también las revistas médicas más prestigiosas¹⁵ y las normativas europea^{16,17} y ameri-

cana¹⁸ exigen que todo investigador que pretenda realizar un ensayo clínico deba inscribirlo en un registro abierto y gratuito antes de su inicio y publicar (o hacer público) sus resultados. Como se ha expuesto en el tercer capítulo de este libro, fue el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas quien en 2004 anunció que a partir de 2005 no revisarían manuscrito alguno que describiera los resultados de un ensayo que no hubiese sido inscrito en un registro público antes de su inicio.¹⁹ En la actualidad hay unos 15 registros generalistas, es decir, que aceptan ensayos clínicos de todo tipo —sin que importe, por ejemplo, la patología o intervención en estudio—, siendo el americano (ClinicalTrials.gov)²⁰ el más importante, con más de 120.000 registrados de todo el mundo. Estos dos requerimientos (el registro del estudio y la publicación de sus resultados) nacieron, entre otras razones, para limitar el sesgo de publicación y el sesgo en la comunicación de los resultados. Respecto a esto último, se han identificado cuatro formas de sesgo en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos —*trampas* en la información— que, en algunos casos, se pueden entender como falsificación de datos, es decir, como fraude (tabla 1). Estas *trampas* son de importancia diversa: unas son groseras e identificables por el lector, mientras otras son de imposible detección a no ser que se haga una investigación ad hoc (tabla 2). Aunque las guías de práctica clínica y los documentos de consenso que influyen en los hábitos de prescripción de los clínicos suelen derivar de revisiones sistemáticas y meta-análisis, no hay que

despreciar la influencia que cualquier artículo —máxime si se publica en una revista de alto impacto— pueda tener en los facultativos e, incluso, en la población.²¹

3.1. Tipos de irregularidades en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos

El tipo de *trampas* que menos importancia tiene es el de las discrepancias entre los resultados que aparecen en el resumen del artículo y en el texto del mismo. Mathieu *et al.*²² observaron que el 23% de los 195 ensayos clínicos de reumatología estudiados presentaban conclusiones engañosas en el resumen. Así, el 10% no mencionaba la variable principal y en el 7% las conclusiones del resumen no estaban de acuerdo con los resultados que aparecían en el texto: esto se observó en los artículos de ensayos con resultados negativos.²² En 164 ensayos clínicos con asignación aleatoria de fase III en el tratamiento del cáncer de mama, con al menos 200 participantes, publicados entre 1995 y 2011, el 33% comunicó resultados positivos en el resumen basándose en los resultados de una variable secundaria, porque en la primaria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.²³ De hecho, entre los estudios con resultados negativos, el 59% de los resúmenes mencionaron resultados de variables secundarias para sugerir eficacia del tratamiento experimental. Además, la información de la seguridad de los tratamientos fue engañosa en el 67% de los resúmenes, ya que no informaron de la frecuencia de los casos con toxicidad

grados 3 y 4 (las más graves).²³ Este tipo de *trampas* es muy grosero, se descubre con facilidad y pretende engañar a los lectores que solo leen el resumen del artículo. Sin embargo, como es sabido, muchos clínicos solo leen los resúme-

nes de muchos artículos, por lo que no se deben minimizar los posibles efectos que una actitud como la descrita pueda tener en la toma de decisiones clínicas.²⁴

El segundo tipo de *trampas* (tabla 2) es también grosero y deriva de los re-

Tabla 2. Tipos de irregularidades en la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos

Tipo	Especialidad / Periodo de estudio	Referencias
Discrepancias entre los resultados que aparecen en el resumen del artículo y en el texto del mismo	Reumatología / 2006-2008 Oncología / 1995-2011	Matthieu <i>et al.</i> , 2012 ²² Vera-Badillo <i>et al.</i> , 2013 ²³
Discrepancias entre los resultados que aparecen en el resumen presentado en un congreso y en el artículo	Cardiología / 1999-2002 (a) Medicina deportiva y ortopédica / 1999-2001 (a) Oncología / 1997-2001 (a)	Toma <i>et al.</i> , 2006 ²⁵ Kleweno <i>et al.</i> , 2008 ²⁶ Hoeg <i>et al.</i> , 2009 ²⁷
Discrepancias entre la información que aparece en el artículo y en el registro del ensayo clínico	Medicina general e interna / 2008 Medicina general e interna / 2006-2007 Medicina general e interna / 2005-2008 Cirugía general / 2007-2012	Matthieu <i>et al.</i> , 2009 ²⁸ Ewart <i>et al.</i> , 2009 ²⁹ Huic <i>et al.</i> , 2011 ³⁰ Hannick <i>et al.</i> , 2013 ³¹
Discrepancias entre la información que aparece en el artículo y en el protocolo del ensayo clínico	NE / 1994-1995 (b) Medicina general e interna / hasta 2007 (c)	Chan <i>et al.</i> , 2004 ³² Al Mazouqui <i>et al.</i> , 2008 ³⁵

NE: No especificado; hay que entender que serían protocolos de ensayos clínicos de muchas especialidades

(a) Años de presentación de los resultados de los ensayos clínicos en un congreso

(b) Años en los que dos Comités de Ética de la Investigación de Dinamarca aprobaron los protocolos de los ensayos clínicos objeto del análisis

(c) Análisis realizado con los protocolos y artículos de los que disponía *The Lancet* hasta mediados de 2007

sultados de ensayos clínicos presentados en congresos que resultan discrepar de los que aparecen un tiempo después en el artículo que describe los resultados del estudio. Así, en 148 ensayos clínicos se observó que en el 41% de ellos había discrepancias en la estimación del efecto de la variable principal entre la información recogida en los libros de resúmenes de los congresos del Colegio Americano de Cardiología y los artículos publicados posteriormente.²⁵ En medicina deportiva y ortopédica, el 63% de 98 ensayos presentaron discrepancias mayores; entre estas, el 34% y el 33% fueron cambios en el tamaño de la muestra y en los resultados obtenidos, respectivamente.²⁶ Y, en fin, en un 19% de estudios fase II en oncología la tasa de respuesta aumenta y en otro 19% disminuye, al comparar los resultados publicados con los presentados en congresos de la Sociedad Americana de Oncología Médica.²⁷ Estas *trampas*, que sugieren la poca fiabilidad de los resultados presentados en congresos, son fácilmente identificables, pero meses (o años) después de haberse hecho públicos por primera vez. En los últimos años se ha incrementado la publicación de resultados de ensayos importantes y su presentación simultánea en un congreso internacional. Esto, sin embargo, es la excepción a la regla: lo habitual es que los resultados de ensayos clínicos se presenten primero en congresos y luego, tras meses, e incluso, años, se publiquen los resultados completos en una revista. Queda, por tanto, un tiempo —entre la presentación de los resultados en un congreso y su publicación en un artículo— en el que los clínicos

pueden tomar decisiones terapéuticas siguiendo los resultados que aparecen en los resúmenes de los congresos.

El tercer tipo de *trampas* (tabla 2) es el más sutil y es prácticamente imposible de detectar por el lector del artículo: son las discrepancias entre la información que aparece en el artículo y en la incluida en el registro (por ejemplo, ClinicalTrials.gov). Dado que los investigadores tienen que registrar la información de su estudio en un registro público,¹⁵⁻¹⁸ y que muchas revistas exigen informar sobre el número de identificación de aquel en el registro, cualquier investigador puede comparar la información que aparece en el artículo con la que aparece en el registro. Como los cambios que a lo largo del tiempo han introducido los investigadores del ensayo quedan registrados, se puede estudiar en detalle cómo y cuándo se introdujeron los cambios. Así, se observó que en relación a las variables principales de 147 ensayos clínicos cuyos resultados fueron publicados en revistas de medicina general de máximo impacto y de especialidad de alta calidad, el 31% presentaban una diferente a la incluida en el registro, el 10% había omitido la registrada y en el 15% se introdujo una nueva variable principal.²⁸ Además, alrededor del 5% de los artículos informaban de una variable principal que en el registro aparecía como secundaria y, viceversa, en un 4% la variable principal que aparecía en el registro, aparecía como secundaria en el artículo.²⁸ En otro estudio realizado con 110 artículos obtenidos de las cinco revistas de medicina general más prestigiosas, las variables principales de los registros se modificaron en el 31% de los artículos; esto mismo ocurrió con el

70% de las variables secundarias.²⁹ En otro análisis realizado también en revistas de máximo impacto, se observó que se añadieron una variable principal o nuevas variables secundarias respecto a las incluidas en el registro en el 32% y 44% de 152 ensayos clínicos publicados, respectivamente; el tamaño de la muestra era mayor o menor en los artículos que en el registro en el 36% y en el 21%, respectivamente; y, en fin, se evidenciaron cambios relevantes en el 29% y 51% de los criterios de inclusión y exclusión, respectivamente.³⁰ En cirugía, el panorama es similar pues en 152 artículos publicados en revistas de medicina general y de cirugía de máximo impacto, se observaron discrepancias en relación a la variable principal en el 49% de los artículos al compararlos con la información de los registros.³¹ Estas *trampas* solo son detectables si el lector tiene el tiempo (y la paciencia) de acceder al registro, y comparar la información del artículo con la que aparece en aquel. Está claro que la inmensa mayoría de los clínicos no tiene tiempo para realizar este estudio ad hoc para los artículos de su interés.

Por último, el cuarto tipo de *trampas* (tabla 2) es el que es imposible de detectar por el lector del artículo. Solo se descubre cuando unos investigadores comparan la información publicada de los ensayos clínicos con la de los protocolos originales. Así, a partir de los protocolos de ensayos aprobados por dos Comités de Ética de la Investigación de Dinamarca, se observó que el 50% y el 65% de los resultados de eficacia y seguridad fueron publicados de forma incompleta y, lo que es peor, que el 62% de los estudios cambiaron, introdujeron u omi-

tieron, al menos, una variable principal en la publicación.³² En otro estudio, se compararon los criterios de selección de 52 protocolos aprobados por un Comité de Ética de la Investigación de una universidad de Alemania, con los que aparecieron en los artículos.³³ Tan solo en el 46% de los ensayos clínicos los criterios de selección coincidían entre los protocolos y los artículos; en el 38%, 13% y 4% se omitieron, modificaron y añadieron criterios en los artículos, respectivamente.³³ *The Lancet* es una de las pocas revistas³⁴ que empezó a requerir los protocolos de los ensayos clínicos cuyos resultados se enviaban a considerar para su publicación en esa revista. Pues bien, en 2007, de los 37 ensayos de los que disponían del protocolo y la publicación, se observó que en el 30% había diferencias mayores entre los protocolos y publicaciones.³⁵ Así, en los protocolos, de media, aparecía una variable principal por ensayo, mientras que en las publicaciones aparecían dos; se pasó de cuatro variables secundarias por protocolo, a tres en las publicaciones; y, en fin, 18 protocolos mencionaban que se realizarían análisis de subgrupos, mientras que estos se informaron en 28 publicaciones.³⁵ Es evidente que, en estos casos, los lectores no tienen posibilidad alguna de averiguar si el artículo de su interés contiene *trampas* en la información que facilita, pues no tienen acceso a los protocolos de los ensayos clínicos.

Para concluir, hay que mencionar que en una revisión sistemática de 16 trabajos (que incluían, de mediana, 54 ensayos cada uno) que comparaban la información de los artículos con la de los protocolos o registros, se observó

que entre un 4% y un 50% de los artículos cambió, introdujo u omitió una variable principal.³⁶ Es evidente que el lector de revistas médicas espera que los resultados que aparecen en los artículos sean exactos y fiables. Sin embargo, está claro que un porcentaje notable de investigadores cometen falsificaciones (tabla 1), ya que en el transcurso de la publicación de los resultados cambian u omiten datos y, lo que es más grave, cambian, añaden u omiten variables de evaluación clave para entender el objetivo del estudio y poder interpretar adecuadamente los resultados obtenidos.

4. EL ACCESO A LOS DATOS DE LOS PARTICIPANTES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Hace unos años *Trials*, una revista especializada en ensayos clínicos, planteaba la necesidad de que la comunidad científica y las revistas médicas llegaran a un acuerdo para que los datos brutos de los ensayos publicados fuesen accesibles.³⁷ En los últimos años se insiste en que los investigadores deben tener acceso a los datos de los ensayos clínicos —sean los datos brutos o los informes de los mismos que los promotores entregan a las agencias de regulación—.³⁸⁻⁴² A diferencia de la agencia de regulación americana (FDA) que permite realizar investigaciones a partir de los datos de los estudios clínicos que las compañías entregan como parte de los *dossiers* de registro de nuevos medicamentos,⁴³⁻⁴⁵ la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la industria han mantenido durante años una actitud que dificultaba, o sencillamente impedía, el acceso libre a

los datos de los ensayos. Desde 2010, la EMA empezó a entregar la información requerida como respuesta a peticiones concretas. Sin embargo, solo en el 29% de los casos la EMA entregó toda la documentación solicitada, mientras que en el 27% no entregó documentación alguna —aunque a veces por razones achacables al solicitante—.⁴⁶ En 2012 la EMA decidió abordar este asunto para dar una solución adecuada.⁴⁷ En noviembre de 2012 convocó a las partes interesadas —académicos, industria, revistas médicas, pacientes y representantes de las oficinas europeas del defensor del pueblo y de protección de datos— para discutir los pasos a seguir en la apertura de los datos que de los ensayos dispone la EMA.⁴⁸ Un par de semanas más tarde la EMA invitaba a todos los interesados a formar parte de los grupos de trabajo específicos que abordarían cinco temas clave: la confidencialidad, el formato de los datos, las reglas de compromiso, las buenas prácticas de análisis (de los datos) y los aspectos legales,⁴⁹ con la intención de tener disponible una política en noviembre de 2013 que entre en vigor el 1 de enero de 2014.⁵⁰ Este proceso sigue su curso, aunque se puede ver entorpecido porque al menos una compañía biotecnológica americana ha tomado acciones legales para impedir que la EMA permita el acceso a los datos de uno de sus productos.⁵¹

Mientras, y en paralelo, una compañía farmacéutica, GlaxoSmithKline, decidió abrir sus bases de datos para facilitar, si se cumplen ciertos requisitos, el acceso a los datos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.⁵² Para tener acceso a los datos de cada partici-

pante en un determinado ensayo promovido por GlaxoSmithKline, el investigador deberá presentar un protocolo de estudio —que tendrá que ser aprobado por un panel de expertos independiente de esa compañía, que evaluará los méritos del estudio propuesto—, y se comprometerá a publicar los resultados que obtenga.⁵² No deja de ser significativo que la postura de GlaxoSmithKline se tomara cuando su consejero delegado era también presidente de la patronal del sector en Europa (Federación Europea de las Asociaciones de Industrias Farmacéuticas, EFPIA), pero sin el apoyo de esta. El tiempo dirá si otras compañías siguen el camino abierto por la farmacéutica británica o si, por el contrario, no pasa de ser una decisión singular de poca trascendencia real.

Por otra parte, y casi coincidiendo en el tiempo con el anuncio de GlaxoSmithKline, *BMJ* hizo pública su decisión de que, a partir de 2013, solo publicaría los resultados de los ensayos clínicos de medicamentos y productos sanitarios cuyos autores se comprometiesen a facilitar los datos anonimizados de los participantes.⁵³ *BMJ* espera que los investigadores que quieran reanalizar los datos de un ensayo publicado, y para lo cual soliciten los datos de los participantes del mismo, estén dispuestos a enviar a los autores de aquel el protocolo de su estudio y a comprometerse a publicar sus hallazgos.⁵³ La revista se compromete a servir de vía de comunicación transparente entre autores e investigadores, y si los autores del estudio publicado deciden no entregar los datos solicitados, *BMJ* será quién les preguntará las razones de su decisión. Esta nueva política tendrá, como señala

la propia directora de la revista, F Godlee, una trascendencia menor, dado que *BMJ* publica muy pocos ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios. Así, en los once primeros meses de 2012, solo publicó seis que evaluaban este tipo de intervenciones.⁵³ Es menester señalar, que el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas Médicas (ICJME), del que *BMJ* es miembro destacado, no apoya esta medida, tomada unilateralmente por *BMJ*. Con la convicción de que esta revista habrá discutido su propuesta con el resto de revistas pertenecientes al ICJME antes de haberla anunciado, habrá que esperar para ver si otras revistas siguen este camino, algo que todavía no ha sucedido.

Todo este movimiento que persigue la transparencia en el acceso a los datos de los ensayos clínicos, alcanza a la alta política de forma que el parlamento británico se ha hecho eco de esta petición por parte de los científicos. Así, el Comité de Salud de la Cámara de los Comunes de Reino Unido, ha manifestado que la industria debería estar obligada a facilitar el acceso a toda la información que posea de sus medicamentos comercializados.⁵⁴ Así mismo, 53 participantes en ensayos con medicamentos han enviado una carta a la EMA solicitando que todos los protocolos y los informes de los mismos realizados desde los años 80 se pongan a disposición pública.⁵⁵ Y, en fin, el movimiento social se manifiesta en Reino Unido con la creación en 2012 de la Campaña Todos los Ensayos (*The AllTrials campaign*), iniciada gracias a organizaciones científicas y *BMJ*, que solicita que se registren todos los ensayos clínicos y que se tenga acceso a

todos sus datos; en menos de seis meses se habían adherido a esta iniciativa más de 50.000 personas, instituciones, asociaciones científicas y organizaciones sin ánimo de lucro de todo el mundo, pero solo una compañía farmacéutica.^{56,57} Al movimiento a favor del acceso a los datos de los estudios se le unió la decisión de la Asociación de Médicos Británica, tomada en junio de 2013, sobre la obligatoriedad de que todos sus miembros publicasen los resultados de todos los ensayos clínicos en los que estuvieran involucrados, en el plazo de un año tras su conclusión.⁵⁸

Las propuestas comentadas hasta ahora coinciden con el pensar de los investigadores.⁵⁹ Así, una encuesta entre autores de ensayos clínicos publicados en las revistas de medicina general de más prestigio, puso de manifiesto que el 74% (de 317) opinaba que se debería exigir compartir los datos (sin identificar) de los participantes a través de bases de datos accesibles (repositorios), mientras el 72% pensaba que los investigadores debían compartir los datos cuando se les requiriese.⁵⁹ Aproximadamente la mitad de los que contestaron la encuesta reconocieron haber recibido peticiones para facilitar los datos de los participantes en sus ensayos, de los que el 77% (n=115) habían respondido favorablemente, mientras el 38% (n=56) habían rechazado, al menos, una petición de estas características.⁵⁹

Recientemente se ha propuesto una alternativa radical para hacer públicos los resultados de los ensayos clínicos que no son publicados y, por otra parte, se ha producido un hecho de enorme trascendencia histórica. Así, a partir de

los informes de estudios clínicos que las compañías farmacéuticas entregan a las agencias de regulación cuando solicitan que un nuevo medicamento (o nueva indicación) sea autorizado, y de la información que es de acceso público a raíz de la celebración de un litigio judicial, se puede saber qué resultados de ensayos clínicos no han sido publicados y, también, la calidad y exactitud de los resultados publicados. Doshi *et al.*⁶⁰ proponen que si los propietarios de esos datos (las compañías promotoras de los mismos) no estimulan la publicación de los resultados, puedan hacerlo investigadores que, no teniendo nada que ver con la realización de esos estudios, tienen acceso a los datos necesarios para publicarlos: es lo que han denominado «restauración de ensayos abandonados e invisibles». Esta propuesta, que podrá ser entendida como un hurto a la propiedad intelectual de quienes realizaron el ensayo, tendrá que recorrer su camino para saber hasta qué punto será aceptada por la comunidad científica, pero nace con el apoyo de revistas de prestigio como *BMJ* y *PLoS Medicine*.⁶¹ Sin embargo, hay que resaltar que no es aplicable a la práctica totalidad de ensayos clínicos como los promovidos por investigadores privados, sociedades científicas y grupos cooperativos, que no redactan informes detallados de los resultados de los ensayos del estilo de los que sí hacen las compañías sanitarias.

Por otra parte, Medtronic ha permitido, a través del proyecto de accesibilidad de datos de la universidad de Yale (EEUU), que investigadores independientes tuvieran acceso a todos los datos de los ensayos promovidos por

esa compañía con la proteína 2 morfogenética ósea recombinante humana (rhBMP-2) utilizada como factor de crecimiento óseo en cierto tipo de cirugía. Rodgers *et al.*⁶² evidenciaron que los datos que había publicado Medtronic solo representaban una parte de todos los recogidos en los estudios clínicos, y que si bien lo publicado no alteraba sustancialmente los resultados de eficacia, no ocurría lo mismo con los datos de seguridad, que se publicaron en menor número, de forma que solo se habían publicado el 23% de los efectos secundarios recogidos en los ensayos. El hecho de que Medtronic no hubiese informado sobre importantes efectos secundarios creó un cierto escándalo en 2011. Pues bien, esta compañía cambió de actitud y permitió, a través de un acuerdo con la universidad de Yale, que dos grupos de investigadores independientes tuvieran acceso a la totalidad de los datos de los ensayos clínicos promovidos por Medtronic⁶³ y, por primera vez en la historia de la investigación clínica, publicaran sendos meta-análisis de eficacia y seguridad de todos los datos existentes.^{64,65} Sin embargo, hay que reconocer, como hiciera el equipo editorial de la revista que publicó los dos estudios, que esta manera de evaluar todas las pruebas disponibles sobre una intervención no es factible aplicarla a cualquier pregunta clínica de interés.⁶⁶

Estas dos últimas iniciativas, aunque de indudable interés, no aseguran que los datos publicados sean exactos y que los artículos carezcan de algún tipo de *trampa*. Ciertamente es que los datos originales en donde se fundamentan los artículos publicados^{64,65} están (o estarán)

disponibles para cualquier persona interesada, pero se puede afirmar con poco margen de error, que los equipos editoriales de las revistas no van a comprobar que los datos que contienen los manuscritos se ajustan a los de las fuentes originales: si no lo han hecho cuando, por ejemplo, se trataba de comprobar las variables principales y secundarias y disponían de los protocolos de los ensayos, o de la información incluida en el registro de estudios clínicos, no hay razón para pensar que lo harán ahora que disponen de todos los datos —incluidos, claro está, las variables de evaluación—.

5. EPÍLOGO

Todas las propuestas comentadas hasta aquí se refieren a los ensayos clínicos con intervenciones reguladas (medicamentos, productos biológicos y productos sanitarios), pero dejan fuera todos los muchos ensayos que evalúan otros tipos de intervenciones (v.gr., dieta, radioterapia, conducta).⁶⁷ Es más, todas estas iniciativas son solo útiles para los investigadores pero no para los clínicos (y pacientes) lectores de artículos científicos que, en general, nunca solicitarán los datos del estudio al depositario de los mismos, sea la EMA, la FDA o una firma farmacéutica. El acceso libre a los datos de los ensayos clínicos podrá hacer reflexionar a los investigadores tentados en cometer alguna *trampa* cuando están redactando su manuscrito pero, muy probablemente, no evitará que se sigan produciendo. Y se espera que esto sea así porque el hecho de que algunas revistas requieran que los autores del manuscrito que recoge los resultados de

un ensayo envíen también el protocolo del mismo, no evita que se cometan todo tipo de *trampas*. Ya se ha comentado el caso de *The Lancet*.³⁵ Además, el estudio de Huic *et al.*³⁰ sobre las discrepancias entre la información publicada y la de los registros, incluía un 48% de artículos publicados en revistas que exigen disponer el protocolo del ensayo (*The Lancet*, *JAMA* y *BMJ*) y, como quiera que los autores no mencionan que estas revistas sean una excepción, se ha de concluir que también contenían artículos con información tramposa. En resumen, el acceso a los datos de los ensayos clínicos no asegura al lector si el artículo que está leyendo tiene o no *trampas*, y el grado de relevancia de las mismas. Se hace necesario, por tanto, un procedimiento por el cual los lectores de las revistas médicas, sepan que los artículos que comunican los resultados de los ensayos contienen información exacta y fiable.

Como es bien sabido, un manuscrito no debe ser publicado antes de ser revisado por el equipo editorial de la revista y por revisores externos en el área de interés: es el proceso de «revisión por expertos» (*peer review process*). Pues bien, los expertos externos que reciben desde la revista el manuscrito para su revisión, podrían comprobar que la información incluida en el manuscrito es coherente con la que aparece en el registro en donde el ensayo clínico esté registrado. Recientemente se ha visto, sin embargo, que esta labor no es habitualmente realizada por los revisores. Así, Matthieu *et al.*⁶⁸ observaron que poco más de un tercio de los revisores (n= 676) que contestaron su encuesta había comprobado la información del manuscrito con la contenida en el registro: concretamente, entre el 81% y el 94% revisaron las variables principal y secundarias, tamaño muestral y criterios de selección. En la tabla 3 se muestran las razones aducidas

Tabla 3. Razones esgrimidas por los revisores (n=386) que no comprobaron la información del manuscrito con la contenida en el registro del ensayo clínico con asignación aleatoria⁶⁸*

Causa	N	%
No disponer del número de registro del ensayo clínico	132	34,2
No disponer de tiempo	128	33,2
Considerar que la información del registro no es útil para la revisión del manuscrito	100	25,9
Desconocer la existencia de registros	54	14,0
El proceso de comprobación es demasiado complejo	39	10,1

* Revisores de artículos publicados en 2010 y 2011 en *The New England Journal of Medicine*, *JAMA* y *Annals of Rheumatic Diseases*

por los revisores que no utilizaron la información del registro en la revisión de los manuscritos; es llamativo que entre estos, un 26% no usaron la información del registro porque la consideran inútil en el proceso de revisión, lo que contrasta con la opinión de quienes sí la usan, máxime cuando la gran mayoría de estos (89%) alertaron al director de la revista cuando observaron discrepancias entre la información del manuscrito y la del registro.⁶⁷ Por último, solo el 7% de los revisores entienden como tarea propia la comprobación de la información incluida en el manuscrito con la contenida en el registro; el resto considera que debe ser el equipo editorial quién tenga esta responsabilidad.⁶⁸

Parece lógico pensar que deberían ser los equipos editoriales de las revistas quienes se ocupasen de asegurar a sus lectores que los artículos que pu-

blican carecen de *trampas*. Esto está de acuerdo con lo que establece el código de conducta y de mejores prácticas de los directores de las revistas,⁶⁹ que establece que estos son responsables de todo lo que se publica en sus revistas, y que tienen que poner en práctica mecanismos que aseguren la calidad de los artículos. Los hechos descritos en este capítulo son conocidos por los directores de las revistas desde hace muchos años. No se entiende muy bien por qué no han puesto en marcha mecanismos que eviten estas irregularidades en la publicación de los resultados de los ensayos clínicos algo que, sin duda, será apreciado no solo por todos los lectores, sino también por las personas que pueden tomar decisiones clínicas y/o de política sanitaria en base a los datos que se publican en las revistas científicas.

REFERENCIAS

1. Cyranoski D. Retraction record rocks community. *Anaesthesiology* tries to move on after fraud investigations. *Nature*. 2012; 489: 346-7.
2. European Science Foundation and AL-LEA (All European Academies). The European code of conduct for research integrity. Marzo 2011. Disponible en: <http://www.esf.org/activities/mo-fora/research-integrity.html>. Consultado el 17 de junio de 2013.
3. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One*. 2009; 4: e5738.
4. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific papers. *PNAS*. 2012; 109: 17028-33.
5. Retracted Science and the Retraction Index. *Infect Immun*. 2011; 79: 3855-9.
6. Fang FC, Bennett JW, Casadevall A. Males are overrepresented among life science researchers committing scientific misconduct. *mBio*. 2013; 4: e00640-12.
7. Bosch X, Hernández C, Pericas JM, Doti P, Marusic A. Misconduct policies in high-impact biomedical journals. *PLoS One*. 2012; 7: e51928.
8. Wong VSS, Callahan ML. Medical journal editors lacked familiarity with scientific publication issues despite training and regular exposure. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65: 247-52.
9. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine - selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326:1171-3.
10. Chan AW, Kroleza-Jeric K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004; 171: 735-40.
11. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. 2005; 330: c753.
12. Dwan K, Altman DG, Arnáiz JA, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*. 2008; 3: e3081.
13. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010; 340: c365.
14. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consultado el 17 de junio de 2013.
15. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts. Disponible en: <http://www.icmje.org/>. Consultado el 17 de junio de 2013.
16. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on

- medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. European Commission, ed. Official Journal of the European Union, 2008. (2008/C 168/02). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008_07/c_16820080703en00030004_en.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
17. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. European Commission, ed. Official Journal of the European Union, 2009. (2009/C 28/01). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
18. Food and Drug Administration. FDA amendments act (FDAAA) of 2007: public law No. 110-85. 110th Congress. Sept 27, 2007. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>. Consultado el 17 de junio de 2013.
19. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med*. 2004; 141: 477-8.
20. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Consultado el 17 de junio de 2013.
21. Smith MJ, Ellenberg SS, Bell LM, Rubin DM. Media coverage of the measles-mumps-rubella vaccine and autism controversy and its relationship to MMR immunization rates in the United States. *Pediatrics*. 2008; 121: e836-43.
22. Mathieu S, Giraudeau B, Soubrier M, Ravaud P. Misleading abstract conclusions in randomized controlled trials in rheumatology: Comparison of the abstract conclusions and the results section. *J Bone Spine*. 2012; 79: 262-7.
23. Vera-Badillo FE, Shapiro R, Ocana A, Amir E, Tannock IF. Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1238-44.
24. Barry HC, Ebell MH, Shaughnessy AF et al. Family physicians' use of medical abstracts to guide decision making: style or substance? *J Am Board Fam Pract*. 2001; 14: 437-42.
25. Toma M, McAlister FA, Bialy L, Adams D, Vandermeer B, Armstrong PW. Transition from meeting abstract to full-length journal article for randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 1281-7.
26. Kleweno CP, Bryant WK, Jacir AM, Levine WL, Ahmad CS. Discrepancies and rates of publication in orthopaedic sports medicine abstracts. *Am J Sports Med*. 2008; 36: 1875-9.
27. Hoeg RT, Lee JA, Mathiason MA, et al. Publication outcomes of phase II oncology clinical trials. *Am J Clin Oncol*. 2009; 32: 253-7.
28. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009; 302: 977-84.
29. Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in

- randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009; 7: 542-6.
30. Huic M, Marusic M, Marusic A. Completeness and changes in registered data and reporting bias of randomized controlled trials in ICMJE journals after trial registration policy. *PLoS ONE*. 2011; 6: e25258.
 31. Hannick G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical intervention. *Ann Surg*. 2013; 257: 818-23.
 32. Chan A-W, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004; 291: 2457-65.
 33. Blümle A, Meerpohl JJ, Rücker G, Antes G, Schumacher M, von Elm E. Reporting of eligibility criteria of randomised trials: cohort study comparing trial protocols with subsequent articles. *BMJ*. 2011; 342: d1828.
 34. *BMJ*. Disponible en <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-authors/article-types/research>; *JAMA*. Disponible en <http://jama.jamanetwork.com/public/instructionsForAuthors.aspx#Protocols>; *PLoS Medicine*. Disponible en <http://www.plosmedicine.org/static/guidelines.action#specific>. *The Lancet*. Disponible en: <http://www.thelancet.com/for-authors/>. Consultado el 17 de junio de 2013.
 35. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by The Lancet. *Lancet*. 2008; 372: 201.
 36. Dwan K, Altman DG, Cresswell L, Blundell M, Gamble CL, Williamson PR. Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: MR000031.
 37. Hrynaskiewicz I, Altman DG. Towards agreement on best practice for publishing raw clinical trial data. *Trials*. 2009; 10: 17.
 38. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011; 342: d2686.
 39. Lundh A, Krogsboll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry-sponsored trials. *Lancet*. 2011; 378: 1995-6.
 40. Rodwin MA, Abramson JD. Clinical trial data as a public good. *JAMA*. 2012; 308: 871-2.
 41. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001201.
 42. Ross JS, Krumholz HM. Ushering in a new era of open science through data sharing. *JAMA*. 2013; 309: 1355-6.
 43. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med*. 2008; 5: e191.
 44. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: a review of publication and presentation. *PLoS Med*. 2008; 5: e217.
 45. Turner EH, Knoopfelmacher D, Shapley L. Publication bias in antipsychotic trials: an analysis of efficacy comparing

- the published literature to the US Food and Drug Administration Database. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001189.
46. Doshi P, Jefferson T. The first 2 years of the European Medicines Agency's policy on access to documents: secret no longer. *Arch Intern Med.* 2013; 173: 380-2.
47. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Leufkens H, Rasi G. Open clinical trial data for all? A view from regulators. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001202.
48. European Medicines Agency. Workshop on clinical trial data and transparency. 22 de noviembre de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/07/event_detail_000656.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3. Consultado el 17 de junio de 2013.
49. European Medicines Agency sets out next steps on access to clinical-trial data. Press release. 5 de diciembre de 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/12/WC500135842.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
50. European Medicines Agency. Access to clinical-trial data and transparency. Workshop report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf. Consultado el 17 de junio de 2013.
51. Kmietowicz Z. Drug firms take legal steps to prevent European regulator releasing data. *BMJ.* 2013; 346: f1636.
52. Coombes R. GlaxoSmithKline grants researchers access to clinical trial data. *BMJ.* 2012; 345: e6909.
53. Godlee F, Groves T. The new BMJ policy on sharing data from drug and device trials. *BMJ.* 2012; 345: e7888.
54. Hawkes N. Drug companies should release data from all trials of licensed drugs, say MPs. *BMJ.* 2013; 346: f321.
55. Chalmers I, Stephens R, Gore L, et al. Letter to Guido Rasi, executive director of European Medicines Agency. 18 de enero 2013. Disponible en: <http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/01/letter-to-EMA-from-clinical-trial-participants-2013-Jan-18.pdf>. Consultado el 17 de junio de 2013.
56. AllTrials campaign. Disponible en <http://www.alltrials.net/>. Consultado el 6 marzo de 2013.
57. Groves T, Godlee F. The European Medicines Agency's plan for sharing data from clinical trials. *BMJ.* 2013; 346: f2961.
58. Jaques H. Publish all trials results within a year or face disciplinary action, BMA says. *BMJ.* 2013; 346: f4182.
59. Rathi V, Dzara K, Gross CP, et al. Sharing of clinical trial data among trialists: a cross sectional survey. *BMJ.* 2012; 345: e7570.
60. Doshi P, Dickersin K, Healy D, Vedula SS, Jefferson T. Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings. *BMJ.* 2013; 346: f2865.
61. Loder E, Godlee F, Barbour V, Winkler M. Restoring the integrity of the clinical trial evidence base. *BMJ.* 2013; 346: f3601.
62. Rodgers MA, Brown JVE, Heirs MK et al. Reporting of industry funded

- study outcome data: comparison of confidential and published data on the safety and effectiveness of rhBMP-2 for spinal fusion. *BMJ*. 2013; 346: f3981.
63. Cohen D. Medtronic submits full data on spinal protein to independent scrutiny. *BMJ*. 2011; 343:d5484.
 64. Simmonds MC, Brown JVE, Heirs MK, et al. Safety and effectiveness of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for spinal infusion. A meta-analysis of individual participant data. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 877-89.
 65. Fu R, Selph S, McDonagh M, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spinal infusion. *Ann Intern Med*. 2013;.158: 890-902.
 66. Laine C, Guallar E, Mulrow C et al. Closing in on the truth about recombinant human bone morphogenetic protein-2: evidence synthesis, data sharing, peer review and reproducible research. *Ann Intern Med* 2013; 158: 916-8.
 67. Dal-Ré R. Worldwide clinical interventional studies on leading causes of death: a descriptive analysis. *Ann Epidemiol*. 2011; 21: 727-31.
 68. Mathieu S, Chan A-W, Ravaud P. Use of Trial Register Information during the Peer Review Process. *PLoS One*. 2013; 8: e59910.
 69. COPE-Committee on publication ethics. Code of conduct and best practice guidelines for journal editors. Disponible en: <http://publicationethics.org/resources/code-conduct> Consultado el 17 de junio de 2013

Publicación de separatas de artículos científicos
para la industria farmacéutica

¿Llegará la transparencia económica a las revistas médicas?

RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	544
2. Los conflictos de intereses según el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas	544
3. Las separatas de los artículos: una fuente de financiación para las editoriales médicas	545
4. Lo que nos muestra la investigación sobre las separatas de artículos científicos cos	546
5. Revistas médicas e industria farmacéutica: ¿un posible conflicto de intereses? ses?	547
6. Una propuesta de transparencia	551
Referencias	552

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. En la actualidad los directores de las revistas médicas exigen que los autores de los manuscritos declaren cualquier (posible o real) conflicto de intereses que tengan, o puedan tener, con terceros que se puedan beneficiar de la publicación del artículo.
2. La manera habitual de mitigar los efectos de los conflictos de intereses es declararlos públicamente.
3. Estudios recientes han demostrado que la publicación de separatas de artículos —la mayoría para la industria farmacéutica—, produce un tipo de beneficio más allá del meramente económico para la editorial: el aumento del prestigio de la revista a través del aumento del factor de impacto de la misma.
4. Para que todos los agentes implicados en la publicación de artículos científicos estén sujetos a las mismas exigencias de transparencia, sería aconsejable que las revistas médicas publiquen los datos de facturación de las separatas (en número y beneficio económico) por cliente y año.

1. INTRODUCCIÓN

Desde 2005, las comunidades científica y reguladora se han otorgado una serie de mecanismos que pretenden impedir la publicación selectiva de los resultados de la investigación clínica. Así, el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE)¹ exige que los investigadores registren, en un registro público y de acceso gratuito, todo ensayo clínico antes de, o en el momento de, incluir al primer participante. Este es un requerimiento que exigen también la Organización Mundial de la Salud,^{2,3} y las agencias de regulación europea (EMA)^{4,5} y norteamericana (FDA).⁶ Así mismo, se exige que los investigadores publiquen, o pongan a disposición pública, los resultados de todos los ensayos clínicos.⁴⁻⁶ Desde 2008, la Declaración de Helsinki⁷ también requiere de los investigadores clínicos el registro previo y la publicación de los resultados de los ensayos clínicos, sin que importe el tipo de intervención: téngase en cuenta la enorme cantidad de ensayos que se realizan con intervenciones de, por ejemplo, conducta, regímenes dietéticos, radioterapia o cirugía.⁸ Lo que es un hecho indudable es que en la actualidad, y desde todos los estamentos involucrados en la investigación, se publican constantemente documentos en favor de una mayor transparencia; estos van desde comunicados generales sobre la investigación biomédica,⁹ hasta los que se ocupan de aspectos muy específicos para ciertos tipos de estudios.¹⁰

2. LOS CONFLICTOS DE INTERESES SEGÚN EL COMITÉ INTERNACIONAL DE DIRECTORES DE REVISTAS MÉDICAS

El ICMJE ha representado un papel primordial en la búsqueda de mecanismos que aseguren la transparencia de las actividades de, y de las relaciones entre, los agentes implicados en la investigación clínica. En su portal de Internet, el ICMJE pone a disposición de autores y directores de revistas médicas, numerosos documentos y recomendaciones.¹¹ Uno se refiere a «las consideraciones éticas»; entre estas, se encuentra el capítulo dedicado a los «conflictos de intereses» (tabla 1). La lectura de este capítulo revela la existencia de un conflicto de intereses ante cualquier relación (financiera o de otro tipo) que sesgue los actos de una persona (involucrada en la autoría o publicación de un artículo). El ICMJE pone a disposición de las revistas que quieran usarlo, un formulario para que los autores del manuscrito declaren los posibles conflictos de intereses.¹¹ En el formulario se le pregunta al autor sobre los posibles conflictos de intereses (propios o de su institución) tanto para el trabajo cuyo manuscrito se somete a revisión, como para actividades que no tengan que ver con ese trabajo. La última pregunta del formulario reza así: «¿Hay algunas otras relaciones o actividades que los lectores pudieran percibir que hayan influido, o que puedan parecer que potencialmente hayan influido, en lo que Vd. ha escrito en el manuscrito que ha enviado a revisión?» (la cursiva es mía). Es decir, el ICMJE requiere que el autor informe al director de la revista (y, si el artículo se publica, a todos los lectores) de cualquier

circunstancia que pudiera entenderse por (o parecer a) terceros como un posible conflicto de intereses.¹¹

3. LAS SEPARATAS DE LOS ARTÍCULOS: UNA FUENTE DE FINANCIACIÓN PARA LAS EDITORIALES MÉDICAS

Las revistas médicas tienen varias fuentes de financiación como son los anuncios, las suscripciones y la venta de separatas. Hay revistas que tienen el soporte financiero de una sociedad médica

o científica. Muchas revistas, sobre todo de especialidad, publican suplementos de congresos o simposios. Las empresas farmacéuticas son las que con mayor frecuencia financian los suplementos de revistas y la publicación de separatas de artículos que tienen que ver (directa o indirectamente) con medicamentos comercializados por aquellas.

El que la propia industria farmacéutica se haya otorgado un, cada vez más exigente, código de control de la actividad promocional,¹² ha hecho que la

Tabla 1. Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Conflictos de intereses. (Algunos aspectos relevantes para el tema de este capítulo)¹¹

- La confianza de la opinión pública en el proceso de revisión por expertos (*peer review*) y en la credibilidad de los artículos publicados depende, en parte, del éxito en el manejo de los conflictos de intereses durante los procesos de redacción y revisión por expertos y en la toma de decisiones editoriales.
- Existe un conflicto de intereses cuando un autor (o la institución del autor), un revisor o un director de revista tienen relaciones financieras o personales que de forma inadecuada influyen (sesgan) sus acciones (relaciones tales como las conocidas como compromisos duales, y competencia de intereses o de lealtades). Estas relaciones varían desde ser despreciables a tener un gran potencial de influir en el juicio. No todas las relaciones representan un verdadero conflicto de intereses.
- Puede potencialmente existir un conflicto de intereses sin que la persona crea que la relación afecta a su juicio científico.
- Las relaciones financieras (tales como el empleo, la consultoría, la posesión de acciones, los honorarios y el pago por testimonio de experto) son los conflictos de intereses más fácilmente identificables, y los que con mayor probabilidad pueden socavar la credibilidad de la revista, de los autores y de la propia ciencia. Sin embargo, los conflictos pueden aparecer por otras razones tales como las relaciones personales, la competencia académica y la pasión intelectual.
- Todos los participantes en el proceso de revisión por expertos deben declarar todas las relaciones que pudieran ser consideradas como potenciales conflictos de intereses
- Los directores de las revistas pueden utilizar la información declarada sobre conflictos de intereses e intereses financieros de los autores para tomar decisiones editoriales. Los directores deben publicar esta información si entienden que es importante para juzgar el manuscrito.

promoción de medicamentos a través de la entrega de artículos (bien sueltos, es decir, separatas, bien agrupados en suplementos de revistas) no deje de aumentar. Se sabe que los artículos de los suplementos tienen menor calidad que los publicados en los números regulares de las revistas.^{13,14} Por eso las compañías farmacéuticas están utilizando, de manera creciente, separatas de ensayos clínicos publicados como artículos originales en los números regulares de las revistas médicas, para promocionar el uso de sus medicamentos. La ecuación es clara: en general, el profesional sanitario receptor de la separata considerará que «a mayor prestigio de la revista, mayor relevancia del artículo, mayor impacto de los hallazgos que este describa». A partir de aquí se entiende cómo las compañías promotoras de investigación clínica pretenden siempre publicar los ensayos clínicos más importantes (v.gr., los de fase III, confirmatorios de eficacia) en las revistas de más impacto.

4. LO QUE NOS MUESTRA LA INVESTIGACIÓN SOBRE LAS SEPARATAS DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Poco se ha estudiado sobre la influencia que el uso de las separatas conlleva para quien las solicita y financia (la compañía farmacéutica) y del beneficio que produce para quien las edita (la revista y la editorial médica). Parece claro que si a la industria farmacéutica le interesa entregar separatas a los profesionales sanitarios, es porque entiende que le es útil en la promoción de sus medicamentos. Con respecto al segundo aspecto, hay que distinguir dos perspectivas: la del director

de la revista y la de la empresa editora de la misma.

El factor por el que muchos investigadores y financiadores de ensayos clínicos deciden cuáles son las revistas de más prestigio es el factor de impacto que otorga el *Journal Citation Report*.¹⁵ A mayor factor de impacto, más atractiva es una revista para todos los agentes implicados en la investigación biomédica. El factor de impacto está relacionado con el número de veces que los artículos publicados en una revista son citados en artículos publicados posteriormente. A mayor número de lectores de un artículo, (posible) mayor número de veces que este sea citado. Si se evidenciase una relación entre el número de separatas editadas para un artículo y el número de citas logradas, el beneficio obtenido por la revista (aumento del prestigio) y la editorial (beneficio económico) resultaría completo. La revista obtendría un incremento en el factor de impacto, por lo que sería más atractiva para los investigadores y promotores en el futuro: en consecuencia, estos enviarían para su publicación más manuscritos de los estudios de su interés. La editorial, por su parte, acabaría por tener un creciente número de solicitudes de separatas de los estudios publicados en la revista. Todo esto se ha puesto recientemente de manifiesto.

Si bien desde hace años se sabe que los artículos que habían publicado un mayor número de separatas son citados más frecuentemente que otros artículos,¹⁶ no fue hasta estos últimos años cuando este hecho se pudo situar en su verdadera perspectiva. Así, Lundh *et al.*¹⁷ observaron que la mayoría de los

ensayos clínicos publicados en revistas de factor de impacto alto es promovida total o parcialmente por la industria farmacéutica, que estos fueron más frecuentemente citados que los ensayos clínicos que no fueron financiados por aquella, y que si se excluyen los estudios promovidos total o parcialmente por la industria farmacéutica, el factor de impacto de todas las revistas disminuye (tabla 2). Estos hechos, quizás denotan que los artículos sobre terapias novedosas suelen ser los que tienen mayor difusión (y discusión) y, por ende, mayor número de citas.

Posteriormente, otro trabajo¹⁸ vino a completar el panorama (tabla 2) pues estudió los artículos de los que se habían solicitado un alto número de separatas (frente a artículos control, de los que no se habían solicitado separatas) que contenían información, no solo sobre ensayos clínicos con asignación aleatoria, sino también otro tipo de artículos científicos. Se observó¹⁸ que los ensayos promovidos por la industria farmacéutica tienen muchas más posibilidades de recibir solicitudes de un alto número de separatas que los que no lo son, y que el tipo del trabajo publicado —fuese estudio con asignación aleatoria u otro tipo de artículo— no influía significativamente en que el pedido fuese de un alto número de separatas. Los ingresos por separata y artículo permiten conocer, por primera vez, las significativas diferencias entre una de las revistas de más prestigio (*The Lancet*) y el resto: los ingresos (medianos por separata y artículo) de *The Lancet* son 23 veces los de *BMJ* y casi 72 veces los de *Gut*.

Se estima que el coste de producción por página al editar 100.000 copias de un artículo es unas 13 veces menor (excluyendo IVA y costes de envío) que el precio facturado por la editorial.¹⁹ Otro cálculo señala que el margen de beneficio de las separatas es del 80%.²⁰ Ambas estimaciones indican que las editoriales obtienen pingües beneficios de la venta de separatas a la industria farmacéutica. El volumen de ingresos puede llegar a ser considerable para las revistas que publican un mayor número de ensayos clínicos promovidos por las firmas comerciales. Este es el caso de *The New England Journal of Medicine* y de *The Lancet* que son las que, además, mantienen desde hace años el factor de impacto más alto.

5. REVISTAS MÉDICAS E INDUSTRIA FARMACÉUTICA: ¿UN POSIBLE CONFLICTO DE INTERESES?

Teniendo en cuenta los hallazgos comentados, está claro que las separatas suponen una fuente de ingresos importante para ciertas editoriales médicas y una fuente de prestigio (aumento de factor de impacto) para las revistas. Factor de impacto y venta de separatas son dos hechos que se retroalimentan mutuamente. Es llamativo constatar la negativa a proveer información sobre número de separatas (y otros datos) dada por las revistas americanas de mayor prestigio, en dos ocasiones y a dos grupos de investigadores diferentes.^{17,18} También lo es comprobar que esas revistas pertenecen a asociaciones médicas profesionales. No se conocen las razones de este hecho, aunque se ha señalado el enorme

Tabla 2. Resultados de los estudios más relevantes relativos a las separatas de artículos publicados en revistas de medicina

	Referencia
<u>Muestra</u> Artículos de ensayos clínicos publicados en <i>The New England Journal of Medicine (NEJM)</i> (n=366), <i>The Lancet</i> (n=315), <i>JAMA</i> (n=189), <i>Annals of Internal Medicine</i> (n=129), <i>BMJ</i> (n=207) y <i>Archives of Internal Medicine</i> (n=147), en 1996-97 y 2005-06 <u>Hallazgos</u> a) La mayoría de los ensayos clínicos que publican estas revistas es promovida total o parcialmente por la industria farmacéutica. b) En 2005-06, la revista que publicó más ensayos clínicos promovidos total o parcialmente por la industria fue <i>NEJM</i> (80% del total) y la que menos <i>BMJ</i> (29%); las otras cinco se sitúan alrededor del 55%. c) Entre 1996-97 y 2005-06 todas las revistas aumentaron su factor de impacto. d) Los ensayos clínicos promovidos total o parcialmente por las compañías farmacéuticas fueron más frecuentemente citados que los que no fueron promovidos por aquellas. e) Si se excluyen los ensayos clínicos promovidos total o parcialmente por las firmas comerciales, el factor de impacto de todas las revistas disminuye; los que más disminuyen son los de <i>NEJM</i> y de <i>The Lancet</i>, y el que menos el de <i>BMJ</i>, que en 2005-06 hubiesen perdido 15, 6 y 1 punto, respectivamente. f) Los directores de <i>NEJM</i> y de <i>Annals of Internal Medicine</i> no facilitaron datos sobre separatas, anuncios y suplementos; los directores de revistas británicas, declararon que, en 2005-06, editaron entre 11,5 millones (<i>Lancet</i>) y 970.000 (<i>BMJ</i>) separatas. g) La publicación de separatas supuso entre el 41% (<i>The Lancet</i>) y el 3% (<i>BMJ</i>) de sus ingresos, mientras que la American Medical Association declaró que las separatas suponían el 12% de los ingresos de <i>JAMA</i> y de <i>Archives of Internal Medicine</i>.	Lundh <i>et al.</i>, 2010¹⁷

	Referencia
<u>Muestra</u> Artículos publicados en el grupo editorial Lancet (<i>The Lancet</i>, N=176; <i>The Lancet Neurology</i>, N=50; <i>The Lancet Oncology</i>, N=52) y BMJ (<i>BMJ</i>, N=144; <i>Gut</i>, N=92; <i>Heart</i>, N=70; <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i>, N=92) en 2002-2009. Se utilizaron los 20 y 10 artículos con mayor número de pedidos de separatas por año para <i>The Lancet</i> y <i>BMJ</i>, y el resto de revistas, respectivamente. <u>Hallazgos</u> a) El número mediano de separatas por artículo varió entre un mínimo de 200 (<i>The Lancet Neurology</i>) y un máximo de 835.000 (<i>The Lancet</i>). b) Del 62,5% de los artículos de <i>The Lancet</i> se recibieron pedidos de más de 100.000 separatas; el 89% de ellos procedían de trabajos total o parcialmente financiados por la industria farmacéutica. Para <i>BMJ</i> estas cifras fueron el 14% y el 50%, respectivamente. c) Menos del 6,5% de los artículos publicados en las cinco revistas de especialidad recibieron solicitud de separatas. Todos ellos procedían de estudios total o parcialmente promovidos por compañías comerciales. d) Los artículos promovidos por la industria tienen muchas más posibilidades (OR=8,64) de recibir solicitudes de un alto número de separatas que los que no lo son. e) Los ingresos máximos por separatas y artículo son de cerca de 1,5 millones de € (<i>The Lancet</i>) y de cerca de 350.000 € (<i>Heart</i>), mientras que los mínimos entre los máximos fueron de 87.000 € (<i>The Lancet Neurology</i>) y 105.000 € (<i>The Lancet Oncology</i>). f) La mediana de los ingresos por separata y artículo se situó entre un máximo de cerca de 290.000 € (<i>Lancet</i>) y un mínimo de 4.000 € (<i>Gut</i>), mientras que el mediano fue de 125.000 € (<i>BMJ</i>).	Handel <i>et al.</i>, 2012¹⁸

n: número de ensayos clínicos de cada revista considerados en el trabajo
N: número de artículos de cada revista considerados para el estudio por haberse solicitado un elevado número de separatas (50%) y como controles (50%)
NEJM: *The New England Journal of Medicine*
OR: *Odds ratio*

beneficio que las editoriales obtienen al vender separatas de los ensayos clínicos que promueve la industria.²⁰ En todo caso, y sea cual fuere la razón, no deja de ser sorprendente que los directores de las revistas que se niegan a ser transparentes (los de *The New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine*) son miembros clave del ICMJE, Comité que ha abanderado la transparencia en todos los aspectos de la investigación clínica en los que puede influir... excepto, por lo visto, en uno que solo les atañe a ellos mismos: dar a conocer qué cifra de negocio y beneficios obtienen de la publicación de la separatas para las compañías comerciales.

Así las cosas, el quid de la cuestión radica en saber si la revista puede o no tener un conflicto de intereses cuando publica los resultados de un ensayo promovido por la industria farmacéutica. La manera más habitual de mitigar los efectos del sesgo que puede producir un conflicto de intereses (potencial o real) es declararlo abiertamente. De hecho, los directores de las revistas del ICMJE manifestaron que la información que los autores ofrecen sobre sus posibles conflictos de intereses, «ayuda al lector a entender las relaciones entre los autores y las diferentes entidades comerciales que pudieran tener un interés en la información comunicada en el artículo publicado».²¹ Pero para el propio ICMJE no es importante que exista tal conflicto, sino que —si se aplica el texto del formulario dirigido a los autores de un manuscrito—¹¹ «pueda parecer que potencialmente haya influido» (y añadido) en la decisión de publicar el manuscrito del estudio financiado por una empresa

farmacéutica. Creo que los directores de revistas médicas no tienen en cuenta quién ha promovido un ensayo clínico a la hora de decidir si aceptan para publicar los resultados del mismo. De hecho, el director de la revista no suele tener la responsabilidad de los aspectos comerciales de la revista. Por otra parte, hay quien opina²² que a los directores de las revistas se les involucra cada vez con más frecuencia en la viabilidad financiera de la revista que dirigen. Circunstancia esta similar a la que tienen los directores médicos de los hospitales, cada vez más involucrados en los aspectos financieros de las instituciones en las que trabajan. En todo caso, no hay que olvidar que la experiencia reciente de cada revista mostrará a su director las probabilidades de que la publicación de un determinado artículo pueda acompañarse o no de un pedido de separatas más o menos importante.

Para completar el panorama, hay que poner en contexto los beneficios generados por las separatas para las editoriales médicas. Elsevier, editora de *The Lancet* (2.^a revista en factor de impacto en medicina general), es la mayor empresa de su sector. Edita 2.709 revistas, y tuvo unos ingresos en Ciencia, Tecnología y Ciencias de la Salud en 2012 de más de 2.269 millones de euros, y unos beneficios (antes de intereses e impuestos) de 858 millones de euros, es decir, el 38% de su facturación.²³ Estos datos indican que publicar libros y revistas (y servicios y productos relacionados) es un negocio muy rentable. Pero también, que no parece que Elsevier deba preocuparse mucho por el número de pedidos de separatas que *The Lancet* recibe cada año.

6. UNA PROPUESTA DE TRANSPARENCIA

La publicación de separatas para la industria farmacéutica es un notable negocio para las editoriales que publican artículos promovidos por aquella. Ya que el ICMJE entiende que los autores y miembros de las direcciones de las revistas, deben ser exquisitamente transparentes declarando públicamente los posibles conflictos de intereses que puedan tener con terceros, no se comprende que las revistas no lo sean con sus lectores. Se podrá entender que las revistas tengan o no un conflicto de intereses cuando publican un artículo que pueda ser objeto de un pedido de separatas por una firma comercial pero, siguiendo la manera de pensar que el ICMJE aplica a los autores, esto es irrelevante. El hecho de que un tercero pueda llegar a entender que ese conflicto *pudiera parecer que pueda llegar a existir*, es razón suficiente para declararlo abiertamente si, como parece razonable, se usa la misma vara de medir que el ICJME exige a los autores de los manuscritos.

Se ha sugerido que las revistas médicas deben informar sobre las separatas vendidas, de forma que los lectores puedan evaluar el impacto que tienen en los ingresos de aquellas.¹⁷⁻¹⁹ Se podría facili-

tar la información en la misma publicación del artículo (si el pedido llega antes de la publicación del mismo), o al final de cada año. **La información debería incluir** no solo el número de separatas solicitadas por artículo, sino también el coste de producción y el beneficio neto para la editorial. También sería de interés que las revistas publicasen un resumen anual de los datos por empresa o institución, de forma que los lectores conociesen las relaciones comerciales que, a través de las separatas (y también de los suplementos), tienen las editoriales médicas con sus clientes. Los lectores deben conocer, como ya conocen de los autores de los artículos, los potenciales conflictos de intereses de las revistas que leen.

Por todo lo anteriormente expuesto, y para que todos los agentes implicados en la publicación de artículos científicos estén sujetos a las mismas exigencias de transparencia, parece razonable esperar que las revistas médicas publiquen anualmente los datos de facturación de separatas por cliente. No hay signos, sin embargo, de que esto se vaya a producir en el próximo futuro.

REFERENCIAS

1. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. **Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors.** *Ann Intern Med.* 2004; 141: 477-8.
2. Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, Evans T, Pang T. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet.* 2006; 367: 1631-3.
3. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponible en: <http://www.who.int/ictip/en/>. Consultado el 5 de mayo de 2012.
4. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004. European Commission, ed. Official Journal of the European Union, 2008. (2008/C 168/02). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2008_07/c_16820080703en00030004_en.pdf. Consultado el 5 de mayo de 2012.
5. Guidance on the information concerning paediatric clinical trials to be entered into the EU Database on Clinical Trials (EudraCT) and on the information to be made public by the European Medicines Agency (EMA), in accordance with Article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006. European Commission, ed. Official Journal of the European Union, 2009. (2009/C 28/01). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_c28_01/2009_c28_01_en.pdf. Consultado el 5 de mayo de 2012.
6. Food and Drug Administration. FDA amendments act (FDAAA) of 2007: public law No.110-85. 110th Congress. Sept 27, 2007. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf>. Consultado el 5 de mayo de 2012.
7. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consultado el 7 de junio de 2013.
8. Dal-Ré R. Worldwide clinical interventional studies on leading causes of death: a descriptive analysis. *Ann Epidemiol.* 2011; 21: 727-31.
9. Boulton G, Rawlins M, Vallance P, Walport M. Science as public enterprise: the case for open data. *Lancet.* 2011; 377: 1633-5.
10. Dal-Ré R, Moher D, Gluud C, Treweek S, Demotes-Mainard J, Carné X. Disclosure of investigators' recruitment performance in multi-center clinical trials: a further step for research transparency. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001149.
11. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publications. Disponible en: <http://www.icmje.org>. Consultado el 5 de mayo de 2012.
12. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA

- Code on the promotion of prescription-only medicines to, and interactions with, healthcare professionals. Junio 2008. Modificado, junio 2011. Disponible en: http://www.efpia.eu:8081/sites/www.efpia.eu/files/EFPIA%20Code_Promotion_HCP_-_11.06.14_FINAL_EDITING_07-08-11-mcp-20110630-002-EN-v1_1.pdf. Consultado el 5 de mayo de 2012.
13. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA*. 1994; 272: 108-13.
 14. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 485-9.
 15. Thompson Reuters. Journal Citations Report. Disponible en: http://thomsonreuters.com/products_services/science/science_products/a-z/journal_citation_reports/. Consultado el 5 de mayo de 2012.
 16. Hopewell S, Clarke M. How important is the size of a reprint order? *Int J Technol Assess Health Care*. 2003; 19: 711-4.
 17. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000354.
 18. Handel AE, Patel SV, Pakpoor J, Ebers GC, Goldacre B, Ramagopalan SV. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study. *BMJ*. 2012; 344: e4212
 19. Jefferson T. Should journals sell reprints? No. *BMJ*. 2011; 343: d6448
 20. Smith R. Time to open up the finances of medical journals. *BMJ*. 2012; 345: e4968
 21. Drazen JM, Van Der Weyden MB, Sahni P, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *CMAJ*. 2009; 181: 565
 22. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2005; 2: e138.
 23. Reed Elsevier Plc. Annual report and financial statements, 2012. Disponible en: http://reporting.reedelsevier.com/media/174016/reed_elsevier_ar_2012.pdf. Consultado el 5 de mayo de 2012.

Los conflictos de intereses en el desarrollo
de las guías de práctica clínica

¿Es posible asegurar la fiabilidad de las recomendaciones?

RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	558
2. Los fundamentos de los conflictos de intereses en la redacción de las guías de práctica clínica	558
2.1. ¿Es frecuente la existencia de conflictos de intereses en el desarrollo de las guías de práctica clínica? Lo que muestran los datos empíricos	
3. Conflictos de intereses y el diagnóstico de las enfermedades mentales	564
4. Recomendaciones para redactar una guía de práctica clínica	567
4.1. La Organización Mundial de la Salud	567
4.2. El Instituto de Medicina de los EEUU	568
5. Epílogo	570
Referencias	573

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los médicos deben tomar sus decisiones clínicas a partir de los resultados de los ensayos clínicos, que proveen la información más estricta sobre la seguridad y eficacia de las intervenciones.
2. Debido a la enorme cantidad de ensayos clínicos que se publica diariamente, se hace necesario la redacción de guías de práctica clínica que informen sobre la calidad de la literatura científica relevante para el tema, y ofrezcan una evaluación de los beneficios y riesgos de cada intervención disponible. Se han publicado más de 3.700 guías de práctica clínica en 39 países.
3. Los estudios empíricos realizados en Europa y, sobre todo, Norteamérica, muestran que más de la mitad de los miembros de los grupos de trabajo que redactan guías de práctica clínica tienen conflictos de intereses con las compañías cuyos productos son objeto de evaluación.
4. El *Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales* editado por la Asociación Psiquiátrica Americana, ha sido objeto de muchas críticas por el elevado porcentaje de expertos involucrados en su redacción que declaran tener relaciones con la industria farmacéutica. Esto es especialmente preocupante por cuanto en las últimas décadas se ha observado una tendencia a la descripción de trastornos psiquiátricos que hasta ese momento se asumían como parte de la vida cotidiana de las personas, y a su tratamiento con medicamentos.
5. La Organización Mundial de la Salud y el Instituto de Medicina de los EEUU entienden que se deben cumplir ciertos requisitos en el desarrollo de una guía de práctica clínica para asegurar su fiabilidad. Como no siempre se podrá contar con expertos que no presenten conflictos de intereses, plantean que estos se declaren abiertamente y que se limite el número de expertos que los presentan de forma que nunca constituyan la mayoría.

1. INTRODUCCIÓN

Como es sabido, el ensayo clínico es el tipo de estudio más adecuado para poder conocer los efectos de una intervención. El ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria, en el que se comparan los efectos de la intervención experimental en un grupo de participantes con los que se obtienen en otro grupo que han sido tratados con la intervención estándar o con placebo o, incluso, que no han recibido terapia alguna, es considerado como el diseño más estricto. Los médicos, por tanto, deben tener en cuenta los resultados de los ensayos clínicos controlados si quieren tomar decisiones adecuadas en su práctica clínica. Esto, sin embargo, es una labor casi imposible de realizar, si tenemos en cuenta que cada día se publican unos 75 ensayos clínicos;¹ incluso el número es muy notable si nos limitamos a una especialidad. Estos datos vienen a corroborar la importancia que tienen las guías de práctica clínica para los médicos en el ejercicio de su profesión. Las guías de práctica clínica —cuyo origen se remonta varias décadas atrás— son la base de los protocolos de toma de decisiones y actuación que los médicos deben usar cuando quieren tomar medidas de prevención, diagnóstico o tratamiento. Inicialmente, las guías de práctica clínica se redactaban en base a una revisión de la literatura en la que no se tenían en cuenta herramientas estadísticas que facilitasen alcanzar conclusiones válidas. La aceptación generalizada de la medicina basada en las pruebas supuso el espaldarazo definitivo a una técnica de evaluación —la revisión sis-

temática— que se ha hecho imprescindible en la medicina moderna. En esto, la creación de la Colaboración Cochrane en 1993² ha representado un papel de primera magnitud, al haber realizado más de 5.000 revisiones sistemáticas de todo tipo de intervenciones.

En la actualidad, se acepta que las guías de práctica clínica se deben redactar tras la realización de una revisión sistemática y el meta-análisis de los datos disponibles de los ensayos clínicos. Las guías de práctica clínica deben ofrecer al usuario una estimación de la calidad de la literatura científica relevante para el tema, y una evaluación de los beneficios y riesgos de cada intervención. Esta información permitirá al profesional sanitario seleccionar la mejor intervención, de acuerdo con las circunstancias y preferencias de cada paciente. La base de datos de la red internacional de guías de práctica clínica incluye más de 3.700 editadas en 39 países.³

2. LOS FUNDAMENTOS DE LOS CONFLICTOS DE INTERESES EN LA REDACCIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías de práctica clínica son redactadas por paneles de expertos, generalmente bajo el auspicio o encargo de sociedades científicas, organizaciones no gubernamentales, o instituciones u organismos públicos (v.gr., agencias de regulación o de evaluación de tecnologías sanitarias). Las guías deben actualizarse de forma periódica para que, teniendo en consideración la información más actualizada, sean realmente útiles.

Se define conflicto de intereses al «conjunto de circunstancias que dan lugar al riesgo de que las acciones o juicio profesionales acerca de un interés principal estén indebidamente influidos por un interés secundario».⁴ En el tema que nos ocupa, el conflicto de intereses puede ocurrir con cierta frecuencia pues no es raro que un experto que sea invitado a participar en el panel para redactar una guía tenga un interés «secundario» que entre en colisión con el interés «principal», llevar a cabo una evaluación equilibrada de los datos disponibles. Por ejemplo, un médico que haya concluido hace poco un ensayo clínico financiado por la compañía propietaria de un medicamento presentará un conflicto entre su interés privado («secundario») —derivado de su participación en ese estudio y la relación con el promotor del mismo— y su obligación profesional, de forma que un tercero pueda cuestionar si las decisiones de aquel en el seno del panel de expertos (interés «principal»), se toman para beneficio personal (v.gr., económico, académico) o, por el contrario, en beneficio público. El mayor peligro, por tanto, deriva de que, por ejemplo, unos expertos que tienen intereses con la compañía propietaria de un medicamento concreto tengan que decidir el papel que ese fármaco deber representar en el tratamiento de un cuadro patológico determinado, en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles. La relevancia del caso descrito es enorme por cuanto, una vez publicada la guía de práctica clínica, los médicos prescribirán un régimen terapéutico u otro en función de lo que esta recomiende. Las guías deben facili-

tar la estandarización de la práctica clínica para, en última instancia, proteger a los pacientes.⁵ Prevenir la aparición de sesgos en la redacción de las guías de práctica clínica debe ser un fin en sí mismo. Es por esto que organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁶ o nacionales como el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica y de la Salud de Reino Unido,⁷ y asociaciones profesionales como la Asociación Americana de Médicos⁸ o de especialidad como la Asociación Americana del Corazón,⁹ tienen publicadas políticas sobre el manejo de conflictos de intereses financieros e intelectuales.

2.1. ¿Es frecuente la existencia de conflictos de intereses en el desarrollo de las guías de práctica clínica? Lo que muestran los datos empíricos

Hasta 2002 no se publicó trabajo alguno que informase de los conflictos de intereses que se producen entre los miembros de paneles que redactan guías de práctica clínica. En ese año, Choudhry *et al.*¹⁰ publicaron los resultados de una encuesta que pretendía conocer la naturaleza y extensión de las relaciones que los miembros de los paneles tenían con la industria farmacéutica. Para ello, enviaron una encuesta a 192 autores de la redacción de 44 guías aprobadas por sociedades científicas de Norteamérica y Europa, de los que contestaron 100 (52%) que habían intervenido en 37 guías de práctica clínica. Las guías se referían a 10 patologías comunes en población adulta. Entre ellas, se incluyeron ocho guías de práctica clíni-

ca de neumonía y seis de hipertensión, asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad coronaria, pero solo una de depresión y dos de artrosis. Los resultados se muestran en la tabla 1. Llama la atención el alto porcentaje de autores que tenían algún tipo de relación con la industria (casi 9 de cada 10), que cerca del 60% habían recibido ayuda para llevar a cabo proyectos de investigación, y que casi el 40% fuesen empleados o consultores de una media de casi seis empresas.¹⁰ Más importante, si cabe, es la información relativa a la relación de cada autor con las compañías cuyos fármacos se evaluaban en la guía de práctica clínica, y la percepción que esto produce en los propios expertos implicados (tabla 2). Es llamativo observar que el 59% de los autores habían tenido relaciones con las compañías propietarias de los medicamentos que se estaban evaluando, y que había

más expertos que pensaban que este hecho afectaba más a sus compañeros de panel que a sí mismos.¹⁰

El 45% de los autores relataron que había tenido lugar una discusión sobre los posibles conflictos de intereses antes del inicio de la redacción de la guía.¹⁰ Sin embargo, en solo una guía de práctica clínica se informaba que los autores tenían relación con la industria farmacéutica, y en otra que ningún autor presentaba tales conflictos. En el resto (42 de 44) no se informaba sobre la existencia o no de los conflictos de intereses de sus autores con las compañías cuyos productos se evaluaban. Respecto al proceso de desarrollo de la guía de práctica clínica, en nueve y siete casos, respectivamente, se informaba sobre haber recibido o no financiación de la industria, mientras dos de ellas recibieron financiación pública y privada. A pesar de que este trabajo incluyó a un reducido número de autores

Tabla 1. Tipo de relaciones con la industria farmacéutica y número de compañías con las que los autores de las guías de práctica clínica tenían relación¹⁰

Tipo de relación	Porcentaje de autores (IC 95%). (N=100)	Número medio de compañías (intervalo). (N=87)
Cualquier relación	87 (80-94)	10,5 (1-37)
Honorarios/viajes	53 (43-63)	5,4 (1-16)
Conferencias	64 (54-74)	7,3 (1-20)
Soporte de programas educativos	51 (41-61)	4,7 (1-36)
Soporte de investigación	58 (48-68)	6,7 (1-26)
Empleado/consultor	28 (28-48)	5,7 (1-21)
Accionista	6 (1-11)	1,8 (1-4)

IC 95%: Intervalo de confianza 95%

Tabla 2. Naturaleza de la relación con las compañías farmacéuticas y percepción de los autores de las guías de práctica clínica¹⁰

	Número de autores, % (IC 95%)
1. Tenía relación con las firmas cuyos fármacos se consideraron en la guía de práctica clínica	47/80, 59% (48-70)
1.1. La relación se produjo antes del proceso de redacción de la guía de práctica clínica	45/47, 96% (92-100)
1.2. La relación se produjo después del proceso de redacción de la guía de práctica clínica	25/47, 53% (39-67)
2. Cree que la relación influyó en las recomendaciones personales que realizó	5/68, 7% (1-9)*
3. Cree que la relación influyó en las recomendaciones personales que realizaron sus compañeros de panel	3/67, 19% (8-30)**

*Solo contestaron esta pregunta 68 de los 80

**Solo contestaron esta pregunta 67 de los 80

IC 95%: Intervalo de confianza 95%

de guías, tuvo una gran repercusión ya que evidenciaba no solo la estrecha relación de la industria con esos expertos, sino también que era una práctica que no se declaraba abiertamente, de forma que los usuarios —recuérdese médicos clínicos que necesitan prescribir la intervención más adecuada para sus pacientes— no sabían de la existencia de estos conflictos de intereses.

Neuman *et al.*¹¹ realizaron un estudio similar al anterior, pero limitado a 14 guías de práctica clínica sobre cribado y tratamiento de la diabetes (7 guías) e hiperlipidemias (otras 7), publicadas en EEUU (n=11) o Canadá (n=3). Estas guías habían sido publicadas entre 2002 y 2010, promovidas por seis organismos públicos, cuatro sociedades médicas, dos asociaciones profesionales y

dos organizaciones sin ánimo de lucro. En este estudio, se entendía que había conflicto de intereses financiero si un experto había recibido una compensación del fabricante de un medicamento evaluado en la guía. La compensación podría ser a través de becas (incluidas las de investigación), honorarios por dar conferencias, tenencia de acciones, o si el experto tenía una relación de consultor, asesor o empleado con la firma comercial cuyo fármaco era objeto de evaluación. Neuman *et al.*¹¹ plantearon una estrategia de búsqueda de los posibles conflictos de intereses no declarados en las guías de práctica clínica. Según esta estrategia, el conflicto de intereses podía ser declarado, no declarado pero descubierto por la búsqueda, o, si la guía no proporcionaba a los panelis-

tas la oportunidad de declararlo, puesto de manifiesto mediante la estrategia de búsqueda.

Los 14 paneles totalizaron 288 expertos; 23 participaron en dos guías de práctica clínica. Nueve guías informaron de los conflictos de intereses de los panelistas, pero cinco no dieron la oportunidad a estos de declararlos —a resaltar que de estas, cuatro eran guías promovidas por organismos públicos—. De los 288 panelistas, 138 (48%) declararon sus conflictos de intereses, y a 12 más se les descubrió con la estrategia de búsqueda: en total, 150 (52%) de los expertos tenían tales conflictos. De los 148 que declararon los conflictos, solo siete (10%) habían recibido exclusivamente becas para investigación; el 93% restante habían recibido honorarios por dar conferencias, tenían acciones y/o una relación de consultor, asesor o empleado con empresas con intereses en la guía. De las 14 guías de práctica clínica,

12 identificaban al presidente del panel; de las siete que informaron de conflictos de intereses, seis de los presidentes los presentaban, lo que resulta un porcentaje muy alto. En las tablas 3 y 4 se muestran las características más importantes de las 14 guías de práctica clínica y de las que informaron sobre los conflictos de intereses. En este análisis, el que la guía la promoviese una institución que no fuera un organismo público favoreció de forma significativa la presencia de expertos con conflictos de intereses (tabla 3). Este hallazgo se mantiene cuando se estudian solo las guías de práctica clínica que informan de estas circunstancias (tabla 4), si bien hay que tener en cuenta que en cuatro promovidas por organismos públicos no los declararon.

Mendelson *et al.*¹² realizaron un estudio examinando la información sobre conflictos de intereses contenida en las 17 guías de práctica clínica editadas conjuntamente por el Colegio Americano

Tabla 3. Características de las 14 guías de práctica clínica¹¹

Característica	N.º de guías de práctica clínica	N.º de miembros del panel de expertos	N.º (%) con conflicto de intereses	Valor P
Diabetes	7	189	106 (56)	NS
Hiperlipidemia	7	99	44 (44)	
Promotor público	6	92	15 (16)	<0,001
Otro tipo de promotor*	8	196	135 (69)	
EEUU	4	53	31 (58)	<0,001
Canadá	2	116	96 (83)	

Tabla 4. Características de las guías de práctica clínica que informan los conflictos de intereses de los expertos que las redactaron¹¹

Característica	N.º de guías de práctica clínica	N.º de miembros del panel de expertos	N.º (%) con conflicto de intereses	Valor P
Diabetes	5	150	105 (72)	NS
Hiperlipidemia	4	61	40 (66)	
Promotor público	2	24	11(46)	0,01
Otro tipo de promotor*	7	187	134 (72)	
EEUU	3	44	30 (68)	0,04
Canadá	2	116	96 (83)	

* Incluyen sociedades médicas, asociaciones profesionales y organizaciones sin ánimo de lucro.

NS: no estadísticamente significativo

de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón entre 2003 y 2008. Estas guías informan de los conflictos de intereses, y de las compañías e instituciones relacionadas con los autores y revisores. En este trabajo, los conflictos se clasifican en cuatro categorías: receptor de una beca para investigación, receptor de honorarios, poseedor de acciones, o consultor o miembro de un comité asesor. Así mismo, debe informarse si la cantidad percibida es significativa, es decir, superior a 10.000\$. De los 498 expertos, el 56% comunicaron la existencia de tales conflictos. Los dos tipos más usuales fueron la consultoría y las becas para investigación. La presencia de conflictos de intereses entre los expertos de las 17 guías de práctica clínica varió entre un 13% y un

87%. Solo 105 (de 498, un 21%) panelistas participaron en dos o más guías; entre estos fue estadísticamente más frecuente encontrar conflictos de intereses.¹² Hubo 510 compañías diferentes —de medicamentos y de tecnología sanitaria— mencionadas por los expertos involucrados en las 17 guías de práctica clínica, pero solo 18 organizaciones no comerciales.

Los resultados globales (porcentaje de panelistas con conflictos de intereses) de los tres estudios comentados son similares, a pesar de que en el tiempo transcurrido desde la publicación del primero se ha intensificado el requerimiento de declarar los conflictos de intereses, no solo entre los expertos que redactan guías de práctica clínica sino también en otros ámbitos, como en la publicación de

los resultados de los ensayos clínicos. Estos estudios demuestran que los intereses de las industrias sanitarias pueden estar influyendo en la generación de las recomendaciones incluidas en las guías de práctica clínica, a través de las relaciones que tienen con los panelistas que llevan a cabo la redacción de aquellas. Sin embargo, este hecho no ha sido todavía comprobado, aunque se pueda pensar que la influencia existe. Recuérdese que hay estudios que, por ejemplo, muestran que las conclusiones de artículos que describen los resultados de los ensayos clínicos son más favorables a la intervención experimental si los estudios son financiados por las firmas interesadas,^{13,14} pero no si hay otro tipo de conflictos de intereses (v.gr., personal, académico).¹³

Cada día se publican 11 revisiones sistemáticas,¹ disponibles para los interesados, entre ellos, los expertos que deben redactar guías de práctica clínica. Un aspecto muy relevante, y poco estudiado, es si los autores de revisiones sistemáticas con meta-análisis, fundamentales para realizar guías de práctica clínica correctas, declaran los conflictos de intereses de los ensayos que utilizan en su estudio. Parecería lógico pensar que el lector de meta-análisis debería conocer esta información, que se suele aportar en los artículos que informan de los resultados de ensayos clínicos. En un meta-análisis que seleccionó una muestra de 29 meta-análisis publicados en 2009 en revistas de alto impacto de medicina general (n=11), de cinco especialidades (n=15) y de la base de datos Cochrane (n=3), se observó que es excepcional informar sobre los conflictos

de intereses de los ensayos clínicos revisados en los meta-análisis.¹⁵

Así, la industria farmacéutica intervino en el 69% de los ensayos que declararon los conflictos de intereses pero, sin embargo, solo dos (de los 29) meta-análisis informaron sobre ello.¹⁵ La trascendencia de estos hallazgos radica no tanto, que también, en que un clínico pueda tomar decisiones después de considerar los resultados de un meta-análisis que omite este tipo de información sino, sobre todo, porque los autores de las guías utilizan los meta-análisis publicados en sus evaluaciones y deben tener en consideración los conflictos de intereses de los ensayos clínicos incluidos en aquellos.

3. CONFLICTOS DE INTERESES Y EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

Las relaciones de las industrias sanitarias con los médicos han sido objeto de muchos artículos y libros en los que, en esencia y, entre otras cosas, se ponen de manifiesto los conflictos de intereses que pueden afectar a muchas de las decisiones que toman clínicos e investigadores.¹⁶⁻¹⁸ Esto acontece en todas las especialidades médicas, pero presenta ciertas características diferenciales en la psiquiatría, especialidad proclive a lo que se ha dado en llamar la «medicalización» de la vida,¹⁹ de, en este caso, aspectos relacionados, sobre todo, con el estado de ánimo, la sexualidad y de cómo se sienten y se observan las personas. Todo ello conduce a muchas personas a ocuparse y solicitar tratamiento para ciertos aspectos de la vida a los que se acaba confun-

diendo con estados patológicos más o menos definidos. En un reciente estudio finlandés, al menos el 20% de los más de 3.200 encuestados (médicos, enfermeras, personas profanas y políticos) entendieron que el síndrome premenstrual, la disfunción sexual, la infertilidad, la adicción al juego o a las drogas, la menopausia y la intolerancia a la lactosa son enfermedades mientras que, al menos, otro 20% no las consideró como tales.²⁰ Esto denota el grado de confusión al que se ha llegado en un país con unas altísimas tasas tanto de escolaridad e instrucción como de acceso a la información. Es de destacar que este estudio mostró que los médicos consideran como enfermedades a ciertos estados vitales con más frecuencia que las personas profanas.²⁰

Lo cierto es que hay ejemplos de que la descripción de una nueva enfermedad o trastorno clínico, viene acompañado del tratamiento farmacológico que aliviará sus síntomas. Esto es posible por el interés de una determinada compañía (que desarrolla el nuevo medicamento) y de un grupo de investigadores clínicos, que acaban por convencer a la comunidad científica (y a las agencias de regulación) de la existencia de la nueva enfermedad o trastorno, de cómo diagnosticarlo y tratarlo. Quizás el ejemplo más conocido —y que saltó a las páginas de los periódicos de información general— fue la disfunción sexual femenina, ejemplo paradigmático para muchos de cómo las relaciones de la industria farmacéutica con los investigadores pueden llegar a crear una nueva patología, que aparece de la mano del desarrollo clínico de los medicamentos que la tratan.²¹

Como bien es sabido, el *Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales* (DSM) es, probablemente, el texto más universalmente aceptado en psiquiatría —al menos en el mundo occidental—. Así mismo, las definiciones del DSM son habitualmente utilizadas en los protocolos de ensayos clínicos de patología psiquiátrica. Bajo la responsabilidad de la Asociación Psiquiátrica Americana, se publica de forma periódica desde 1952. En 2013, tras seis años de trabajo, ha visto la luz la quinta edición, el DSM-5.²² La influencia del DSM trasciende la medicina y alcanza la jurisprudencia (v.gr., la medicina forense) y a las compañías de seguros. Es por esto que la inclusión de un nuevo cuadro patológico en una nueva edición, o la modificación de uno ya descrito en una anterior, tienen una importancia de trascendencia desconocida en el momento de su publicación.²³ Y a estos cambios no solo contribuyen las pruebas científicas, sino también factores económicos e, incluso, políticos, que influyen en la caracterización de las enfermedades mentales.²⁴

Como comenta A. Frances²⁵ —quien fuera presidente del panel de expertos que redactó el DSM-IV—, la nueva edición del DSM introduce varios diagnósticos altamente prevalentes en la borrosa frontera con la normalidad.²⁵ Ello puede dar lugar a un exceso de diagnósticos falsos positivos, y que personas sanas sean tratadas con medicación —con el consiguiente riesgo de padecer efectos secundarios—. Esta situación, además, puede tener otra consecuencia perversa, como es que muchos pacientes con verdaderas enfermedades psiquiátricas

no tengan acceso al tratamiento que requieren.

Debido a las críticas recibidas tras la publicación del DSM-IV, en el que no se informaba de los conflictos de intereses de los expertos participantes en los diferentes paneles, la Asociación Psiquiátrica Americana decidió aprobar una política de declaración obligatoria de tales conflictos. Y así, en julio de 2007 publicó los nombres de los expertos del equipo de dirección, a los que requirió informar de todos los conflictos de intereses que pudieran presentar con entidades que tuvieran intereses en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. También exigió que durante todo el tiempo que durase la permanencia de cada panelista en algún grupo de trabajo del DSM-5 este se comprometiera a no recibir más de 10.000\$/año de compañías comerciales, excluyendo las becas «sin condiciones» para investigación.²⁶ ¿Cabe esperar un juicio equilibrado de un grupo de expertos en el que, para su pertenencia, se permite a sus miembros recibir becas para investigación de cantidad ilimitada, al margen de otras ayudas económicas? Cabe mencionar aquí que un estudio sobre el antidiabético rosiglitazona mostró que la existencia de conflictos de intereses financieros —por tener relaciones con la industria en general, con la compañía fabricante del producto o con la compañía fabricante del producto competidor, pioglitazona— produce una percepción más favorable sobre el perfil de seguridad de aquel, que el no tener este tipo de conflictos de intereses.²⁷ La realidad es que el 57% de los miembros del equi-

po de dirección del DSM-IV presentaban conflictos de intereses,²⁸ porcentaje que se incrementó hasta el 69% entre los del DSM-5.²⁹ Siendo este porcentaje del DSM-5 preocupante, lo es más cuando se observa su distribución entre los 141 expertos miembros de los 13 grupos de trabajo. Así, en las tres cuartas partes hay mayoría de panelistas que tienen relaciones con la industria farmacéutica; esta presencia es muy marcada en los paneles que se ocupan de áreas en los que la intervención de primera elección es el tratamiento farmacológico.²⁹ Así, el 67%, el 83% y el 100% de los expertos de los paneles sobre los trastornos del estado de ánimo, los trastornos psicóticos y los del sueño/despertar declaran tener relaciones con las compañías que comercializan medicamentos para esas indicaciones, o con compañías que dan servicio a la industria farmacéutica. Solo el panel dedicado a los trastornos de la infancia y la adolescencia carece de expertos con conflictos de intereses; mientras que los de los trastornos de la personalidad, el desarrollo neurológico y el sexo e identidad sexual, tienen un porcentaje de miembros con conflictos de intereses menor al 50% —concretamente, del 27%, 33% y 38%, respectivamente—. ²⁹

Estos datos siembran dudas sobre si se ha conseguido el adecuado equilibrio en el juicio y, por ende, en las recomendaciones finales, en todos los grupos de trabajo máxime si, además, se permite a los panelistas tener hasta 50.000\$ en acciones de compañías farmacéuticas. Por ello, Cosgrove y Krinsky²⁹ abogan por un DSM libre de sesgos y de conflictos de intereses, para lo cual, ningún miem-

bro de los paneles y del equipo de dirección que intervengan en la redacción del DSM debiera presentar conflicto de intereses alguno.

4. RECOMENDACIONES PARA REDACTAR UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. *La Organización Mundial de la Salud*

La OMS edita un manual muy detallado de cómo desarrollar guías que contengan recomendaciones sobre intervenciones sanitarias.⁶ De acuerdo con las normas propias de la OMS, cualquier experto que asista a una reunión debe cumplimentar el formulario de declaración de conflictos de intereses

en relación con el objeto de aquella.³⁰

La declaración incluye intereses financieros personales y familiares, intereses académicos y otras actividades que puedan ser relevantes en relación a la reunión o, en el caso que nos ocupa, a la participación en la redacción de guías de práctica clínica. Además, toda persona que contribuya de forma sustancial al desarrollo de la guía, deberá cumplimentar este formulario. Debe estar cumplimentado antes de que se inicie la primera reunión de la guía, para que la OMS sepa si los eventuales conflictos de intereses de un experto impiden o limitan su participación (tabla 5). La información de los conflictos de intereses se distribuirá entre los miembros del panel de expertos y

Tabla 5. Recomendaciones para la participación de un experto que presenta conflictos de intereses como panelista de un grupo de trabajo de una guía de la OMS⁶

1. *No* debe participar toda persona que declare:
 - Múltiples relaciones financieras con una sola compañía poseedora de la tecnología objeto de evaluación.
 - Intereses financieros en una sola compañía superiores a 10.000\$, si esta tiene la tecnología objeto de evaluación.
2. Puede participar en las discusiones pero *no* en el desarrollo de la recomendación si declara:
 - Múltiples relaciones financieras con compañías poseedoras de las tecnologías objeto de evaluación.
 - Recibir financiación para proyectos de investigación de compañías relacionadas con las tecnologías objeto de evaluación.
 - Haber hecho importantes declaraciones públicas, en publicaciones académicas o de otro tipo, sobre las tecnologías que son objeto de evaluación.
3. *No* debe participar en la ratificación de la recomendación toda persona involucrada en proyectos de investigación, o que realice una revisión sistemática, relacionados con la guía en fase de elaboración.

se publicará un resumen como parte de la información de los conflictos de intereses. Al menos 2/3 del grupo de expertos no deben presentar conflictos de intereses; el presidente tampoco.³⁰

4.2. El Instituto de Medicina de los EEUU

El Instituto de Medicina (IOM) llevó a cabo un trabajo con el objetivo último de informar sobre cómo se debería redactar una guía de práctica clínica, de forma que sus recomendaciones fuesen fiables.³ En la tabla 6 se muestran las seis condiciones que el IOM entiende debe cumplir toda guía de práctica clínica que se presente como fiable. Así mismo, emitió ocho requerimientos estándar cuyo cumplimiento aseguraría la fiabilidad de cualquier guía. Estos son: establecimiento de la transparencia, manejo de los conflictos de intereses, composición del grupo de expertos que desarrollará la guía de práctica clínica,

establecimiento de cómo debe ser la interacción entre los que realizan la revisión sistemática y los que redactan la guía, establecimiento de los fundamentos de las pruebas y calificación de la fuerza de las recomendaciones, articulación de las recomendaciones, establecimiento de cómo realizar la revisión externa y, por último, cómo mantenerla al día.³ El IOM espera que los requerimientos estándar sean evaluados respecto a su fiabilidad, validez y aplicabilidad, y que vayan cambiando si así lo requieren la ciencia y la experiencia.

Respecto al requerimiento estándar número 2, «el manejo de los conflictos de intereses», el IOM requiere el cumplimiento de lo que se recoge en la tabla 7. Como se puede observar, se solicita a los panelistas no solo que declaren sus posibles conflictos de intereses presentes y futuros —y de cualquier tipo, no solo de tipo comercial—, y que se discutan abiertamente en el seno del grupo de tra-

Tabla 6. Requerimientos que aseguren la fiabilidad de una guía de práctica clínica según el Instituto de Medicina de los EEUU³

- Debe fundamentarse en una revisión sistemática de las pruebas existentes.
- Debe ser desarrollada por un panel de expertos multidisciplinar que represente a todas las partes implicadas.
- Cuando así se considere adecuado, debe tener en consideración los subgrupos de pacientes y las preferencias de los pacientes.
- Debe fundamentarse en un proceso transparente y explícito que minimice la presencia de distorsiones, sesgos y conflictos de intereses.
- Debe proveer una explicación clara de las relaciones entre las alternativas de cuidado y de sus resultados en la salud, y una calificación de la calidad de las pruebas y de la fuerza de las recomendaciones.
- Deberá ser revisada cuando las nuevas pruebas aconsejen la modificación de las recomendaciones.

*Tabla 7. Requerimientos estándar para el desarrollo de una guía de práctica clínica fiable según el Instituto de Medicina de los EEUU.
Manejo de los conflictos de intereses³*

1. Antes de seleccionar el grupo de expertos que redactará la guía de práctica clínica, las personas consideradas para su participación deben declarar por escrito todos los intereses y actividades que potencialmente pueden dar lugar a conflicto de intereses con la actividad encomendada al grupo.
 - 1.1. La declaración debe reflejar todas las actividades presentes y futuras tanto de carácter comercial (se deben incluir servicios por los que un clínico obtiene una proporción sustancial de sus ingresos), como de carácter no comercial, intelectual, institucional, de actividades públicas y relacionadas con pacientes, y que estén en relación con el ámbito potencial de la guía de práctica clínica
2. Declaración de los conflictos de intereses en el seno del grupo de expertos.
 - 2.1. Se deben informar y comentar todos los conflictos de intereses de todos los expertos en el seno del grupo de expertos potencial. Esto se debe hacer antes de que se inicie el trabajo de cada experto..
 - 2.2. Cada panelista debe explicar cómo su conflicto de intereses puede influir en las recomendaciones específicas o en el proceso de redacción de la guía de práctica clínica.
3. Desinversiones
Los miembros de un grupo de expertos deben vender las acciones y otros activos financieros que ellos (y sus familiares) posean de las entidades cuyos intereses pudieran verse afectados en las recomendaciones de la guía de práctica clínica. Así mismo, no podrán participar en actividades comerciales ni pertenecer a comités asesores de esas mismas entidades.
4. Exclusiones
 - 4.1. Siempre que sea posible, los miembros de un grupo de expertos no deben presentar conflicto de intereses.
 - 4.2. En algunas circunstancias, un grupo de expertos no podrá realizar su trabajo sin miembros que presenten conflictos de intereses, como, por ejemplo, especialistas clínicos que reciben una proporción sustancial de sus ingresos de servicios relacionados con la guía de práctica clínica.
 - 4.3. Los miembros con conflicto de intereses solo podrán ser una minoría en el grupo de expertos.
 - 4.4. Ni el presidente ni los vicepresidentes podrán presentar conflicto de intereses.
 - 4.5. Las entidades que financien la guía de práctica clínica no deben representar papel alguno en su desarrollo.

bajo, sino que los que quieran finalmente participar deben vender los activos financieros de las entidades que pudieran verse afectadas en el desarrollo de la guía de práctica clínica. Esto se debe aplicar también a sus familiares. Aceptar que en algunos casos tengan que intervenir expertos con conflictos de intereses es señal de que el IOM, como hace también la OMS, tiene en consideración lo que pasa con cierta frecuencia en el mundo real. Sin embargo, el exigir que las personas con tales conflictos siempre sean minoría en los grupos de trabajo, y excluir a estos de la presidencia y vicepresidencia de aquellos, parecen medidas encaminadas claramente a asegurar la redacción de unas recomendaciones equilibradas, basadas en las pruebas disponibles y, hasta cierto punto, libres de sesgos derivados de las relaciones de los expertos con terceros.

5. EPÍLOGO

Los requerimientos del IOM relativos a los conflictos de intereses son algo más estrictos que los utilizados por la OMS —aunque coinciden en los aspectos clave—, y es de esperar que, con el tiempo, acabarán influyendo en mayor o menor medida en muchos de los organismos, organizaciones e instituciones que emiten guías de práctica clínica. Pero, en la actualidad, **¿hasta qué punto las recomendaciones del IOM influyen en las organizaciones que publican este tipo de guías?** Por ahora, no mucho. Así, entre 37 organizaciones de Canadá, EEUU, Holanda, Nueva Zelanda y Reino Unido, muy activas en la publicación de este tipo de guías, —en concreto publicaron 392 entre 2009 y 2010—, solo 17 (46%)

tenían una política de conflictos de intereses accesible al público y aplicable al desarrollo de guías de práctica clínica. Ninguna de las 17 organizaciones cumplía los criterios exigidos por el IOM en cuanto a los conflictos de intereses, pero todas requerían la declaración de los mismos por parte de los panelistas.³¹

En 2013 entrará en vigor en EEUU una normativa por la que las empresas sanitarias tienen que hacer público todas las cantidades dinerarias que hayan entregado a los facultativos americanos —por la razón que fuera, desde becas para investigación a honorarios por consultoría— si la cifra de cada pago individual supera los 10\$ o si la cifra anual supera los 100\$.³² Los datos deberán ser recogidos desde agosto de 2013 y facilitados por las compañías sanitarias a las autoridades americanas que las publicarán a partir de septiembre de 2014. Para tener una idea sobre qué especialidades son más proclives a recibir pagos de la industria sanitaria y de qué orden de magnitud son, baste mencionar que en 30 meses (julio 2009-diciembre 2011), en el estado de Massachusetts se comunicaron más de 32.000 pagos a cerca de 12.000 médicos, por un total de unos 59 millones de euros.³⁴ Las especialidades en las que un mayor porcentaje de médicos (entre el 50% y el 60%) recibieron pagos fueron urología, gastroenterología y reumatología; las especialidades que recibieron una más alta cantidad de dinero fueron cardiología y cirugía ortopédica (8,5 millones de euros cada una), y psiquiatría (cerca de 6 millones de euros).³⁴

La publicación de estos datos ayudará de manera muy significativa a conocer gran parte de los posibles conflictos

de intereses de los expertos invitados a participar en la redacción de guías de práctica clínica —y, en un futuro, del DSM-6—, pero seguirá siendo necesario que los interesados informen sobre otro tipo de conflictos de intereses como, por ejemplo, el derivado de la tenencia de acciones de las compañías cuyos medicamentos o productos sanitarios sean objeto de evaluación.

Es de esperar que una normativa parecida a la americana que se acaba de comentar acabe por establecerse en Europa, bien a través de una normativa emitida por los poderes públicos, bien por propia autorregulación de la industria sanitaria. No parece muy lógico que mientras un clínico que colabora con la industria en los EEUU verá aparecer su nombre —con las cantidades que ha percibido para realizar, por ejemplo, investigación clínica o como conferenciante— en listados accesibles a cualquier interesado, la hacienda pública incluida, ese mismo facultativo pueda percibir cantidades opacas al escrutinio público de firmas europeas sin actividades en los EEUU. Quizás por esto, la Federación Europea de Asociaciones de Industrias Farmacéuticas (EFPIA) está elaborando una normativa, de la que se conoce un primer borrador, y que se espera entre en vigor en 2016, informando sobre los datos de pagos realizados en 2015 por la industria a los facultativos. Mientras, la Asociación Británica de la Industria Farmacéutica ha hecho público que las compañías farmacéuticas pagaron como honorarios, asistencia a cursos de formación, participación en comités asesores, etc., 47 millones de euros a médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud en 2012.³⁵

Por otra parte, no se debe olvidar que los requerimientos estándar del IOM exigen declarar, no solo los conflictos de intereses de tipo comercial, sino de todo tipo: estos pueden ser tan importantes como los comerciales, pero a menudo no son fácilmente reconocibles por los propios interesados. A este respecto es muy demostrativo el caso de las guías de práctica clínica referentes a la necesidad de realizar un cribado de cáncer de mama con mamografía a mujeres asintomáticas de entre 40 y 49 años de edad. Norris *et al.*³⁶ analizaron las especialidades de los 178 médicos que intervinieron en la redacción de 12 guías publicadas entre 2005 y 2011. Se observó que era más probable que una guía recomendase el cribado rutinario si un radiólogo pertenecía al grupo de expertos; por el contrario, la presencia de una mayoría de médicos de atención primaria en el panel de autores, se acompañó de una mayor frecuencia de recomendación de un cribado no rutinario. Por último, también se observó que la recomendación de realizar una mamografía rutinaria estaba significativamente ligada al número de publicaciones recientes que el líder del grupo de expertos tenía sobre el diagnóstico y tratamiento de la patología mamaria.³⁶ Este caso pone de manifiesto que las recomendaciones recogidas en las guías de práctica clínica pueden estar influidas por conflictos de intereses que, en general, no se tienen en cuenta a la hora de formar un grupo de expertos sobre el tema de interés, entre otras cosas porque no se suele pensar en ellos. Invitar a un radiólogo a formar parte del grupo de autores de una guía sobre cribado

rutinario de cáncer de mama con mamografía es más que razonable. ¿Quién hubiera pensado que la presencia del especialista en la técnica de imagen iba a condicionar la recomendación? Tener en cuenta los conflictos de intereses de tipo financiero que los miembros potenciales del grupo de expertos tienen es una condición imprescindible, pero no parece que sea suficiente para despejar todas las dudas que, a la postre, se pueden plantear. Es de esperar que futuros estudios muestren que otros tipos de

conflictos de intereses —que no se han descrito todavía— influyen en las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En la actualidad, sin embargo, es más que razonable admitir que una guía de práctica clínica se redactará de forma adecuada si se cumplen los criterios del IOM.

REFERENCIAS

1. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med.* 2010; 7: e1000326.
2. The Cochrane Collaboration Home page. Disponible en www.cochrane.org. Consultado 29 de abril de 2013.
3. Institute of Medicine. Graham R, Manchester M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E (eds). *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington D.C.: The National Academies Press; 2011. Disponible en: <http://www.nap.edu>. Consultado el 29 de abril de 2013.
4. Institute of Medicine. Lo B, Field MJ (eds). *Conflict of interest in medical research, education, and practice*. Washington D.C.: The National Academies Press; 2009. Disponible en: <http://www.nap.edu>. Consultado 29 de abril de 2013.
5. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 738-41.
6. WHO Handbook for Guideline development. Marzo 2010. Disponible en: http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf. Consultado el 28 de abril de 2013.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Code of practice for declaring and dealing with conflicts of interest*. Londres: NICE; 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/0B2/B6/DeclaringDealingConflictInterestOct08.pdf>. Consultado el 29 de abril de 2013.
8. American Medical Association. *American Medical Association Conflict of Interest Principles - Board of Trustees, Officers and Senior Managers*. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/about-ama/our-people/board-trustees/conflict-interest-principles.page>. Consultado el 29 de abril de 2013.
9. American Heart Association. *Conflict of interest policy*. Disponible en: http://www.heart.org/HEARTORG/General/Conflict-of-Interest-Policy_UCM_300435_Article.jsp. Consultado el 29 de abril de 2013.
10. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2002; 287: 612-7.
11. Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Kelyhani S. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ.* 2011; 343: d5621.
12. Mendelson TB, Meltzer M, Campbell EG, Caplan AL, Kirkpatrick JN. Conflicts of interest in cardiovascular clinical practice guidelines. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 577-84.
13. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ.* 2002; 325: 249.
14. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outco-

- me and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326: 1167-70.
15. Roseman M, Milettte K, Bero LA, et al. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *JAMA*. 2011; 305: 1008-17.
 16. Coyle SL, for the Ethics and Human Rights Committee, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Physician-Industry Relations. Part 1: Individual Physicians. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 396-402.
 17. Coyle SL, for the Ethics and Human Rights Committee, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Physician-Industry Relations. Part 2: Organizational Issues. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 403-6.
 18. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest. A policy proposal for Academia medical centers. *JAMA*. 2006; 295: 429-33.
 19. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*. 2002; 324: 886-91.
 20. Tikkinen KAO, Leinonen JS, Guyatt GH, Ebrahim S, Järvinen TLN. What is a disease? Perspectives of the public, health professionals and legislators. *BMJ Open*. 2012; 2: e001632.
 21. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ*. 2003; 326: 45.
 22. American Psychiatric Association. DSM-5: The future of psychiatric diagnosis. Disponible en: <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>. Consultado el 14 de mayo de 2013.
 23. First MB, Frances A. Issues for DSM-V: unintended consequences of small changes: the case of paraphilias. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 1240-1.
 24. Pilecki BC, Clegg JW, McKay D. The influence of corporate and political interests on models of illness in the evolution of the DSM. *Eur Psychiatry*. 2011; 26: 194-200.
 25. Frances A. The new crisis in confidence in psychiatric diagnosis. *Ann Intern Med*. 2013; 17 de mayo de 2013.
 26. American Psychiatric Association. APA names DSM-5 task force members: leading experts to revise handbook for diagnosing mental disorders [Press release #07-57]. 23 de julio de 2007. Disponible en: <http://www.dsm5.org/Newsroom/Documents/07-57%20APA%20Announces%20DSM%20Task%20Force%20Members.pdf>. Consultado el 29 de abril de 2013.
 27. Wang AT, McCoy CP, Murad MH, Montori VM. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ*. 2010; 340: c1344.
 28. Cosgrove L, Krimsky S, Vijayaraghavan M, Schneider L. Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. *Psychiatry Psychosom*. 2006; 75: 154-60.
 29. Cosgrove L, Krimsky S. A Comparison of DSM-IV and DSM-5 panel members' financial associations with industry: a pernicious problem persists. *PLoS Med*. 2012; 9: e1001190.
 30. WHO. Declaration of interests for WHO experts. WHO 850 E LEG

- (16/06/2010). Disponible en: http://www.who.int/occupational_health/declaration_of_interest.pdf. Consultado el 29 de abril de 2013.
31. Norris SL, Holmer HK, Burda BU, Ogden LA, Fu R. Conflict of interest policies for organizations producing a large number of clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2012; 7: e37413.
32. Patient Protection and Affordable Care Act. H. R. 3590. Marzo 2010. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-111hr3590enr/pdf/BILLS-111hr3590enr.pdf>. Consultado el 13 de abril de 2013.
33. Agrawal S, Brennan N, Budetti P. The sunshine Act - effects on physicians. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2054-7
34. Kesselheim AS, Robertson CT, Siri K, Battara P, Franklin JM. Distributions of industry payments to Massachusetts physicians. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2049-52
35. Iacobucci G. Healthcare professionals received £40m from drug companies last year. *BMJ*. 2013; 346: f2201.
36. Norris SL, Burda BU, Holmer HK, et al. Author's specialty and conflicts of interest contribute to conflicting guidelines for screening mammography. *J Clin Epidemiol*. 2012; 65: 725-33.

Índice de abreviaturas

- ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics (Colegio Americano de Genética y Genómica Médicas).
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- AINE: antiinflamatorios no esteroideos
- BPC: Normas de Buena Práctica Clínica.
- CCI: coeficiente de correlación intraconglomerado
- CEI: Comité(s) de Ética de la Investigación.
- CEIC: Comité(s) Ético(s) de Investigación Clínica.
- CEIm: Comité(s) de Ética de la Investigación de medicamentos.
- CI: consentimiento informado.
- CIMD: Comité(s) Independiente(s) de Monitorización de Datos.
- CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences (Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas).
- COPE: Committee on Publication Ethics (Comité de Ética de las Publicaciones).
- CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (Consortio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica).
- CRO: contract research organization (organización de investigación por contrato).
- CSE: Council of Science Editors (Consejo de Directores de Revistas Científicas).
- CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales).
- ECRIN: European Clinical Research Infrastructure Network (Red europea de infraestructuras de investigación clínica).
- EDCTP: European Developing Countries Clinical Trials Partnership (Alianza para ensayos clínicos de Europa y Países en desarrollo).
- EEC: estudio de efectividad comparada.
- EEUU: Estados Unidos de América.
- EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).
- ESFRI: European Strategy Forum on Research Infrastructures (Foro de estrategia europea sobre las infraestructuras de investigación).
- FDA: Food and Drug Administration (Agencia de Regulación de Medicamentos y Alimentos de los EEUU).
- GAVI: Global Alliance for Vaccines and Immunization (Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización).
- GWAS: genome-wide association studies (estudios de asociación genómica).
- HI: hallazgo(s) inesperado(s).
- HIP: hoja de información para el paciente.
- I+D: investigación y desarrollo.
- I+D+i: investigación, desarrollo e innovación.
- IC: investigación clínica

- ICH: International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización).
- ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform (Plataforma internacional de registros de ensayos clínicos).
- ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas).
- ICREL: impact on clinical research of the european legislation (impacto de la legislación europea en la investigación clínica).
- IEC: investigación de efectividad comparada.
- INSERM: Institut National de la Recherche Medicale (Instituto Nacional de la Investigación Médica, Francia).
- IOM: Institute of Medicine (Instituto de Medicina, EEUU).
- IRBR: incremental risk benefit ratio (relación beneficio-riesgo incremental)
- ISRCTN: international standard randomized clinical trial number (número internacional estándar de ensayo clínico aleatorizado).
- ISCIH: Instituto de Salud Carlos III.
- ITT: (análisis por) intención de tratar
- MCDA: multiple criteria decision analysis (análisis de decisiones de criterios múltiples).
- MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Diccionario médico para actividades reguladoras).
- MID: minimal important difference (diferencia mínima en la puntuación de un resultado de interés que el paciente percibe como importante).
- MMV: Malaria Medicines Venture (Alianza para Medicamentos frente a la Malaria).
- MRC: Medical Research Council (Consejo de Investigación Médica de Reino Unido).
- MSG: métodos secuenciales por grupos.
- NIH: National Institutes of Health (Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU).
- NNH: number needed to harm (número necesario para provocar un daño).
- NNT: number needed to treat (número necesario para producir un beneficio terapéutico).
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- ONG: Organización no gubernamental.
- PCR: polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa).
- PNT: procedimiento(s) normalizado (s) de trabajo.
- PRO: patient reported outcomes (resultados comunicados por el paciente)
- RAGI: reacción adversa grave e inesperada
- SGI: sistema de gestión de la información.
- SNP: single nucleotide polymorphism (polimorfismo de un único nucleótido).
- SNS: sistema nacional de salud.
- SPREC: standard PRE-analytical code (código preanalítico estándar).
- TIC: tecnologías de información clínica.
- UE: Unión Europea.
- VHP: voluntary harmonisation procedure (procedimiento voluntario de armonización).
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- WAME: World Association of Medical Editors (Asociación Mundial de Directores de Revistas Médicas).
- WES: whole exome sequencing (secuenciación de exoma completo)
- WGS: whole genome sequencing (secuenciación de genoma completo).

Índice

- acceso a los nuevos medicamentos 447
- acontecimientos adversos 186, 189, 339, 352, 355
 - predefinidos 187
- actividad científica 26, 28, 32, 60
- adjudicación 185
 - adaptativa 185
 - selectiva y simplificada 186
- Agencia de Medicamentos y Alimentos de los EEUU 61–63, 66, 71, 76–78, 189, 306, 309, 317, 318–319, 328, 335, 337–340, 341–342, 352, 529, 532
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 60, 70, 135, 138, 199, 442, 456
- Agencia Europea de Medicamentos 62, 63, 66, 71, 76–78, 208, 262, 309, 317, 318, 328, 340, 341, 342, 349, 352, 354, 356, 358, 366, 445–446, 467, 477, 529–531, 532
- agencias
 - de evaluación de tecnologías 374
 - de regulación 59, 62–63, 66, 76, 78, 102, 301, 305, 327, 349, 350, 352, 374, 379, 529, 531, 544, 558, 565
- ahorro para el sistema sanitario 105
- aleatorización *Véase* asignación aleatoria
- análisis DAFO (investigador principal) 97
- análisis de decisión de criterios múltiples 349, 356–358
 - árbol de decisiones 357
- análisis estadísticos 377
 - intermedios 164, 195, 197, 199–203, 201, 203, 203–205, 206, 206–207, 207–208, 208, 209, 212, 229, 248–252, 254, 260, 339, 386
- análisis farmacogenético en ensayos clínicos 307
- anonimizar 231, 280, 288, 291, 426, 530
- antiinflamatorios no esteroideos 204, 223, 351, 365–366
- asignación adaptativa 183, 259
- asignación aleatoria 244, 255, 60, 65, 69, 73, 159, 161, 168, 169, 180, 182, 198, 202, 210, 219, 221, 222, 223–225, 227–229, 232, 234–237, 243, 244, 245, 246–249, 251, 255, 257, 262, 263, 272, 327, 331, 332, 335, 336, 337, 343, 373, 376, 377, 378, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 402, 404, 427, 430, 472, 525, 547, 558

- a conmutar tratamientos 257
- del abandono de la medicación en estudio 257
- por conglomerados 220, 237, 244
- asignación centralizada 259
- asociaciones de pacientes 63, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 141, 151, 403, 449
- Asociación Médica Mundial 43, 63, 64, 66, 468
- Asociación Psiquiátrica Americana 557, 565–566
- auditoría 102
- aumentar la eficiencia del proceso de investigación 259
- autonomía, principio de 31, 45, 116, 157, 158, 168–169, 171, 229, 230, 277, 282, 465, 471–472
- autoría 29–30, 33
 - criterios de 502–505, 512
 - fantasma 501, 502, 509, 509–515
 - honoraria 501, 502, 504–506, 515
 - tesis doctoral 505
 - invitada 502, 504
- balance beneficio-riesgo. Véase relación beneficio-riesgo
- bases de datos
 - clínicas automatizadas 359
 - genómicas 274
- Belmont, Informe 45, 47–49, 50, 53, 61, 116, 158, 229, 418
- beneficencia, principio de 31, 42, 45, 48–49, 116, 229–230, 277, 282, 469
- beneficio neto de un medicamento 184
- beneficio personal 161
- beneficios
 - de colaborar en ensayos clínicos 101, 168, 468
 - de las intervenciones 350, 351, 374
- Bentham, J. 26, 27
- BEST, estudio 447, 448
- bienestar 119
- biobancos 407, 408–409, 415–435
 - definición 419
 - director científico 423
 - estructura 423
 - responsable del fichero 423
 - tipos 421, 422
- bioinformática 311, 408
- biomarcadores 273, 301, 302, 302–304, 304–308, 305, 306, 311, 317, 318, 452, 453
 - farmacodinámicos 303
 - farmacogenéticos 302
 - farmacogenéticos validados clínicamente 309
 - predictivos 304, 305
- brecha 90/10 465, 467, 473
- Buena Práctica Clínica, Normas de 59, 61–63, 79, 96, 116, 123, 157, 159, 170, 211, 231, 445
 - requisitos de la información en el proceso de consentimiento informado 159
- burocratización 45, 162, 171
- calidad 31, 150, 180, 182, 331, 361, 408, 483
 - científica 482, 484
 - de la investigación clínica 450
 - de la revisión 491, 492
 - de los datos 190
- calidad de vida 134, 180, 329, 331, 351, 352, 353, 440
 - relacionada con la salud 328, 330, 340, 341
- cáncer 67, 74, 205, 272, 273, 276, 280, 281, 286, 305, 314, 334, 336, 453, 466, 525, 571–572
- capacidad de detectar cambios clínicamente importantes 334
- capacidad de supervivencia 35
- carga laboral 103

- CIOMS, recomendaciones 50, 59, 61, 64–65, 66, 78, 85, 116, 234, 352, 467, 468, 469, 472–473
- ClinicalTrials.gov, registro 69–71, 72, 80, 151, 445, 466, 525, 527
- codificación
- de datos 280, 424
 - de muestras 318
- código de control de la actividad promocional 545
- coeficiente de correlación intraconglomerado 223–225, 237
- colaboración con empresas de investigación clínica 100
- colaboración público-privada 59, 61, 80–81, 81, 467
- colecciones de muestras 419, 423, 429, 431
- Comité de Ética de la Investigación 20–21, 45–47, 50, 52, 61–62, 63, 65, 67, 115–128, 142, 143, 157, 161, 162, 164–165, 169–170, 172, 195, 196, 199, 210, 211, 230, 234–237, 285, 287, 289, 292, 317, 391, 392–393, 405, 406, 407, 411, 429, 456, 465, 468, 469, 470, 471, 510, 528
- Guía para miembros 470
 - independencia del 120
- Comité de Ética de la Investigación con medicamentos 118, 456
- comité de expertos 486
- Comité Editorial 485, 487
- Comité Independiente de Monitorización de Datos 164, 195, 198, 202, 204, 205, 208, 208–210, 212
- responsabilidades 209
- Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas 34, 68, 69, 71, 402, 484, 488, 502–504, 509, 510, 511–512, 525, 530, 544–545, 550–551
- compañías farmacéuticas 28, 245. *Véase también* industria farmacéutica
- competencia del paciente 166
- competencia externa (e interna) 101
- competencias en salud 147
- competitividad 441
- complejidad de los ensayos clínicos 180–181, 190
- compromiso con el promotor 98
- compromiso moral 35
- compuesto cabeza de serie 304
- comunicación de resultados 34, 62, 219, 237, 277–278, 278, 283, 290, 327, 342, 352, 469, 511, 519–529
- a los enfermos mentales 286
 - a los incapaces 286
 - a los menores de edad 286
 - negativos 453
- Conferencia Internacional de Armonización 61, 68, 76, 116, 159, 318
- confidencialidad 31, 49, 52, 159, 210, 230, 251, 271, 278, 280, 284, 288, 313, 318, 420, 424, 428, 475, 491
- confidencialidad de la revisión 490
- conflictos de intereses 25, 26, 32–33, 80, 115, 120, 120–121, 167, 234, 391, 393, 481, 483, 485, 487, 488–489, 490, 491, 524, 543, 544, 545, 550, 551, 555–573
- acciones bursátiles 120, 561–562, 566, 571
 - becas para investigación 561–562, 566, 570
 - honorarios 545, 561–562, 570
- conglomerados. *Véase* ensayos clínicos en conglomerados
- Consejo de Europa 31, 37, 175, 277, 296, 467, 469, 470, 476
- consentimiento firmado 145
- consentimiento informado 31, 47, 48, 49, 50, 53, 61, 62, 65, 142, 145–147, 155–174, 195, 198, 210, 219, 220, 230, 232–234, 236, 238, 271, 277, 283, 285–286, 290–293, 292, 317,

- 386, 388, 390, 392, 402, 424, 426, 428, 431, 465, 470, 471–473
- etapas del proceso 146
- información escrita 171
- información verbal y comprensión de los pacientes 167
- modificación del proceso de solicitud 169
- Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica 310, 322, 324
- CONSORT, declaración 60, 73, 219, 223, 237, 327, 340–342, 342, 343, 385
 - para redactar el informe de ensayos clínicos con asignación aleatoria con los resultados comunicados por el paciente 343
- control de calidad 332
- control de calidad de los manuscritos 482
- coste
 - de la realización de ensayos clínicos 180, 186, 260
 - del desarrollo de fármacos 316
 - del fármaco 137
 - del tratamiento 131
- coste-efectividad 403
- criterios
 - de exclusión 99, 198, 251
 - de inclusión 99, 198, 251
 - de selección 135, 150, 376, 390
 - estadísticos de terminación prematura 206
- cromosoma X 275, 276, 285
- cuestionario de viabilidad 96
- cuestionarios 331, 335
- cuidado de los pacientes 196
- cultura científica ética 35
- daños comparativos, modelo de 351, 360
- decisiones clínicas 328, 373, 376, 380, 382, 526, 534, 537
- demonstración prematura
 - de beneficio 197, 199–203
 - de daño 197
- dependencia del médico 162
- derechos de los pacientes 165, 182, 189, 190
- derechos individuales 27, 31
- desarrollo de medicamentos 273, 301, 304–307, 317, 318, 378, 454
- desaparición del interés estratégico por parte del promotor 197
- desarrollo de nuevos conocimientos y tratamientos 104
- determinismo genético 279
- diabetes 74, 98, 99, 210, 351, 359, 561
- dianas terapéuticas 271, 273, 301, 302, 427
- dictamen único (en la evaluación de un protocolo) 115, 121–123, 456
- diferencia clínica percibida por el paciente como mínimamente importante 331, 333, 334, 340
- dilema social 143, 143–144, 144, 147
- Directiva Europea 2001/20/CE 117, 121, 401, 403–404, 408, 456
- directores de las revistas 73, 484, 523, 534, 545, 550
- Discrete Event Simulation 359
- diseños (de ensayos clínicos)
 - adaptativos 244, 245, 306–307, 307, 386, 390
 - adaptativos sin interrupciones 260
 - basados en análisis de decisión 258
 - bayesianos 253–254, 390
 - de abandono o escape temprano 258
 - de tratamiento añadido 257
 - enriquecidos 255–256
 - estratificados 223
 - explicativos 378
 - factoriales 257
 - por conglomerados o agregados 21, 217–238, 385–386

- secuenciales 206, 244, 245–249, 250
- ventajas e inconvenientes de los más frecuentes 246
- disfunción sexual femenina 565
- doble ciego 136, 243, 245, 255, 262
- doble enmascaramiento 245, 331, 583
- doble estándar ético (en la realización de ensayos clínicos) 66
- doble papel del médico/investigador 167
- duración de la realización de ensayos clínicos 180
- ECRIN 399–414
 - armonización legislativa 405
 - infraestructuras biomédicas 409
 - misión 405
 - visión 405
- educación
 - de los investigadores 35
 - de los pacientes 189
- efectividad 50, 221, 222, 225, 312, 327, 331, 334, 350–354, 371–398, 389, 403
- evaluación de la 378
- efectividad comparada 374
 - acceso completo y público a los estudios de 384
 - definición de los objetivos de los estudios de 381
 - estudio de 381
 - principios de la investigación de la 380
 - propuesta para una estrategia de investigación de la 391
 - tipos de estudios de 384
- efectos adversos 203, 206, 212
- eficacia 41, 43–44, 47, 64, 68, 76, 83, 98, 105, 142, 144, 167, 180, 184, 186, 195, 196, 198, 200, 206, 209–210, 210, 221, 225, 246–247, 250, 253–258, 255, 256, 260, 261, 262, 272, 301, 302, 303–305, 308–310, 327, 331, 339, 340, 341, 350, 351, 352, 373, 374, 376, 378–380, 379, 382–383, 383, 392, 403, 427, 468, 470, 470–471, 471, 524, 525, 528, 532, 557
- eficiencia 50, 180, 182–188, 225, 243, 244, 259–260, 261, 263, 374–375, 380, 456, 475
- enfermedades
 - autosómicas dominantes 276, 285
 - complejas 308
 - coronarias 180
 - mendelianas 272, 276
 - mentales 208, 564–567
 - monogénicas 276, 283, 308
 - raras 59, 73–74, 80, 129, 130, 132, 136–137, 138, 151, 254, 407, 408, 428, 448–449
 - diagnóstico tardío 131, 136
 - diagnóstico temprano 131
- enmascaramiento 182, 185, 202, 225, 226, 234, 244, 245, 249, 252, 253, 331, 377, 486
- enoxaparina 355
- ensayos clínicos
 - académicos 401, 403–404
 - con asignación aleatoria de cohorte múltiple 387
 - con medicamentos 21, 59, 62, 70, 84, 117, 121, 164, 404–405, 408, 429, 437–459, 530
 - de bajo riesgo 457
 - de tipo secuencial 262
 - en conglomerados 217–240, 219, 224, 234, 244, 384
 - aleatorización 219, 224, 234
 - efecto de dilución 228
 - efecto del diseño 224–225
 - guardián del conglomerado 229, 234–235
 - unidad de evaluación 220
 - en enfermedades raras 136, 448–449

- redes sociales 134
- unidades de expertos 131
- en países de renta baja 472–473
 - tradición 472
- estratificación en base a ciertos polimorfismos 305
- fase I 43, 69, 75, 83, 136, 142, 254, 260, 409, 444, 454
- fase II 75, 81, 136, 142, 143, 199, 248–249, 254, 260, 301, 306, 409, 444, 448, 454, 466, 471, 527
- fase III 75, 78, 81, 83, 100, 136, 142, 196, 199, 212, 213, 249, 260, 263, 301, 306, 336, 342, 409, 444, 448, 454, 466, 471, 525, 546
- fase IV 305, 405
- independientes 403
- integrados en la práctica clínica 387–388, 389
 - características, ventajas e inconvenientes potenciales de los 390
- papel de las familias 133
- papel del investigador principal 96
- pragmáticos o naturalistas 385
- promovidos con fondos públicos 446
- propuestas para aumentar la eficiencia de los 182, 183
- propuestas para racionalizar el diseño y ejecución de los 183
- simplificados 190
- EQ-5D 334
- equipo editorial 482, 483, 488
- equipo investigador 97
- equivalencia clínica 49, 50, 63, 255, 279
- equivocación terapéutica 162, 168, 279–280
- ERIC, consorcio de investigación europeo 401, 409, 410, 413
- error tipo I 206, 209, 210, 248, 250, 251
- error tipo II 208, 250
- ESFRI 408–409
- estado de salud 328
- estimación de efectos netos 352
- estudios
 - competitivos 99
 - con asignación aleatoria en base de datos 387
 - de asociación genómica 272, 306, 311
 - de efectividad comparada 379, 381, 382–383, 384–389, 388–391, 392–393
 - del genoma completo 284, 289, 291, 292, 301
 - genéticos 31
 - observacionales 50, 52, 151, 384
 - observacionales comparativos 386
- estudios clínicos paneuropeos 405, 408
- EU Clinical Trials Register 70–71
- EudraCT 71, 442, 455
- evaluación científica 393
- evaluación de los medicamentos 340
- eventos 185, 187, 206, 212
- exoma 272, 578
- experiencia de enfermar 142
- expertos 60, 68
 - grupo de 317, 566, 568, 569, 571
- expresión génica 256, 272
- factor de impacto 107, 486, 486–487, 487, 504, 507, 522–523, 543, 546, 546–547, 547–550
- familiares biológicos 271, 274, 278, 280, 282, 284, 289, 290, 291
- farmacogenética 61, 272, 290, 299–323, 302, 439
 - barreras para la adopción clínica de la 312
 - campos de estudio de la 303
 - programas de formación 315
 - subestudios en España 452–453
- farmacogenómica 301, 302, 303, 305–308, 310, 311, 314–315, 316, 317, 318, 448, 448–450
- campos de estudio de la 303
- subestudios en España 452–453

- fármacos 135
farmacovigilancia 411
fichas técnicas 308, 319
 especificaciones de las 339
filosofía moral 24, 26, 27
finalización prematura de un ensayo clínico 193–216, 248, 250
 causas 197
 interrupción negativa 208
 interrupción positiva 206
 por evidencia de daño 203
 por falta de beneficio 203
 por pérdida de interés estratégico 197
 sobrestimación del efecto con la 207
financiación 28, 30–31, 132, 134, 200, 375, 381, 389, 391, 393, 408, 409, 411
financiación para las editoriales médicas 545
Fleming, T. R. 250
formación de investigadores 408
formación de la identidad profesional 35
fraude 30, 53, 62, 380, 501, 505, 507, 513, 521, 522–523, 525
Fulford, B. 47
Fundación Bill y Melinda Gates 83
Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz 105
futilidad 196, 197, 203, 206–207, 244, 248, 250

gasto farmacéutico 450
genoma 31, 271, 272–273, 274, 278, 280, 281, 284, 302, 308, 311
 constitucional 273
 secuenciación completa del 271, 276, 311
glaucoma 359–362
globalización (de la investigación clínica) 58, 59, 74, 76, 79, 440, 441, 450, 466, 467
guías de práctica clínica 69, 200, 202, 310, 375, 386, 555–573
 requerimientos estándar 568, 569, 571

hábitos de vida 271, 281
hallazgos genéticos fortuitos 274
hallazgos inesperados (en estudios genéticos) 269–290
 comunicación 275, 277–278, 285, 286–290
 confidencialidad 280–281
 falsos positivos 274, 278
Harris, J. 48–49, 52, 54, 55, 322
Helsinki, Declaración de 34, 43, 59, 61–62, 63, 64–67, 71–72, 116, 158, 277, 288, 418, 440, 467, 469, 471, 524, 544
heparina 355
hoja de información para el participante (paciente) 116, 146–147, 159, 160–161, 162, 164, 165, 167, 170–171, 172, 271, 287, 290–292, 291
 cantidad de información de la 164
 información escrita 171
 legibilidad 146
honestidad 25, 26, 34, 167, 484, 485, 522, 523
honorarios 545, 563, 570. *Véase también* Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas; *Véase también* Conferencia Internacional de Armonización

idoneidad del ensayo clínico 150
imparcialidad 26, 30, 115, 117, 350, 483, 485
imperativo categórico 24, 25, 27
incertidumbre
 de la finalización del ensayo clínico 251
 del ensayo clínico 163

- clínica 49, 158, 163, 167–168, 249, 350, 353, 354–356, 364, 366, 380
- terapéutica 144
- índice de retractaciones 522–523
- inducción a la prescripción 391
- industria farmacéutica 25, 33, 62, 63, 66, 67–68, 69, 80, 96, 104, 134, 164, 170, 180, 184, 190, 200, 337, 401, 403, 429–430, 441, 447, 450–451, 451, 458, 466–467, 501, 505, 509–512, 541–552, 545, 547, 551, 557, 559–560, 564, 565–566
- industrialización de la investigación clínica 441–443, 446
- innovación del «pequeño paso» adelante 451
- Instituto de Medicina de los EEUU 33, 51, 557, 568–570, 570, 572
- Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU 66, 72, 468, 473, 489, 578
- instrumentos de evaluación de los resultados comunicados por los pacientes
 - autoadministración 333
 - capacidad para detectar cambios 338
 - características 338
 - coherencia interna 334
 - cumplimiento 329
 - datos no registrados 335
 - evaluación de la validez 338
 - fiabilidad 338, 342
 - importancia clínica 275, 276, 278, 283
 - interpretación de resultados 333
 - modo de administración 332
 - propiedades psicométricas 334
 - revisión del tipo 338
 - validez 342
 - validez conceptual 338
 - validez del contenido 337, 341, 342
- insuficiencia cardíaca 180
- integridad científica 23–38, 120, 179, 186, 189
- interés científico del ensayo clínico 98
- intervenciones comunitarias 219
- intervención estándar (en investigación clínica en países de renta baja) 465, 468–469
- investigación
 - biomédica 419
 - clínica, hitos históricos 402
 - de la efectividad comparada 373–398
 - genética 272–298, 302
 - traslacional 308, 391, 415, 418–419, 427, 432
- investigación y desarrollo 73, 74, 76, 79, 80, 81, 427, 450, 451, 459, 489
- investigadores independientes 199, 384, 441, 531, 532
- investigador principal 96–108
 - amenazas 101
 - debilidades 99
 - fortalezas 96
 - historial 96
 - oportunidades 104
- justicia, principio de 31, 45, 48, 116, 230, 292
- Kant, I. 27
- Lan-DeMets, funciones de gasto de 206
- latanoprost 360, 362
- Ley de Investigación Biomédica 31, 46, 60, 117, 118, 231, 277, 278, 280, 425, 426, 456
- Ley Orgánica de Protección de Datos 60, 280, 419, 424–425, 586
- libertarismo 27
- líderes de la comunidad 472
- Lind, J. 60, 402
- mala práctica científica 507, 511, 513, 522–523
- malaria 470

- Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales 557, 565–567, 571
- marcadores subrogados 307
- marco RE-AIM 226
- MedDRA 187
- medicalización de la vida 564
- medicamentos huérfanos 59, 61, 73–74, 74, 448–449, 449, 451
- medicina
- individualizada 299, 302, 308, 314–316, 319
 - personalizada 150, 302, 384, 427, 428, 452–453
 - transnacional 408
- medios de comunicación 31, 60, 200, 220, 407, 514
- megaensayos 76–78, 77–79
- mejor control de la enfermedad 105
- mentor 25, 28–29, 488
- meta-análisis 67, 69, 196, 202, 204, 210, 333, 378–379, 384, 524, 525, 532, 558, 564
- método anclaje 333
- microsimulación 358–359, 361–364
- modelización 246, 254, 255
- modelo de sistemas abiertos 25, 27
- modelos virtuales de enfermedad 254
- monitorización
- centrada en el riesgo 188
 - central 187
 - de los datos 187
 - estrategias de 188
 - intensiva 188
 - local 187
 - reducida 188
- Monte Carlo, método de 354
- mortalidad cardiovascular 181, 185
- muestras biológicas 46, 117, 165, 417, 418–419, 419–420, 421, 425, 427, 428, 429–430
- obtenidas específicamente para ser al-
 - bergadas en el biobanco 423
 - procedentes de excedentes diagnósticos 423
 - procedentes de excedentes quirúrgicos 421
- mutación 256, 272, 275, 276, 280, 281, 283–284, 287, 305, 309, 453
- recesiva 276, 281
- N de 1 246, 257
- nichos de indicaciones 380.
- NIH. Véase Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU
- NNH 353
- NNT 353
- no maleficencia, principio de 31, 230
- notificaciones expeditivas 187
- nuevas dianas terapéuticas 271, 273, 304, 427
- número de solicitudes de ensayos clínicos en España por tipo de promotor 447
- Nüremberg, Código de 15, 44, 158, 418, 440
- O'Brien-Fleming, límite de 206
- O'Brien, P. C. 250
- obtención de recursos económicos 104
- optimización y racionalización (de los ensayos clínicos) 179
- organizaciones de investigación por contrato 95, 100, 122, 189
- Organización Mundial de la Salud 34, 63, 69–71, 80, 81, 120, 329, 458, 468, 544, 557, 559, 567, 570
- pacientes expertos 133
- países
- de renta baja 63–64, 64, 80, 463–476
 - en vías de desarrollo 59, 62, 64, 66, 77, 81
- panel de expertos 530, 559, 562, 565, 567, 568
- Paracelso 350

- participación de los pacientes 48–49, 52, 63, 189, 195, 198, 257, 261–262, 277, 281
- patogenicidad 274–275, 276, 285
- patología cardiovascular 181, 184
- peer review* 482, 545
- perfil
 - de riesgo (de un medicamento) 364
 - farmacogenómico 276
- periodo de reclutamiento 198, 244
- personas vulnerables 467
- Peto-Haybittle, límite de 206
- placebo 43, 59, 64–66, 76, 77, 81, 136, 161, 201, 204, 212, 246, 247, 253, 255, 256–258, 259, 261, 279, 331, 377, 379, 382, 402, 468–469, 472, 524, 558
- plagio 513, 522–524
- población
 - a estudio 183
 - diana 184
- poblaciones pequeñas 261
- Pocock, método de 250
- polimorfismos 303, 305, 311, 317
- política sanitaria 149, 328, 375, 389, 391
- práctica clínica 41, 42, 46–47, 69, 168, 180, 184, 195, 200, 212, 225, 259, 278, 279, 284, 290, 301, 306, 308, 312, 314, 314–315, 319, 336, 342, 343, 373, 374, 375, 378–380, 380, 381, 382–383, 384–388, 449, 454, 456, 457, 558. *Véase también* guías de práctica clínica
- predictores de respuesta 304
- preferencias
 - de los pacientes 143, 144, 381, 568
 - de tratamiento 329
- presentación de resultados 336
- presión por publicar 28, 30
- prestigio de la revista 543, 546
- privacidad de los datos 280–281, 317, 424
- PROACT-URL, proceso 366
- problemas logísticos y de reclutamiento 197, 198
- procedimientos
 - de comparaciones múltiples 258
 - de cribado simplificados 186
- Procedimiento Voluntario de Armonización (de evaluación de ensayos multinacionales) 455–457
- proceso editorial 483
- productos innovadores 448
- profesionales sanitarios 59, 60, 116, 118, 132, 133, 195, 196, 198, 205, 222, 225, 231, 300, 310, 314, 457, 546, 558, 588
- promoción
 - de la actividad investigadora 107
 - de la integridad científica 34
 - propuestas educativas 35
 - de medicamentos 546
- promotores 170, 211, 339, 411
 - comerciales 443, 447, 452
 - de países ricos 468
 - independientes 451, 452
 - no comerciales 443, 447, 452
- propiedad intelectual 29, 33–34, 432, 523, 531
- protocolos de los ensayos clínicos 34, 52, 60–61, 116, 119, 122–123, 123–124, 164, 166–167, 169, 187, 198, 200–201, 206–207, 209, 210, 212, 228–229, 231, 235, 236, 244, 251–252, 260, 263, 271, 283, 287, 288–289, 288–290, 292, 313, 317, 386, 393, 411, 425, 457, 510, 521, 524, 526, 528–529, 530–532, 533, 558, 565
- violaciones de los 62
- provisión de servicios 411
- psiquiatría 308, 564, 565, 570
- publicación de resultados 403, 483, 502, 550
 - selectiva 67, 68, 69, 73, 524, 544
- sesgo en la 59, 67, 384, 524

- PubMed Central® 492
 razonamiento ético 35
 reacción en cadena de la polimerasa 311
 reacciones adversas graves 305
 Real Decreto 223/2004 60, 117, 118, 121–123, 429, 440, 456
 Real Decreto 1716/2011 419, 425–427, 431
 reclutamiento 69–70, 76, 99, 100, 196, 198–199, 227–228, 229, 234, 244, 250, 254, 255–256, 259, 262, 307, 332, 387, 390, 411, 430, 448, 455, 475
 tasa de 79, 447
 re consentimiento 164
 recursos e infraestructuras deficientes 100
 redactor profesional 501, 509, 511, 512–513
 redes sociales 134
 Red Nacional de Biobancos 432, 433
 Registro Español de Estudios Clínicos 70, 135, 393, 457, 458
 registros (de ensayos clínicos) 33–34, 67–73, 402, 524–529
 públicos 59, 60, 68, 70, 135, 393, 407, 458, 544
 regresión a la verdad 207
 relación beneficio-riesgo 142–143, 168, 349, 350, 351, 353, 359, 360, 368
 concepto y componentes 350
 escenarios para la evaluación de la 351
 estimación del número esperado de casos 359
 incremental 354–356, 358
 negativa 454
 positiva 454
 umbral de aceptabilidad 355–356
 relación médico-paciente 105
 reproducibilidad 334
 requerimientos estándar 568, 569, 571
 requerimientos reguladores 180, 183
 rescate terapéutico 142
 resultados 20–21, 29, 32–33, 59, 60–61, 67–73, 79, 81, 179, 182–185, 189, 195, 196, 197, 200–202, 205, 206–207, 210–211, 220, 222, 224–226, 243, 245, 245–253, 258–259, 260, 263, 272, 280, 292, 301, 306, 311, 312–313, 314, 316, 317, 319, 374, 378, 380–383, 386–388, 390, 391, 393, 402, 432, 440, 457, 470, 474–475, 519–536, 544, 557, 558, 559, 564
 analíticos 274
 resultados comunicados por los pacientes 151, 325–346
 diferencia clínica percibida por el paciente como mínimamente importante 337
 diferencias 341
 importancia clínica 336
 similitudes 342
 reflexiones de la Agencia Europea de Medicamentos 340
 retirada del tratamiento o intervención 258
 revisión por expertos 479–498
 decálogo de las principales obligaciones de los revisores 490
 enmascarada (de manuscritos) 483
 enmascarada o abierta: argumentos a favor y en contra 493
 obligaciones éticas de los revisores 483, 489
 responsabilidades y derechos de los expertos 483, 484, 491
 retraso injustificado para obtener ventaja competitiva 489
 selección de los expertos 485
 revisiones sistemáticas 69, 202, 205, 332, 381, 482, 525, 558–560, 564, 568
 revistas médicas 58, 60, 66, 67, 68, 73, 453, 457, 502, 503, 511, 515, 529,

- 533, 541, 543, 544, 545, 546, 550, 551
- riesgo 161, 350, 351, 355, 359
- atribuible 352
- subyacente de los pacientes 258
- rofecoxib 352–353, 367
- salud pública 63, 66, 80, 190, 219, 221, 226, 245, 327, 331, 403, 427, 435
- seguridad 180, 184, 196, 205, 209, 210, 211, 253, 255, 256, 302, 308, 374, 379, 403
- señales de 186
- selección
- de dosis 255
- de la muestra 382
- de medicamentos 389, 391
- de las intervenciones 382
- sensibilidad ética 35
- separatas de artículos 541–551
- beneficios de las 547
- datos de facturación 543
- ingresos por 547
- servicios sanitarios 65, 378
- seguros 226, 226–229
- del promotor 388, 391
- en la comunicación de los resultados 521, 524, 525
- sexualidad 564
- SF-36 335
- significado
- biológico 274
- clínico 331
- simulación 254, 364
- de cohortes de pacientes 358
- del tiempo hasta el acontecimiento 363
- estadística 258
- sistema de gestión de la información 421, 423, 424, 429, 433
- sistema nacional de salud 104, 105, 130, 131, 134, 199, 392, 447, 449, 450
- sistemas de información clínica 388
- sociedades científicas 32, 62, 107, 274, 375, 391, 430, 442, 558, 559
- solicitudes de autorización 262, 441
- sujeto de investigación 52, 219, 229, 230–232
- supervisión 24, 28, 51
- supervivencia 35, 76, 201, 203, 248, 327 330, 351, 363
- tamaño del efecto 334
- tamaño muestral 196, 198, 199, 200, 203, 207, 208, 222, 224, 244, 246, 249, 250, 252, 253, 259, 307, 332, 377, 386, 527, 533
- tecnologías de información clínica 392
- terapia
- celular 449
- génica 31, 73
- individualizada 310
- terminación prematura (de un ensayo clínico). Véase finalización prematura
- THIN, base de datos 359, 360–361, 369
- tiempo hasta el inicio del efecto 258
- timolol 360, 362
- toma de decisiones 32, 146, 148, 19, 181, 235, 245, 247, 282, 306, 328, 336, 350, 352, 372, 373, 374, 375, 376, 37, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 389, 526, 545, 558
- transparencia 25, 26, 34, 95, 105, 167, 349, 392, 405, 407, 408, 412, 428, 453, 457, 493, 530, 541, 544, 550, 551, 568
- trastornos
- de la identidad sexual 566
- de la personalidad 566
- del desarrollo neurológico 566
- del estado de ánimo 566
- del sueño/despertar 566
- psicóticos 566
- tratamientos
- estratificados 273

- precoces 271
- trazabilidad 253, 428
- unidad de aleatorización 219–220, 229
- unidades
 - de ensayos clínicos 404, 407
 - de investigación clínica 404
- uso compasivo 137, 150
- utilidad clínica 32, 275, 277, 281–282, 283, 310
- utilitarismo 25, 26
- vacunas 73, 78, 80, 220–221, 222, 467, 471
 - frente a la malaria 59, 82
 - frente al paludismo 81
 - frente a rotavirus 59, 81
- validez 334, 376
 - analítica 32, 271, 275, 283, 289, 292
 - externa 225–226, 246, 378, 382–383, 389, 390
 - interna 225–226, 226–227, 234, 378, 383, 385, 386
- valoración de los beneficios y riesgos 163
- valores 35, 141, 143, 144, 148, 158, 171, 206, 230, 236, 250, 329, 334, 336, 353, 356, 357, 358, 364, 441, 453, 523
- Vancouver, normas de 503
- variables
 - compuestas 183, 184
 - de evaluación 377, 381
 - principales 76, 185, 198, 202, 206, 226, 232, 246, 248–249, 250, 251, 253, 340, 342, 343, 513, 521, 524, 525, 527–529, 532
 - secundarias 525, 528, 528–529
- variación
 - interindividual 302, 336
 - intraindividual 337
- variantes
 - genéticas 273, 275, 276, 282–283, 290
 - secundarias 274
- viabilidad 182
- VIH 63, 64, 66, 74, 75, 305, 309, 468, 471
- vulnerabilidad 145

