

22

MONOGRAFÍAS DR. ANTONIO ESTEVE

PROBLEMAS Y
CONTROVERSIAS
EN TORNO AL
ENSAYO CLÍNICO

X. Carné • J. Costa

© 1998, Fundación Dr. Antonio Esteve
Llobet i Vall-Llosera, 2. E-08032 Barcelona.
Teléfono: 934 368 405

Depósito legal: B.- 41.988-96
Coordinación y producción:
Ediciones Doyma, S.A.
Travesera de Gracia, 17-21. E-08021 Barcelona
Impreso en España por Gráficas Almogávares
Printed in Spain

La Fundación Dr. Antonio Esteve contempla como objetivo prioritario el estímulo del progreso de la terapéutica por medio de la comunicación y la discusión científica. La Fundación quiere promover la cooperación internacional en la investigación farmacoterapéutica y, a tal fin, organiza reuniones internacionales multidisciplinares donde grupos reducidos de investigadores discuten los resultados de sus trabajos. Estas discusiones son recogidas en las publicaciones de los Esteve Foundation Symposia. Otras actividades de la Fundación Dr. Antonio Esteve incluyen la organización de reuniones dedicadas a la discusión de problemas de alcance más local y publicadas en el formato de la presente monografía. La Fundación participa también en conferencias, seminarios, cursos y otras formas de apoyo a las ciencias médicas, farmacéuticas y biológicas y, con carácter bienal, concede un premio al mejor artículo publicado por un autor español dentro del área de la farmacoterapia.

Tanto la introducción como los artículos de la presente monografía recogen la opinión de los correspondientes autores, por lo que la Fundación Dr. Antonio Esteve no se hace necesariamente partícipe de su contenido.

AGRADECIMIENTOS

La Fundación Dr. Antonio Esteve desea expresar su agradecimiento a Marcel Brosa por el diseño del programa *System Chair* y su adaptación técnica para la gestión informática de la moderación de las mesas redondas que dan lugar a la edición de estas monografías, así como a Pere Gavaldà por su contribución en las distintas fases de dicho proceso.

Problemas y controversias en torno al ensayo clínico

<hr/>	
X. CARNÉ Y J. COSTA	
Introducción	9
<hr/>	
M.V. CAMPS	
El consentimiento informado y sus limitaciones	11
<hr/>	
R. DAL-RÉ	
La protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos: supervisión de la conducción del ensayo clínico por el Comité Ético de Investigación Clínica	15
<hr/>	
C. AVENDAÑO	
Ensayos clínicos y grupos de presión	25
<hr/>	
F. GARCÍA-ALONSO, E. GUALLAR, O.M. BAKKE Y X. CARNÉ	
El uso y abuso del placebo en ensayos clínicos con medicamentos	31
<hr/>	
J.A. ARNAIZ	
La utilización de variables subrogadas en los ensayos clínicos	37
<hr/>	
<hr/>	
G. PERMANYER	
La aplicación de los ensayos clínicos a la práctica asistencial	47
<hr/>	
V. MORENO AGUADO	
Megaensayos o metaanálisis: modas o necesidades	55
<hr/>	
E. GUALLAR, J. DAMIÁN Y F. GARCÍA-ALONSO	
¿Qué podemos aprender de los ensayos clínicos pequeños?	63
<hr/>	
O. VILARROYA	
El ensayo clínico en la democratización de la información experta	71
<hr/>	
F. DE ANDRÉS-TRELLES	
Divulgación selectiva de los ensayos clínicos. Lo que conoce la industria, lo que conoce el prescriptor	77
<hr/>	
M.I. LUCENA	
Ensayos clínicos en la asistencia primaria	83
<hr/>	

Relación de participantes

C. AGUIRRE

Centro de Farmacovigilancia
del País Vasco
Hospital de Galdakao
Barrio de Labreaga s/n
48960 Galdakao

J.A. ARNAIZ

Servicio de Farmacología Clínica
Institut Català de Farmacologia
Hospital General Universitari
Vall d'Hebron
P. Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona

C. AVENDAÑO

Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Puerta de Hierro
San Martín de Porres 4
28035 Madrid

F. BOSCH

Fundación Dr. Antonio Esteve
Llobet i Vall-Llosera 2
08032 Barcelona

C. BROTONS

Unidad de Epidemiología Clínica
Hospital General Universitari
Vall d'Hebron
P. Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona

M.V. CAMPS

Departamento de Ética
Facultad de Filosofía
Universitat Autònoma de Barcelona
Campus de Bellaterra
08193 Bellaterra

X. CARNÉ

Servicio de Farmacología Clínica
Agencia de Ensayos Clínicos
Fundació Clínic
per la Recerca Biomèdica
Villarroel 170
08036 Barcelona

J. COSTA

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. de Canyet s/n
08915 Barcelona

R. DAL-RÉ

Departamento Médico
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Valle de la Fuenfria 3, 3º D
28034 Madrid

F. DE ANDRÉS-TRELLES

Cátedra de Farmacología.
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria
28040 Madrid

S. ERILL

Fundación Dr. Antonio Esteve
Llobet i Vall-Llosera 2
08032 Barcelona

J. ESTRUCH

Departamento Médico
Laboratorios Salvat, S.A.
Gall 30-36
08950 Esplugues de Llobregat

I. GALENDE

Servicio de Ordenación Farmacéutica
Consejería de Salud. Comunidad
Autónoma de Madrid
O'Donnell 52
28009 Madrid

F. GARCÍA-ALONSO

Centro Nacional de Farmacobiología
Instituto de Salud Carlos III
Carretera de Pozuelo km. 2
28220 Majadahonda

E. GUALLAR

Departamento de Epidemiología
y Bioestadística
Escuela Nacional de Sanidad
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo
Sinesio Delgado 8
28029 Madrid

M.I. LUCENA

Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina
Campus Universitario de Teatinos
29071 Málaga

J.M. MIRÓ

Servicio de Infecciones
Hospital Clínic i Provincial
Villarroel 170
08036 Barcelona

V. MORENO AGUADO

Servicio de Epidemiología
y Registro del Cáncer
Institut Català d'Oncologia,
Hospital Duran i Reynals
Avda. Gran Via s/n. km 2,7
08907 Hospitalet de Llobregat

G. PERMANYER

Servicio de Cardiología.
Unidad de Epidemiología
Hospital General Universitari
Vall d'Hebron
P. Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona

R. PLANAS

Servicio de Digestivo
Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. de Canyet s/n
08916 Badalona

J. PONS

Agencia de Evaluación
de Tecnología Médica
Servei Català de Salut, Generalitat
de Catalunya
Travessera de les Corts 131-159
08028 Barcelona

J. RÍO

Unidad de Neuroinmunología Clínica
Hospital General Universitari
Vall d'Hebron
P. Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona

C. RODRÍGUEZ

Dirección General
de Atención Primaria
Servicio Gallego de Saúde
Edificio Administrativo San Lázaro
15711 Santiago de Compostela

P.N. ROSET

Departamento de Farmacología
y Toxicología
Institut Municipal
d'Investigació Mèdica
Dr. Aiguader 80
08003 Barcelona

P. SALVÁ

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. de Canyet s/n
08916 Badalona

M. SUST

Departamento de Investigación Clínica
Laboratorios Dr. Esteve S.A.
Avda. Mare de Déu de Montserrat 221
08041 Barcelona

M.T. TERÁN

Departamento de Farmacología Clínica
Vita-Invest, S.A.
Font Santa 12-14
08970 Sant Joan Despí

G. URRÚTIA

Coordinación de la Colaboración
Cochrane en España
Centre d'Estudis, Programes
i Serveis Sanitaris
Consorci Hospitalari del Parc Taulí,
Fundació Parc Taulí
08208 Sabadell

E. VARGAS

Atención Especializada, Área 7
Hospital Clínico de San Carlos
Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid

O. VILARROYA

La Vanguardia
Pelai 28
08001 Barcelona

Introducción

En un plazo de siete años, ésta es la tercera vez que la Fundación Dr. Antonio Esteve patrocina una mesa redonda en la que el protagonista máximo es el ensayo clínico. En nuestra opinión, este interés no es más que el reflejo de la importancia que el estudio sistemático de la eficacia y seguridad de los medicamentos y otros procedimientos terapéuticos tiene en la medicina actual.

El ensayo clínico se ha convertido, en efecto, en el paradigma del método científico aplicado a la clínica. Frente a los estudios epidemiológicos no experimentales, la fuerza del ensayo clínico radica en la capacidad que el método proporciona al investigador para anular o “controlar” el efecto de los sesgos o errores sistemáticos que la simple observación comporta. Y en biomedicina los sesgos son ubicuos, y muchos de ellos nos son desconocidos, tanto en la fase de diseño de un determinado proyecto, como cuando lo analizamos, o cuando intentamos aplicar sus conclusiones a nuestra realidad concreta.

Sus tres características fundamentales, a saber: 1) la presencia de un grupo de comparación concurrente junto al grupo experimental, 2) la asignación aleatoria de los participantes a las diversas opciones en estudio y 3) el enmascaramiento de los participantes en la experiencia hasta donde ello nos sea posible, ya fueron magistralmente definidas por los pioneros del método, allá por los años 40 y 50, y siguen plenamente vigentes.

Sin embargo, es evidente que el método se ha sofisticado mucho en los últimos años. El mejor ejemplo de esta sofisticación es la aplicación de las “Normas de Buena Práctica Clínica” o de los “Procedimientos Normalizados de Trabajo”. Éste es el precio inevitable que

hemos de pagar para garantizar la calidad de los datos, la veracidad de los resultados y, en definitiva, la ética de la experiencia. Estas exigencias tienen su origen histórico en la necesidad de las diferentes agencias reguladoras de reconocerse mutuamente los ensayos realizados en sus respectivos ámbitos de influencia. Sus beneficios son indudables. Pero, a su vez, comportan un peligro evidente. Estas normas no deberían aplicarse a costa de desincentivar la realización de proyectos promovidos por investigadores particulares, colectivo éste que no dispone de los medios y recursos propios de la industria farmacéutica.

La presente monografía pretende poner sobre la mesa algunos de los aspectos más problemáticos o controvertidos que en estos últimos años han ido apareciendo en abundancia en el entorno del ensayo clínico, prueba evidente de que el método está bien vivo. Algunos de estos aspectos son puramente metodológicos (entre ellos los estadísticos); otros podrían etiquetarse de operativos o logísticos; otros, en fin, son de tipo ético, y puede decirse que la mayoría de ellos tienen varios de estos ingredientes. En la presente monografía hemos podido reunir a un conjunto de expertos en estos diferentes ámbitos para tratar conjuntamente de los problemas y controversias que a finales de siglo nos plantea esta tarea colaborativa que llamamos ensayo clínico.

X. Carné* y J. Costa**

Servicios de Farmacología Clínica

*del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y

**del Hospital Germans Trias i Pujol
de Badalona

El consentimiento informado y sus limitaciones

Victoria Camps

Departamento de Ética. Facultad de Filosofía. Universidad Autónoma de Barcelona

Antecedentes y textos normativos

El consentimiento informado se ha convertido en un elemento característico del actual ejercicio de la medicina. No sólo en lo que se refiere a los ensayos clínicos, también otras prácticas médicas, en especial las asociadas con las nuevas tecnologías, cuentan con el condicionante explícito del consentimiento informado. Es un reconocimiento del principio moral del respeto a las personas materializado en el derecho del paciente a determinar y decidir qué se hace con su cuerpo. Gracias a las distintas declaraciones de principios que han tenido lugar sobre todo a partir de los años 60 -informe Belmont, declaración de Helsinki- y a la legislación derivada de ellas, es un supuesto indiscutible de los ensayos clínicos -en los países desarrollados, por lo menos- que la utilización de seres humanos ha de contar con su consentimiento.

Desde el imperativo categórico kantiano que ordena tratar a la humanidad “siempre como un fin y nunca solamente como un medio” a la ley de ensayos clínicos existe una gradación de normas que han ido concretando qué significa, en el caso de la experimentación con seres humanos, el reconocimiento de la dignidad fundamental de cada persona. En primer lugar, uno de los principios de la bioética (Informe Belmont, 1978) proclama el valor fundamental de la autonomía del paciente en las decisiones terapéuticas. La Declaración de Helsinki (1964) establece el requisito del consentimiento informado como una condición indispensable de la investigación biomédica en personas. En nuestro caso se hacen eco de dicha declaración tanto el Real Decreto 561/1993, como el recién aprobado Código de Deontología Médica del Colegio de Médicos de Catalunya el cual, en el artículo 64, establece la obligatoriedad por parte de los médicos experimentadores de requerir “el conocimiento lúcido y el consentimiento libre y explícito de la persona objeto de la experiencia”.

Las condiciones del consentimiento informado

El Código de Nuremberg (1949) señalaba en su primer artículo las que han acabado siendo las condiciones básicas del consentimiento informado. A saber: 1) la capacidad legal del sujeto; 2) la voluntariedad del mismo; 3) la información dada; 4) la comprensión de dicha información. Un análisis de tales condiciones nos permitirá valorar la validez y corrección del consentimiento así como las dificultades de su aplicación práctica.

Capacidad legal y voluntariedad –la primera condición– son complementarias. No se puede exigir un acto voluntario a una persona incapaz para decidir y hacerse responsable de su decisión. Los menores y los mentalmente incapacitados no pueden efectuar ellos mismos el consentimiento que ejercerá, en su nombre, un representante legal debidamente autorizado.

La voluntariedad suele entenderse como ausencia de coerción, manipulación o persuasión¹. El consentimiento debería ser el resultado de una opción libre no instrumentalizada por intereses opacos o poco claros. No obstante, no siempre es fácil determinar dónde acaba la coacción y empieza la libertad del agente que debe consentir. Si el término “coerción” ciertamente alude a una cierta violencia reconocible, no puede decirse lo mismo de la manipulación o la persuasión. Manipular es un concepto más ambiguo que coartar. Bien es cierto que, en el sentido peyorativo que normalmente tiene, la manipulación de personas se acerca mucho a la coerción y siempre es inaceptable. No me atrevería a decir lo mismo de la persuasión. Habida cuenta que existe una obvia asimetría entre el conocimiento del médico y el del paciente, es casi imposible

¹Robert J. Levine, *Ethics and Regulation of Clinical research*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich, 1981.

que, al informar, el médico, que está lógicamente interesado en el ensayo clínico y cree en la bondad del mismo, no trate de persuadir al paciente para que acepte su inclusión en el ensayo. Recordemos que la persuasión está muy asociada al arte de la retórica practicado por los sofistas. Y la sofística no siempre era condenable. Como decía el sofista Gorgias, una cosa es intentar persuadir de algo justo y otra usar las artes de la elocuencia y la persuasión para instrumentalizar intereses espúreos.

La legislación exige que el consentimiento informado se efectúe por escrito, previa lectura de un texto informativo del ensayo, en el cual figura siempre una cláusula que advierte de la libertad del paciente de abandonar el ensayo si así le parece oportuno. Me atrevería a decir que el cumplimiento de tales requisitos, por formales que sean, garantiza casi plenamente la ausencia de coacción y, por tanto, la voluntariedad.

Sin embargo, la voluntariedad no puede separarse de los otros dos elementos que son, en realidad, previos al acto voluntario: la información y la comprensión, o la información comprensible para el paciente. La información ha de ser justa, lo que significa que debe decir todo lo que el paciente necesita saber para poder decidir libremente. Ello implica hacer un esfuerzo que, en ética, es fundamental: ponerse en el lugar del otro. Intentar pensar: “¿qué información querría que me dieran si fuera paciente?”. Con el añadido de que esa información debe ser comprensible para él. Dada la diferencia de conocimientos, o la asimetría de que hablaba antes, entre el médico y el paciente, dada también la diferencia cultural entre unos pacientes y otros, conseguir un texto comprensible en general no es tarea fácil².

²Los elementos que integran una buena información han sido establecidos por algunas de las regulaciones sobre la materia. Quizá la pionera de todas ellas es la procedente del *Department of Health and Human Services Rules & Regulations (DHHS)*, la cual establece que la información debe incluir todo lo que sigue: el objeto de la investigación, las bases de la selección de voluntarios o pacientes, el procedimiento del ensayo, los riesgos e inconvenientes, la descripción de beneficios, las alternativas, la garantía de confidencialidad, las facilidades económicas para el paciente, la posibilidad de hacer preguntas, la libertad de abandonar el ensayo, la garantía del seguro médico. No hace falta decir que una lista tan detallada no evita por sí sola que se planteen miles de dudas a la hora de decidir, por ejemplo, qué son riesgos e inconvenientes o qué significa la posibilidad de hacer preguntas. Informar de algo complejo no es un trámite casi automático, como veremos.

Los Comités de Ética, que supervisan y aprueban los proyectos de ensayos clínicos, garantizan formalmente el cumplimiento de las condiciones anteriores. La presencia en los comités de personas ajenas a la profesión sanitaria hace las funciones de ese “otro” al que el médico debe informar y pedir su consentimiento. Los Comités han conseguido avanzar en el sentido, por ejemplo, de que se vayan eliminando los tecnicismos, que se diga y se oculte lo justo, que se prescinda de lo trivial, que se den todas las condiciones para que la decisión sea voluntaria, que se adapte una información traducida del inglés a una realidad que no es la americana, incluso que el lenguaje utilizado se acerque más a la corrección gramatical.

Podemos decir, pues, que los requisitos éticos formal o teóricamente se cumplen y se cumplen bastante bien. Pero la ética no es sólo una cuestión teórica ni de acatamiento de las formas. Es una cuestión práctica. Las limitaciones del consentimiento informado, a mi juicio, no están tanto en el procedimiento formal, como en la ejecución práctica.

La práctica del consentimiento informado

El texto de información al paciente siempre es insuficiente. Más aún si se cuenta con que el paciente carece de un conocimiento mínimo para entender adecuadamente el ensayo. Por tal razón, en la misma hoja informativa, el paciente es requerido a preguntar todo aquello que le resulte impreciso o de difícil comprensión. Quiere decir esto que el procedimiento del consentimiento informado, o el reconocimiento explícito de la autonomía del paciente, es una forma de favorecer y mejorar el diálogo entre el médico y el enfermo. No tiene sentido algo que seguramente ocurre, aunque es difícilmente comprobable: que el consentimiento informado se convierta en un trámite imprescindible pero simplemente burocrático, un trámite que ejecuta una enfermera y sin que el responsable de la investigación intervenga para nada. Informar bien para que el informado pueda tomar una decisión libre implica siempre “perder tiempo”: hay que dar explicaciones que al médico le parecerán demasiado obvias, contestar preguntas elementales, despejar dudas. Todo lo cual, si se hace, sin duda afianza la relación entre el médico y el paciente. Si se obvia, convierte el consentimiento informado en un simple papel o incluso en una agresión más.

Dado que el consentimiento informado es, de hecho, un contrato que hay que negociar, cabe preguntarse quién debe negociar directamente con el paciente. El Código de Nuremberg establece que “es un deber y responsabilidad personal (del investigador) que no puede ser delegada impunemente”. No obstante, y teniendo en cuenta que el diálogo con el paciente es más efectivo si lo realiza un buen comunicador, quizá no haya que tomarse literalmente la normativa de Nuremberg. La responsabilidad de la información la tiene sin duda el investigador. Que sea él quien la dé en persona o alguien de su confianza, quizá sea una cuestión secundaria.

Un segundo punto a tener en cuenta en la práctica del consentimiento es el posible conflicto entre dos principios de la bioética: el de beneficencia y el de autonomía.

Sobre el papel y en teoría es fácil decir que al paciente se le dan los datos que necesita para poder decidir con total libertad si quiere o no entrar en un ensayo clínico. La realidad es que la mayor parte de los pacientes confía en su médico y accede a hacer lo que él les diga. El modo como el médico le explica al paciente las condiciones del ensayo es casi definitivo para recabar su decisión de participar en él. Por eso me refería antes a las “bondades” de la persuasión. Si el investigador cree en el proyecto, hará lo posible para conseguir pacientes que participen en él. ¿Podemos hablar, en tal caso, de coacción sobre la autonomía? A mi juicio, no. El médico ha de ser consciente de su superioridad profesional y científica, que le obliga, de algún modo, a aconsejar a un paciente que, ante una instancia como la del consentimiento informado, es posible que sólo sepa responder con una pregunta: “usted, en mi lugar, ¿qué haría?”.

El principio de autonomía es, de los cuatro principios de la bioética, el que más desarrollo ha tenido en los últimos años. Lo cual está bien, siempre y cuando la autonomía del paciente no sea la coartada que libera al médico del engorro de tomar decisiones. No creo que suela ser lo más frecuente en el caso de los ensayos clínicos, pero sí en otros casos donde una medicina “defensiva” cede al paciente decisiones que quizá no le corresponden del todo.

Hay que tener en cuenta que el principio de autonomía no se puede invocar por sí mismo generalizándolo, sin tener en cuenta las diferencias entre los pacientes. El mismo respeto a las personas requiere el reconocimiento de

que algunos individuos no son autónomos, y no precisamente porque estén mentalmente incapacitados o sean menores. En un tiempo en que abundan y aumentan los llamados “analfabetos funcionales”, hay que decir que saber leer no es condición suficiente para decidir autónomamente sobre la base de una información más o menos técnica y siempre bastante compleja. De ahí que insistamos en que, más que preocuparnos por la incorrección procedimental o formal, importa que nos concentremos en el cómo se informa y se recaba la comprensión en la práctica.

¿Limitaciones del consentimiento informado?

Las dificultades prácticas que acabo de mencionar sin duda son dificultades, pero perfectamente salvables. Requieren sólo voluntad de hacerlo. Un voluntarismo que es condición fundamental de la ética. Cumplir un requisito legal es el primer paso, pero un paso insuficiente. El problema de las leyes no es sólo tenerlas, sino aplicarlas bien. Lo cual exige una virtud, que Aristóteles llamaba *phrónesis* (prudencia): la disponibilidad para hacer lo justo en el momento justo, o para encontrar el término medio adecuado a cada caso. Si hay una fórmula general para redactar correctamente el texto del consentimiento informado, no hay fórmulas que indiquen cuál es la mejor manera, en cada caso, de requerir prácticamente ese consentimiento. Ahí entra la virtud del investigador.

Un último punto que no habría que despreciar. Prácticas como la del consentimiento informado no sólo son el signo externo, como se ha dicho al principio, del respeto a la dignidad fundamental de la persona y de su derecho a la autodeterminación; también tienen una función pedagógica tanto para el médico como para el paciente. Al paciente le es dada a conocer una realidad que antes se le ocultaba. Con ello se le dan elementos para poder ejercer mejor su libertad y, en consecuencia, su responsabilidad. Se le da incluso la capacidad de participar en una empresa que, finalmente, busca el beneficio de la ciencia y de los enfermos. En cuanto al médico, el consentimiento informado es un ejercicio de humildad y de paciencia y, en consecuencia, de democracia si, como hemos dicho, informar y recabar el consentimiento supone también escuchar. En los Comités de Ética que, de algún modo, representan a la sociedad, el análisis del con-

sentimiento informado significa una apertura de la profesión sanitaria hacia otros conocimientos y una oportunidad de valorar aspectos problemáticos que las inercias de la profesión impiden ver o considerar justamente.

BIBLIOGRAFÍA

Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Doyma, 1994.

DISCUSIÓN

F. GARCÍA ALONSO: Desde mi punto de vista, el escenario en el cual se desarrolla la solicitud del consentimiento informado por parte del investigador es un escenario por definición patológico. Por ello, creo que es muy difícil que se cumplan unos requerimientos mínimos en el proceso de su obtención. Quien ha de pedir el consentimiento es el investigador y éste debe explicar al paciente sus posibles alternativas tanto si participa como si no en el ensayo clínico. El conflicto es evidente si consideramos que el investigador recibe una remuneración económica por cada paciente que incluye en el estudio. Es obvio que una persona que debe explicar las alternativas del ensayo clínico a otra, con menos información, partiendo de que a una de ellas le conviene económicamente, por muy justas que sean sus apreciaciones, incurre en un sesgo difícil de resolver.

M.V. CAMPS: No creo que exista ninguna solución que elimine del todo cualquier posibilidad de corrupción por parte del investigador, entendiendo como tal el perseguir más los intereses privados que los intereses públicos. Dado que es imposible ser totalmente imparcial y desinteresado, todo dependerá de la capacidad del investigador para analizar la bondad del ensayo por encima de los beneficios materiales. Por otro lado, tampoco creo que fuese una solución eliminar dicho beneficio económico. Probablemente el propio paciente sabe o sospecha que, además de que se está experimentando con él, existen también intereses económicos por parte del médico. Otra cuestión que no he citado y que está íntimamente relacionada con ésta es si los comités éticos deberían acceder a la información económica del ensayo clínico.

J.M. MIRÓ: Aunque estoy en parte de acuerdo con el escenario descrito, quería añadir que no todos los ensayos clínicos comportan una remuneración económica. En cambio, consi-

Beauchamp TL, McCullough LB. Ética médica. Las responsabilidades morales de los médicos. Barcelona: Labor, 1987.

Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Eudema, 1989.

Levine RJ. Ethics and Regulation of Clinical research. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1981.

Quintana O. Bioética y consentimiento informado. En: Casado M (ed). Materiales de Bioética y Derecho. Barcelona: Cedecs, 1996.

dero que en todos los casos sí que existe un claro interés científico en realizarlos. También me gustaría añadir que en nuestro medio falta cultura en la práctica formal del consentimiento informado, tanto por parte del investigador como por parte de los participantes en el ensayo clínico. Por un lado, en ocasiones puede producirse un sesgo por abuso de confianza por parte del propio investigador, mientras que, por otro, no existe suficiente cultura en recabar toda la información por parte de los sujetos participantes en el estudio. Si bien el marco legal está cada vez mejor definido, en mi opinión la solicitud del consentimiento informado en la práctica clínica diaria debe mejorar mucho.

M.V. CAMPS: Por este motivo me he referido al aspecto pedagógico del consentimiento informado, en el sentido de que introduce un elemento importante que es la sospecha. Es bueno que el paciente sospeche que se le está utilizando, porque lo convierte en más exigente e incluso en más participativo. Otro aspecto que convendría señalar es que, además del interés económico y del interés científico, debe considerarse el interés social. Cuando se discuten los principios de bioética, se centra preferentemente la atención en el de autonomía como principio estrella, mientras que el principio de justicia, muy relacionado con los aspectos económicos, queda generalmente relegado. Cuando en los comités éticos se comenta que un ensayo clínico tiene un interés preferentemente comercial, ello debería plantearnos una reflexión desde el punto de vista ético, dado que posiblemente no sería justo realizarlo. La cuestión de la equidad en sanidad es un tema muy poco analizado, sobre todo en un sistema de sanidad público en el que, se supone, deben priorizarse las gestiones. Por ello, considero que debería darse más relevancia al principio de la justicia.

La protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos: supervisión de la conducción del ensayo clínico por el Comité Ético de Investigación Clínica

Rafael Dal-Ré

Departamento Médico. SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Madrid

Introducción

La comunidad médica se planteó hace varias décadas que, en la investigación clínica, la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes en ensayos clínicos (EC) es un principio fundamental de obligado cumplimiento. Para asegurar que esto se lleva a cabo en todo EC, las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), a partir de la Declaración de Helsinki, establecen dos niveles fundamentales de actuación: a) el individual, y b) el colectivo, el de la propia sociedad. Para cumplir el primero, el propio paciente debe aceptar participar en el EC, después de ser adecuadamente informado sobre las características del mismo; para el segundo, y bajo la perspectiva de que el investigador no debe ser el único en juzgar si el proyecto es éticamente aceptable¹, el protocolo debe ser aprobado por un comité independiente y multidisciplinar, conocidos en España como Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC)*, que confirme que el EC propuesto es ética y científicamente correcto, con un balance beneficio/riesgo favorable. Sin embargo, la responsabilidad del CEIC de asegurar la protección de los participantes en el EC, no termina una vez ha aprobado el protocolo del mismo. Así, la legislación española vigente establece que debe realizar “el seguimiento del EC desde su inicio hasta la recepción del informe final”². Del mismo modo, las BPC acordadas en la Conferencia Internacional de Armonización³, y que en un futuro

próximo deberán ser adoptadas por las normativas de EEUU, Japón y los estados miembros de la Unión Europea, establecen que el CEIC ‘deberá realizar una revisión continua de cada EC en marcha’. Por tanto, la protección de los participantes en los EC es una responsabilidad que el CEIC debe llevar a cabo desde antes de que el EC se inicie hasta que el último paciente concluye su participación en el mismo. De esta forma, el CEIC garantiza públicamente, ante la sociedad, la protección de los participantes en los EC³. La publicidad que se ha dado en algunos países a ciertos casos de fraude y conductas poco éticas en investigación clínica, puede contribuir a minar la confianza que la sociedad tiene en ésta. Por ello, sólo si la opinión pública observa que la investigación se lleva a cabo con los estándares éticos más estrictos se mantendrá la confianza de la sociedad en la investigación médica y su deseo en cooperar en ella⁴.

A pesar de lo anteriormente mencionado, hace tiempo que se acepta que los CEIC no pueden estar seguros de que los EC se realicen según los protocolos previamente aprobados^{4,5}. ¿Qué actitud pueden adoptar los CEIC de nuestro país ante esto? Este asunto ha sido abordado por diversos autores e instituciones desde hace años, pero todavía perdura una viva controversia. En concreto, se han planteado varios tipos de seguimiento a realizar por los CEIC a los EC en marcha (tabla I). A continuación se hará referencia a los cuatro primeros señalados en la tabla I.

Revisión continua de los EC en marcha aprobados por el CEIC

Esta actividad, considerada como propia de los CEIC^{1-3,6-8} suele quedar reducida a la emi-

*Estos Comités reciben diversas denominaciones dependiendo del país de que se trate. A partir de este momento se denominará CEIC a todos los Comités que revisan los protocolos de investigación médica, se refieran o no a España.

TABLA I.
TIPOS DE SEGUIMIENTO DE ESTUDIOS
EN MARCHA POR LOS COMITÉS ÉTICOS
DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA^{5,9}

-
- a) Revisión continua
 - b) Monitorización de la integridad de los datos
 - c) Monitorización del proceso de obtención del consentimiento informado de los participantes
 - d) Supervisión del correcto cumplimiento del protocolo aprobado por el CEIC
 - e) Revisión para identificar estudios no aprobados por el CEIC
-

sión por parte del investigador de un informe periódico (generalmente anual) que somete al CEIC. Esto, sin embargo, no siempre se cumple, y de hecho en Canadá sólo el 53% de los CEIC requiere este informe de los investigadores⁹. Un estudio australiano puso de manifiesto que sólo el 60% de los investigadores reconoce que había enviado tal informe al CEIC¹⁰. El informe anual, que en algunos centros consiste en rellenar un cuestionario estándar emitido por el CEIC, debe establecer si el proyecto ha concluido, si ha sido abandonado (y cuál es la razón), o si todavía está en marcha según el protocolo (y sus enmiendas ulteriores) aprobado por el CEIC¹.

Recientemente, se ha propuesto además que el CEIC debe comprobar de forma regular la publicación de los resultados de la investigación¹¹. Esto debiera hacerse de forma selectiva, quizás mediante una selección al azar de los estudios a auditar¹¹. Otra posibilidad es que el CEIC requiera de los investigadores que le informen sobre la publicación de los resultados de sus EC. En este sentido, el CEIC deberá tener en cuenta que hay EC en los que por su naturaleza (p. ej., un EC en fase 3, comparativo frente a una alternativa terapéutica) la publicación de los resultados tiene más trascendencia para la comunidad médica que otros (p. ej., un EC en fase 2, de rango de dosis).

Monitorización de la integridad de los datos

La integridad en la recogida y análisis de datos se ha enfatizado en multitud de ocasiones. Todas las partes involucradas en un estudio tienen la responsabilidad individual y colectiva de asegurar la integridad y calidad de los datos¹².

Aunque el promotor es responsable de asegurar el control de calidad de los datos^{3,13}, se

ha sugerido que los CEIC hagan un seguimiento más estrecho de la conducción de los EC, más allá de la recepción de los informes por parte de los investigadores. Así, desde 1987 en Canadá se requiere que el CEIC, con ocasión de la revisión inicial del protocolo, establezca, como una condición previa para aprobar el estudio, si es necesaria la monitorización del mismo y los procedimientos para ello⁷. Poco después se evidenció que el requerimiento de monitorización no quedó claro para los investigadores y miembros de CEIC canadienses, y se sugirió que los investigadores se involucraran directamente en el diseño de la monitorización de sus propios estudios¹⁴. En el Reino Unido, se entiende que la monitorización de todos los estudios en marcha por los CEIC es impracticable, pero que éstos lo pueden requerir para ciertos proyectos¹. En el extremo opuesto, Levine⁵ entiende que los CEIC no deben monitorizar rutinariamente la actividad de los investigadores, entre otras cosas, porque afectaría negativamente a la confianza mutua que debe existir entre CEIC e investigadores.

Si se acepta que hay que asegurar que la conducción del EC se realiza según el protocolo aprobado por el CEIC mediante la monitorización y auditorías, se ha de plantear la cuestión de quién debe hacerlo. Cuatro sujetos, en principio, podrían realizarlo: el promotor, los propios investigadores, el CEIC, y las autoridades sanitarias. Sobre éstas, al margen de la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU, que tiene en funcionamiento un programa de inspección a investigadores clínicos desde la década de los años 70, poco se ha avanzado en el establecimiento de las inspecciones en otros países. Por otra parte, estas inspecciones las realiza la FDA meses, e incluso años, después de concluido el EC; es decir, los hallazgos no se producen durante la conducción del estudio.

Las BPC establecen que los promotores deben monitorizar la realización de EC, entre otras cosas, para verificar que se protegen los derechos y el bienestar de los sujetos, y que los datos comunicados son exactos y completos^{3,13}. Cuando el promotor es una compañía farmacéutica, se tiene una razonable seguridad de que designará un suficiente número de monitores que permitan la correcta supervisión de todos los centros involucrados en EC; además, cuentan con sus unidades de auditoría, que auditan un determinado número de centros involucrados en EC específi-

cos¹⁵. ¿Qué ocurre cuando el promotor no es una compañía farmacéutica? En los EEUU, al menos, la mayoría de los grandes EC multicéntricos cuentan con programas de control de calidad¹². Así, por ejemplo, el National Cancer Institute (NCI), el más importante promotor de EC en oncología en el mundo¹⁶, estableció el Clinical Trials Monitoring Service en 1979¹⁷. Además, muchos de los distintos grupos cooperativos del NCI, como el Cancer and Leukemia Group B (CALGB), tienen sus propios sistemas y equipos de auditoría. Como ejemplo, baste mencionar que el equipo de auditoría del CALGB lo forman 15 personas (médicos, enfermeras y personal de control de datos), y auditan cada centro, al menos, una vez cada tres años¹⁶. En Europa el desarrollo de estos equipos de auditorías está mucho menos avanzado. Sin embargo, hay ciertas organizaciones como la European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC, que tienen desde hace años grupos de monitorización y auditoría de los EC que promueven.

En ciertos países, los CEIC tienen una responsabilidad definida en cuanto a la monitorización de los estudios. Así, en Canadá el CEIC deberá asegurarse que esta labor se lleva a cabo, y para ello puede requerir que la realicen miembros de la propia institución donde se desarrolla el estudio o personas ajenas a aquélla⁷. La realidad, sin embargo, es que sólo el 18% de los CEIC canadienses reconocen monitorizar los estudios en marcha⁹. En Australia, donde también se requiere que el CEIC supervise la conducción de la investigación clínica hasta su conclusión, pudiendo nombrar a un monitor independiente para ello^{8,18}, sólo el 23% de los CEIC declara que en algún momento visitó a los investigadores cuando éstos tenían un estudio en marcha¹⁸; un estudio mostró, sin embargo, que sólo el 5% de los investigadores australianos reconoce que habían sido auditados por el CEIC¹⁰.

La posibilidad de que sean los investigadores quienes desarrollen un procedimiento de monitorización de su propio estudio tendría un efecto positivo añadido al de asegurar la calidad de los datos: la educación del personal investigador⁹.

Monitorización del proceso de obtención del consentimiento informado

En el proceso de obtención del consentimiento informado del sujeto participante en el

EC, la información debe ser suministrada a éste por escrito, y el investigador debe contestar todas las preguntas que el paciente le formule sobre el EC. En las regulaciones de los EEUU, y posteriormente en las BPC europeas, se han incluido una serie de elementos de información que debe contener la hoja de información a entregar al sujeto. La FDA ha comunicado que de sus inspecciones se desprende que el 54% de los investigadores cometen errores en el proceso de obtención del consentimiento informado¹⁹. Las auditorías de la CALGB mostraron que entre 1982 y 1984 hubo deficiencias en este aspecto en el 19% de los enfermos, mientras que en el trienio 1990-92 este porcentaje disminuyó hasta el 4%¹⁶. Un reciente estudio británico, en el que un CEIC realizó un seguimiento activo del 10% de los estudios que había aprobado en el año previo, mostró que de 30 estudios sólo en 14 de ellos se habían completado correctamente todos los formularios, y en 13 uno o más de los formularios no estaban disponibles⁴.

Los CEIC consumen mucho tiempo en la revisión y modificación de los documentos de información para los participantes en EC²⁰⁻²². Una vez aprobado el protocolo e iniciado el EC, se ha sugerido que los CEIC, en ocasiones, comprueben la información que realmente se ofrece a los enfermos y cómo se obtiene el consentimiento informado¹; de hecho, en los EEUU los CEIC tienen la autoridad de presenciar, bien directamente o por terceros, el proceso de obtención del consentimiento informado de los sujetos⁶. Ésta es sin duda una tarea costosa tanto en tiempo como en recursos humanos. Es más, se ha mencionado que la presencia directa de miembros de CEIC en el proceso de obtención del consentimiento informado no debe ser puesta en práctica, pues es una intromisión directa en el proceso de la investigación²². Una alternativa más aceptable es la monitorización a posteriori de los formularios de consentimiento. Así, Faden et al²² revisaron 216 casos incluidos en EC; en concreto revisaron quién solicitó el consentimiento, cuándo y dónde se obtuvo, y si hubo un testigo, quién fue éste. Este estudio supuso 160 horas de trabajo. La monitorización realizada por dos miembros -un lego y un médico- de un CEIC británico de estudios en marcha incluía una reunión con el equipo de investigadores en la que, además de discutir las respuestas dadas por los investigadores a un cuestionario, se inspeccionaron los formularios de consentimiento informado y los cuadernos

de recogida de datos: el coste de cada reunión se estimó en unas 30.000 pesetas, ya que se consumieron 6 horas/persona⁴.

Supervisión del correcto cumplimiento del protocolo

Hay unanimidad en aceptar que, una vez un EC se ha puesto en marcha, los investigadores tienen la obligación de realizar el EC según el protocolo aprobado por el CEIC. Las modificaciones ulteriores del protocolo deben ser aprobadas por el CEIC antes de su puesta en práctica^{1,3,6,8,13}. Este principio puede tener pequeños matices en su forma de aplicación -como por ejemplo en cuanto a modificaciones menores-, a considerar en países concretos según la normativa local de cada uno de ellos. Lo cierto es que es relativamente frecuente que los investigadores modifiquen el protocolo aprobado y, sin aprobación previa por el CEIC e incluso sin su conocimiento, continúen la realización de su investigación con una o varias modificaciones importantes respecto al protocolo inicial. Esto se evidenció en el 10% de los estudios auditados por un CEIC en el Reino Unido⁴. En un estudio australiano, el 14% de los investigadores reconoció este hecho mencionando, entre otras, modificaciones tales como disminuir el número de fármacos a ser comparados en un EC, modificar el número de pacientes reclutados, ampliar el rango de edad de los sujetos a incluir en el estudio, y alterar la frecuencia de una prueba invasiva¹⁰.

Otro aspecto que la monitorización de los EC en marcha puede poner en evidencia es la existencia de desviaciones del protocolo. Esto es una constante que, hasta cierto punto, se puede considerar como inevitable en los resultados de las auditorías realizadas por compañías farmacéuticas, autoridades sanitarias o por las propias organizaciones públicas promotoras de EC. Así, el 27% de los 67 investigadores auditados en 15 países por una firma farmacéutica a finales de los años 80, mostró deficiencias en la adhesión al protocolo del EC¹⁵. En las más de 2.300 auditorías realizadas por la FDA entre 1977 y 1990 se demostró que el 26% de los investigadores clínicos había cometido errores en el correcto seguimiento del protocolo¹⁹. Las 691 auditorías realizadas a los centros del CALGB por su equipo de auditoría han puesto de manifiesto que entre 1982 y 1992 se había producido una incorrecta inclusión en EC del 5% de los pacien-

tes, y que se habían cometido errores graves en las dosis de fármacos administrados en el 11% de los enfermos; estos errores incluyeron omitir la administración de un fármaco en un régimen terapéutico que constaba de tres a cinco quimioterápicos, un cambio de la dosis administrada superior al 15% de la correcta, o administrar un fármaco equivocado¹⁶.

Los programas de monitorización y auditoría tienen un significativo componente de educación para los equipos involucrados en la investigación. Esto se hace patente en los EC promovidos, monitorizados y auditados por las compañías farmacéuticas. Esto mismo se ha señalado por los equipos de auditores de grupos cooperativos tales como el CALGB¹⁶.

Papel de los CEIC en el seguimiento de los EC en marcha en España

En 1996, el 86% de los 454 protocolos de EC sometidos al Ministerio de Sanidad fue promovido por compañías farmacéuticas (M^aJ Fernandez, M^o Sanidad; comunicación personal). Son éstas, por tanto, las que siguiendo la normativa vigente² deben monitorizar la realización de los EC: los CEIC deben tener una razonable tranquilidad en que esto se realiza de forma adecuada. En todo caso, pueden requerir del promotor las garantías de que así se hace.

Lo que ocurre en el otro 14% de EC, en los que una Sociedad Científica o los propios investigadores son los promotores, es algo que, en principio, se debe admitir que es muy diferente: no es habitual que estos estudios se monitoricen. Es lógico pensar que la mayor preocupación de los CEIC radicará en los EC que no van a ser monitorizados o auditados⁹. Ante esta situación, los CEIC pueden optar por varias posturas, entre las que se incluyen las recogidas en la tabla II.

Así, pueden tomar una actitud pasiva, la más común entre los CEIC de España y del resto de los países occidentales, y entender que los investigadores cumplirán con todos los requisitos incluidos en el protocolo aprobado, esperando que cualquier modificación al mismo les sea notificada, sea o no necesaria su aprobación según lo especificado en la normativa vigente²; por lo que se ha mencionado antes, es de esperar que esto no siempre ocurra. En ocasiones, ante ciertos protocolos de especial riesgo, o por cualquier otra circunstancia, el CEIC puede requerir al investigador informes del estado del ensayo con una periodicidad

dad inferior a la habitual de 12 meses. En todos estos casos, la postura del CEIC es la de ser mero receptor de información que, eventualmente, puede dar lugar a acciones específicas por parte del mismo.

Sin embargo, la única forma en que se asegurará un avance decidido y constante en la investigación clínica que se realiza en España es mediante el entrenamiento y educación en las prácticas éticas de investigación de aquellos miembros de las profesiones sanitarias con interés en esta faceta profesional. Los CEIC de nuestro país pueden desempeñar un papel crítico a este respecto²³. Hay que tener presente que, por ejemplo, en Australia el 15% de los CEIC ha recibido informes de prácticas de investigación no éticas¹⁸. En este sentido, los CEIC de nuestro país debieran empezar a considerar el tomar una actitud más activa. Ésta podría plasmarse de dos formas: a) requerir de los investigadores un detallado procedimiento de monitorización del EC, y b) establecer un sistema por el que alguno de estos EC sea monitorizado o auditado por personal de la institución en donde se realiza el EC. En el primer caso, si el promotor es una Sociedad Científica o un grupo colaborativo, dentro del presupuesto del EC se debería incluir la partida necesaria para que, como un mecanismo de control de calidad²⁴, cada centro fuese monitorizado de forma periódica, y así debiera recogerse en la documentación presentada al organismo que eventualmente financiara el EC como, por ejemplo, el Fondo de Investigaciones Sanitarias. Por otra parte, y teniendo en cuenta que muchas Sociedades Científicas tienen acuerdos institucionales con diversas compañías farmacéuticas para el desarrollo de diversas actividades científicas, es labor de aquéllas destinar una partida presupuestaria para abordar los gastos de la monitorización de los EC que promueven. En todo caso, el promotor debe asegurarse que los monitores sean personas entrenadas en esta actividad.

Con respecto a que la propia institución disponga de personal que monitorice o audite ciertos EC, esta labor se puede empezar a poner en práctica en centros en los que existen unidades específicas que tienen como labor la de agilizar el proceso ético, administrativo y financiero de los EC y otros proyectos de investigación. Estas unidades, que reciben distintos nombres según el hospital del que se trate, son, en esencia, el punto de encuentro entre el CEIC, los investigadores, los promotores y la gerencia del centro. Este tipo de uni-

TABLA II.
MONITORIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA POR PARTE DE LOS COMITÉS ÉTICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA

-
- 1.- Monitorización pasiva:
 - 1.1.- Esperar que los investigadores envíen un informe periódico según regulación vigente
 - 1.2.- En ciertos ensayos, requerir al investigador el envío de informes con una periodicidad predeterminada

 - 2.- Monitorización activa como condición para la aprobación del protocolo*:
 - 2.1.- Requerir del promotor el compromiso formal de establecer una monitorización periódica
 - 2.2.- Requerir de la institución donde se realizará el ensayo la monitorización del mismo, en extensión e intensidad variables según recursos disponibles
-

*Especialmente relevante en estudios promovidos por Sociedades Científicas o investigadores independientes, que no plantean monitorización/auditorías del ensayo.

dades está ya en funcionamiento en algunos hospitales de varias Comunidades Autónomas. Como ejemplo, se puede mencionar la 'Agencia de EC' del Hospital Clínic de Barcelona, que bien podría auditar los EC que le indique el CEIC. La intensidad de esta función, desde la mera revisión de los formularios de consentimiento hasta una detallada revisión del cumplimiento del protocolo, es algo que deben decidir el CEIC y la institución, teniendo siempre en cuenta los recursos disponibles. Por otra parte, esta función también podría encauzarse a través de los Servicios de Farmacología Clínica, en general, muy activos en todo lo referente a la realización de EC. En última instancia, será la calidad de la investigación realizada en el centro la que se beneficiará de todo esto. Hay que resaltar que muchos investigadores^{4,9,10,17,18} coinciden en señalar que la monitorización activa de los EC en marcha por parte del CEIC es algo positivo como herramienta educativa para los investigadores y para prevenir que la investigación se realice de forma incorrecta. Esta actividad se ha de entender como una afirmación ante la opinión pública de que la investigación clínica se realiza de forma ética⁹.

Conclusión

La labor de los CEIC ha transformado la conducción de la investigación clínica en los últimos años, no sólo en España sino también en países como los EEUU²⁵. Al margen de que los CEIC deban facilitar la realización de la investigación ética e impedir la que no lo es²⁶⁻²⁸, deben empezar a plantearse, aunque no lo requiera la normativa vigente² ni la futura que se derive de las nuevas BPC recientemente acordadas³, un papel más activo del que ahora realizan: asegurar una monitorización activa de todos los EC que se llevan a cabo, sea quien sea el promotor de la misma, no es sólo un método para asegurar la calidad de los EC, sino que es una herramienta educativa que deben considerar con seriedad. Debido a que hasta la fecha son minoría los EC que los CEIC españoles evalúan cuyo promotor no es la industria farmacéutica, parece razonable esperar que aquellos centros que más EC realizan sean los primeros en poner en práctica esta actividad. En todo caso, si esta propuesta no se materializa en los próximos años en centro alguno de nuestro país, al menos puede servir para generar una discusión abierta sobre este asunto, que va más allá de la labor que en la actualidad realizan los CEIC.

BIBLIOGRAFÍA

- Royal College of Physicians. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects. 3ª ed. Londres: The Royal College of Physicians of London, 1996.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril. BOE, 13 de mayo de 1993.
- International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996.
- Smith T, Moore EJH, Tunstall-Pedoe H. Review by a local medical research ethics committee of the conduct of approved research projects, by examination of patients' case notes, consent forms, and research records by interview. *Br Med J* 1997; 314: 1588-1590.
- Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. (2ª ed). Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1986.
- Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations. 45 CFR Part 46. Protection of Human Subjects. Washington: U.S Government Printing Office, 1995.
- Medical Research Council of Canada. Guidelines on research involving human subjects. Ottawa: Ministry of Supply and Services, 1987.
- Commonwealth Department of Health and Community Services. Guidelines for Good Clinical Research Practice in Australia. Woden, 1991.
- Weijer C, Shapiro S, Fuks A, Glass KC, Skrutkowska M. Monitoring clinical research: an obligation unfulfilled. *Can Med Assoc J* 1995; 152: 1973-1980.
- McNeill PM, Berglund CA, Webster IW. Do Australian researchers accept committee review and conduct ethical research? *Soc Sci Med* 1992; 35: 317-322.
- Savulescu J, Chalmers Y, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *Br Med J* 1996; 313: 1390-1393.
- DeMets DL, Meinert CL. Data integrity. *Controlled Clin Trials* 1991; 12: 727-730.
- CPMP working party on efficacy of drugs. Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. III/3976/88-EN. Final. Bruselas, julio de 1990.
- Miller JN. Ethics review in Canada: highlights from a national workshop. Part 1. *Ann Roy Coll Phys Surg Can* 1989; 22: 515-523.
- Poy E. Auditing of international trials. En: Ruiz J, Lahuerta J, Lardinois R (ed). *Communication in Pharmaceutical Medicine*, Madrid, Septiembre 1990. Barcelona: Prous Science Publishers, 1991; 239-246.
- Weiss RB, Vogelzang NJ, Peterson BA, Panasci LC, Carpenter JT, Gavigan M, et al. A successful system of scientific data audits for clinical trials. A report from the Cancer and Leukemia Group B. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 459-464.
- Mauer JK, Hoth DF, Macfarlane DK, Hammershaimb LD, Wittes RE. Site visit monitoring program of the Clinical Cooperative Groups: results of the first 3 years. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1177-1187.
- McNeill PM, Berglund CA, Webster IW. Reviewing the reviewers: a survey of institutional ethics committees in Australia. *Med J Aust* 1990; 152: 289-296.
- Lisook AB. FDA audits of clinical studies: policy and procedure. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 296-302.
- Robertson JA. Taking consent seriously: IRB intervention in the consent process. *IRB Rev Hum Subj Res* 1982; 4: 1-5.
- Grodin MA. A 12-year audit of IRB decisions. *QRB* 1986; 12: 82-86.
- Faden RR, Lewis C, Rimer B. Monitoring informed consent procedures: an exploratory record review. *IRB Rev Hum Subj Res* 1980; 2: 9-10.
- Dal-Ré R. Comités éticos de investigación clínica: algo más que el cambio de nombre (editorial). *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 580-582.
- Guallar E, Conde J, de la Cal MA, Martín-Moreno

- JM, en nombre del Grupo de Evaluación de la Actividad del Fondo de Investigaciones Sanitarias entre 1988 y 1995. Guía para la evaluación de proyectos de investigación en ciencias de la salud. *Med Clín (Barc)* 1997; 108: 460-471.
25. Edgar H, Rothman DJ. The institutional review board and beyond: future challenges to the ethics of human experimentation. *Milkbank Q* 1995; 73: 489-507.
26. Redshaw ME, Harris A, Baum JD. Research ethics committee audit: differences between committees. *J Med Ethics* 1996; 22: 78-82.
27. Moodie PCE, Marshall T. Guidelines for local research ethics committees. *Br Med J* 1992; 304: 1293-1295.
28. Penn ZJ, Steer PJ. Local research ethics committees: hindrance or help? *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 1-2.

DISCUSIÓN

E. GUALLAR: Creo que tanto el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) como el Instituto de Salud Carlos III y sus colaboradores son conscientes de que es necesario financiar de una manera global todos los gastos que conllevan los trabajos de investigación. Por ello, no estaría de más que el FIS se planteara la financiación tanto del personal investigador como de los aspectos relacionados con la monitorización de los proyectos que genera. Si bien se está intentando subsanar todos estos aspectos, creo que todavía queda mucho camino por recorrer, y más partiendo de los escasos fondos que se dedican a investigación. Por tanto, estoy totalmente de acuerdo en que en las partidas de los presupuestos de todos los estudios del FIS, no sólo de los ensayos clínicos, se debería reflejar realmente lo que cuesta la investigación. Sólo de esta forma se podrán realizar estudios, podrá haber investigadores profesionales y podrá sobrevivir la investigación, sobre todo en el ambiente de competitividad y de liberalismo en que van a entrar las instituciones sanitarias.

M.I. LUCENA: Una de las cuestiones que conlleva plantearse es ¿por qué los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) no exigen que se publiquen los ensayos clínicos que han aprobado? Si su aprobación inicial presupone que el estudio es científicamente válido, éticamente correcto y clínicamente relevante, la posterior publicación constituiría una prueba más de su calidad. Según mi experiencia, los comités no se preocupan excesivamente de los resultados de los ensayos clínicos, ni de su posterior publicación.

R. DAL-RÉ: En el trabajo de Savulescu y cols. (1996)^a se plantean reflexiones muy interesantes sobre este tema. Sin embargo, no sé si en España los CEIC deberían exigir o no la publicación de los ensayos clínicos. Es preci-

so tener en cuenta que, en el caso de estudios promovidos por la industria farmacéutica, en general la comunidad médica prefiere que se publiquen los estudios de Fase III que los de rango de dosis. Según mi experiencia, este tipo de ensayos clínicos se publican muy rara vez. Otro factor a considerar es que, a menudo, el investigador espera que sea el promotor quien escriba el trabajo, para posteriormente encargarse de revisar la versión definitiva. Escribir no es fácil y requiere dedicación, por lo que no siempre disponemos del tiempo necesario para hacerlo. Tal vez por ello, debemos asumir nuestra parte de culpa en esta falta de publicación de resultados de los ensayos clínicos. Por último y como tema de gran actualidad, cabe añadir que también influye la tendencia a publicar preferentemente los estudios positivos. Por tanto, son muchos los factores que intervienen en este problema. Si bien creo que los comités deberían pedir información sobre la evolución y los resultados de los estudios a los investigadores, incluso las publicaciones si las hubiere, no parece que sea muy factible exigir de antemano la publicación.

F. BOSCH: Me gustaría añadir un comentario con relación a la protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos y los CEIC, en concreto, respecto al tema de la confidencialidad. Se ha dado el caso en nuestro país de que algún CEIC ha exigido el estricto mantenimiento de la confidencialidad de los datos de los pacientes incluso frente al promotor. Teniendo en cuenta que antes de su inclusión en el ensayo clínico el participante es informado de la necesidad de acceder a sus datos durante la monitorización y las auditorías y que, posteriormente, ello queda avalado con la concesión de su consentimiento, ¿cuál es tu opinión al respecto?

R. DAL-RÉ: En todas las hojas de información al paciente se especifica que un monitor, y

^aCorrespondiente a la referencia nº 11 del capítulo de R. Dal-Ré.

eventualmente un representante de las Autoridades Sanitarias, pueden comprobar los datos del participante en el ensayo clínico, siempre manteniendo la confidencialidad de dicha información. Nunca nos han planteado este tipo de comentarios, y deduzco que probablemente se trate de un problema de interpretación. Habría que discutirlo con el comité, con especial énfasis en las exigencias de las normas de Buena Práctica Clínica. Es difícilmente justificable que un monitor de un ensayo clínico no pueda cotejar los datos de la historia con los del cuaderno de recogida de datos, por lo que en caso de mantenerse este tipo de posturas, es preferible no llevar a cabo el estudio en este centro.

X. CARNÉ: Como moderador voy a permitirle la licencia de introducir una pregunta a raíz de un comentario que has hecho y que creo que es importante. Estoy de acuerdo en que la monitorización por parte de los comités es más justificable en los ensayos no promovidos por la industria farmacéutica, que suponen un 14% del total. Según datos proporcionados por Esmeralda Cuaresma, en este tipo de ensayos es donde aparecen más discrepancias entre la opinión del CEIC y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ello podría interpretarse en que, de alguna manera, los comités estarían favorablemente sesgados a aprobar los protocolos promovidos por sus compañeros de trabajo. Por tanto, donde teóricamente es más necesario el seguimiento y "control" de los estudios, precisamente resulta más complicado llevarlos a cabo. ¿Qué opinas sobre esta aparente contradicción o discrepancia?

R. DAL-RE: Comentando este tema con diversos miembros de CEIC se confirma lo que aparece en la literatura y sucede en otros países. A pesar de que los miembros del comité que presentan proyectos de investigación no están presentes cuando se discute la eventual aprobación de su estudio, existe una especie de compromiso por parte del propio CEIC hacia él. Ello conlleva que se analice de modo diferente el proyecto de un servicio propio que otro externo al centro. Sin embargo y desde mi perspectiva, creo que un trato favorable hacia un investigador no le supone ningún tipo de favor, dado que al final un estudio de menor calidad repercute negativamente sobre el propio servicio. A pesar de todo y partiendo de que este tipo de decisiones participan personas con intereses muy diversos, considero que es inevitable la

aparición de conflictos como el comentado. Difícilmente existirá una solución sencilla para este tipo de contradicciones, pero considero que es muy positivo conocerlas y discutir las con tranquilidad. En mi opinión, la mejor manera de fomentar la investigación clínica en España es mejorando la educación en investigación. Para realizar ensayos clínicos de calidad se requieren médicos, farmacéuticos, diplomados en enfermería y otros profesionales convenientemente formados y a los que realmente les guste la investigación, independientemente de quién sea el promotor que diseñe los estudios.

C. BROTONS: Se ha comentado que el 86% de los ensayos clínicos que se realizan en España están financiados por la industria farmacéutica. Según ello, el porcentaje de ensayos clínicos no patrocinados por la industria en nuestro país es inferior al de otros lugares como Inglaterra, donde se calcula que es del 50%. Si además añadimos que organismos como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) de forma tácita no financian los ensayos clínicos puesto que suponen que es la industria farmacéutica la que lo hace, todo esto limita el que se incentive la realización de ensayos clínicos independientes en España. Me pregunto si se dispone de datos sobre cuál es el impacto de estos ensayos clínicos nacionales en el total de las contribuciones científicas y si no sería necesario reclamar más investigación patrocinada por instituciones públicas para la realización de ensayos clínicos.

R. DAL-RE: Ignoro el impacto en publicaciones de los ensayos clínicos en el ámbito nacional, aunque recuerdo la existencia de un trabajo aparecido hace unos años en Medicina Clínica^b que analizaba la calidad de los estudios en función de si eran o no aprobados por las Autoridades Sanitarias. Según los datos que aparecían en sus correspondientes publicaciones, los ensayos clínicos aprobados presentaron indicadores de calidad superiores a los no registrados en la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos. Sin embargo, no puedo decirte si este trabajo recoge información sobre la calidad de los ensayos clínicos según fueran o no patrocinados por la industria farmacéutica.

^bGarcía López, FJ. Impacto de la normativa legal en la calidad de los ensayos clínicos realizados en España. Med Clí (Barc) 1993; 100:770-777.

E. GUALLAR: Lo que es evidente en nuestro país es la falta general de recursos para la realización de investigación pública. Sin embargo, la situación actual ha cambiado en el sentido de que se está intentando integrar y canalizar recursos privados a través del FIS. Prueba de ello es la existencia de solicitudes de proyectos cofinanciados. A pesar de todo, es preciso debatir sobre lo que debe financiarse con fondos públicos y lo que debe financiarse con fondos privados.

R. PLANAS: En relación a los estudios financiados por el FIS, creo recordar que el porcentaje de publicaciones generado era muy bajo, inferior al 25%. Ello nos lleva a la discusión de si es mejor seguir con la política del “café para todos” o sería conveniente premiar sólo aquellos grupos que han demostrado, en convocatorias de años previos, ser capaces de revertir las ayudas en publicaciones científicas.

E. GUALLAR: Me gustaría corroborar y matizar algunos de los comentarios de Ramón Planas en base a un estudio bibliográfico dirigido por Jordi Camí en colaboración con el Instituto de Estudios Sociales Avanzados so-

bre la producción científica española. De él se deduce que la producción bibliográfica a partir de proyectos del FIS es realmente baja, aunque creo que no se dispone de datos exclusivos de los ensayos clínicos. Además, es preciso definir lo que se entiende por producción científica, ya que varía muchísimo según se incluyan todas las publicaciones o sólo las que aparecen en el *Science Citation Index*, lo que podría explicar el bajo porcentaje mencionado por Ramón Planas. Aunque el sistema de captación de información desde el FIS no es el ideal, se sabe que alrededor del 30% de los proyectos no genera ningún tipo de publicación. La longitud del proyecto, el coste, la asignación o no de becarios y la disciplina de los investigadores, son algunos de los factores que influyen directamente en la publicación o no de los trabajos. No me atrevería a criticar decisiones políticas seguidas por la dirección del FIS en años anteriores, pero creo que en la actualidad deben justificarse los fondos de investigación mediante la posterior publicación de los trabajos en revistas de reconocido prestigio científico.

Ensayos clínicos y grupos de presión

Cristina Avendaño Solà

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital "Clínica Puerta de Hierro". Madrid

Introducción

Clásicamente se ha considerado que los protagonistas principales del diseño de los ensayos clínicos con nuevos medicamentos son las autoridades sanitarias y las compañías farmacéuticas. Las primeras establecen los requisitos para que los fármacos demuestren, mediante ensayos clínicos, la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos y evalúan los resultados de tales ensayos. Las segundas son las responsables de prácticamente la totalidad de la investigación y desarrollo de nuevos productos y, por tanto, las responsables de diseñar y realizar los ensayos clínicos así como de analizar y presentar los resultados. Un tercer protagonista fundamental es el médico investigador que va a llevar a cabo el ensayo clínico con sus pacientes, enmarcado en su práctica asistencial habitual y según el estado actual del conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento. Finalmente, intervienen también los Comités Éticos de Investigación Clínica. Tanto los investigadores como los comités discrepan a veces de planteamientos previamente consensuados entre la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras (algunos ejemplos actuales de conflicto son el uso de placebo en depresión y esquizofrenia o el caso de la necesidad de biopsias óseas en los ensayos con medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis).

En los últimos tiempos están apareciendo otros agentes en este escenario. Existe una creciente demanda de realizar ensayos clínicos independientes para resolver dudas sobre el mejor abordaje terapéutico en determinadas situaciones, no necesariamente enfocados a un fármaco concreto y no necesariamente del interés de las compañías farmacéuticas. Así, diversas organizaciones y sociedades científicas aparecen como responsables del diseño y realización de ensayos clínicos relevantes en cáncer (EORTC) o en enfermedades cardiovasculares.

Y, finalmente, han surgido con fuerza las organizaciones de consumidores y los grupos de pacientes.

Las organizaciones de consumidores y los grupos de pacientes representan intereses bastante distintos. Podríamos decir que las primeras ven el medicamento como un riesgo, y su preocupación es que los medicamentos que se autorizan se utilicen correctamente y que se proporcione a los usuarios la suficiente información al respecto. Por el contrario, los grupos de pacientes ven el medicamento como una posible solución y su preocupación es el acceso pronto y amplio a la medicación, estando dispuestos a correr el riesgo con un fármaco ineficaz y tóxico ante la mínima posibilidad de que mejore su pronóstico.

En nuestra memoria reciente están los casos de varios fármacos para enfermedades graves, en cuyo registro ha influido sin duda la presión de las asociaciones de pacientes. A raíz de estos casos (beta interferón para esclerosis múltiple, riluzol para esclerosis amiotrófica, tacrina y donepezilo para la enfermedad de Alzheimer y algunos otros) se ha planteado la siguiente situación "perversa": enfermedad grave incapacitante o mortal para la que se empieza a investigar un nuevo fármaco. Se dispone de los resultados preliminares de un ensayo clínico en fase II, a corto plazo, utilizando únicamente variables subrogadas, pero que aporta promesas de eficacia. En ese momento, los resultados se presentan en un congreso internacional, los medios de comunicación se hacen eco del descubrimiento y, acto seguido, empieza una demanda creciente por parte de los pacientes. Los enfermos y sus familiares, organizados en asociaciones, pueden presionar de forma eficaz en el ámbito político. En esta presión interviene también la compañía farmacéutica y la opinión pública general, informada a través de los medios, y de ordinario dispuesta a que los pacientes graves puedan disponer de una medicación que se presume eficaz, sin trabas burocráticas y a poder

ser de forma gratuita. Finalmente, el fármaco se aprueba, con unos datos poco robustos sobre su eficacia y seguridad, y ya no es posible privar a los pacientes de tal fármaco, a veces incluso a grupos de pacientes menos seleccionados que los incluidos en los ensayos clínicos, y, por tanto, con aún menos garantías de eficacia. Llegados a este punto, la realización de posteriores ensayos clínicos confirmatorios de eficacia se convierte en bastante complicada. Ahí radica la perversidad de la situación, que nos instala en unos gastos económicos importantes debidos a un producto que aporta beneficios marginales y de relevancia dudosa o desconocida y que además condiciona de forma importante toda la investigación subsiguiente.

En cualquier caso, los pacientes están intervinendo últimamente en muchos aspectos de la investigación clínica y del registro de medicamentos, más allá de este ejemplo citado. A continuación vamos a comentar algunas circunstancias concretas.

Influencia sobre la determinación de líneas de investigación: el caso de las enfermedades poco frecuentes

La industria farmacéutica es la responsable del desarrollo de prácticamente todos los nuevos fármacos que alcanzan el mercado¹. Por ello, no es de extrañar que los esfuerzos de investigación y desarrollo farmacéuticos se centren en patologías comunes y/o crónicas, que podríamos llamar “rentables”: aquellas con mercado suficiente para permitir que la compañía farmacéutica recupere la inversión realizada y obtenga además beneficios. La otra cara de la moneda son las enfermedades que se ha dado en llamar “huérfanas”, precisamente por la falta de interés que pueden tener en ellas las compañías farmacéuticas. Se estima que el 10% de la patología humana la causan estas enfermedades poco frecuentes, de las que existen alrededor de 5.000 distintas². Además de las enfermedades poco frecuentes, en este cajón de las enfermedades “huérfanas” se incluyen también muchas enfermedades tropicales que, a pesar de su frecuencia, son propias de países pobres, por lo que de nuevo nos encontramos ante la previsión de que no se vayan a obtener suficientes beneficios tras la eventual comercialización del nuevo medicamento. Igualmente, las agencias públicas de financiación y los propios investigadores tienen tendencia a abandonar estas

enfermedades por el menor impacto que supone un incremento en su conocimiento si se compara con la relevancia de los avances en otras áreas (enfermedades cardiovasculares, cáncer,...). En EE.UU. existe desde hace años una asociación para el apoyo de pacientes y familiares de pacientes con enfermedades raras –la *National Organisation for Rare Diseases* (NORD)–, que ha logrado algunos avances considerables en el conocimiento y difusión de la información disponible acerca de estas enfermedades, primer paso importante para la atención de los pacientes. Pero, además, ha tenido su papel en la sensibilización de la opinión pública y de la Administración, la cual, entendiendo que estos pacientes tienen el mismo derecho que otros a que se investigue sobre sus posibilidades terapéuticas, asume la responsabilidad de incentivar a las compañías farmacéuticas para que inviertan en tales investigaciones. En Europa, tanto este movimiento como las acciones reguladoras apropiadas están despegando actualmente. Así, existen fondos asignados para la investigación en enfermedades huérfanas en Europa en el 5º programa marco de I+D y existe una propuesta de legislación para dotar de ventajas a las compañías farmacéuticas que investiguen en medicamentos huérfanos: exclusividad del mercado, exención de tasas, apoyo técnico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y otros³. En cuanto a los pacientes, existía la *European Alliance of Genetic Support Groups* y ha nacido recientemente la más global EURORDIS, cuyas actividades en pro de la investigación en enfermedades raras son cruciales.

Aceleración de los trámites de registro de los medicamentos

El caso paradigmático fue el registro de la zidovudina (AZT) por la FDA en 1987. Entre junio y diciembre de 1985 se realizó la fase I, que incluyó a 33 pacientes. En febrero de 1986 se inició el primer estudio fase II que seleccionó de forma aleatoria a 300 pacientes y que se interrumpió en septiembre de ese mismo año al llegar a la diferencia de 19 muertes en el brazo placebo frente a una sola muerte en el brazo AZT. Una semana después, se autorizó el inicio de un protocolo de tratamiento que incluyó a 4.000 pacientes. Finalmente, en marzo de 1987, la FDA autorizó el AZT, en un tiempo récord de 107 días, en el que la propia FDA ha estimado que consumió el equivalente

a 8 años de trabajo de plantilla con un coste aproximado de 600.000 dólares. En esta aceleración del proceso, los grupos de pacientes con SIDA tuvieron sin ninguna duda, y como es por todos conocido, un papel decisivo.

Todas las administraciones que autorizan nuevos medicamentos tienen previsto un trámite acelerado para estos casos de enfermedades graves en las que el nuevo medicamento puede aportar un beneficio relevante. Es evidente que los sistemas políticos de nuestro mundo son tremendamente sensibles a estas demandas de la sociedad, que no aceptaría que ocurrieran muertes que pudieran haber sido evitadas. Así, la FDA reglamentó en 1991 su “*fast track*” o la EMEA desarrolló en 1996 su “*accelerated approval*”⁴.

En cualquier caso, estamos asistiendo a un cambio mucho más profundo y relevante que la mera reducción del tiempo que se invierte en el proceso de autorización de un medicamento por parte de las autoridades sanitarias. Me refiero a la minoración de los datos necesarios para alcanzar dicha autorización, como veremos a continuación.

Aprobación de nuevos medicamentos con datos incompletos sobre su eficacia y seguridad

Desde hace ya algunos años, los medicamentos dirigidos a enfermedades graves en las que se necesitan nuevas y mejores armas terapéuticas (cáncer, SIDA,...) se registran con datos preliminares de eficacia y seguridad, tras lo que clásicamente se ha considerado la fase II. Esto implica que los ensayos fase III o confirmatorios se realizan con el producto ya comercializado, lo que tiene implicaciones, entre otras cosas, en el diseño posible de los ensayos, que a menudo ya no puede ser el que sería más eficiente para la demostración de la eficacia del producto⁵.

Esta comercialización precoz de los medicamentos es un hecho en el que sin ninguna duda han intervenido e intervienen las asociaciones de pacientes, y se trata de un arma de doble filo, puesto que frente al beneficio inmediato para algunos pacientes al obtener una medicación que no sería posible de otro modo, nos encontramos con varias desventajas. Entre ellas, el desconocimiento de la relevancia real de esa terapéutica, que se hubiera conocido midiendo variables clínicamente relevantes y a más largo plazo. Seguramente este desconocimiento se irá arrastrando, puesto

que ya no será posible realizar ensayos controlados.

Uno de los casos paradigmáticos puede ser el registro del interferón beta-1b para la esclerosis múltiple. Este producto vio aprobada su comercialización basándose en datos de eficacia provenientes de 124 pacientes en los que se demostraba una disminución de la frecuencia y severidad de los ataques sin alterar la progresión de la incapacidad. Adicionalmente se había objetivado una disminución de las lesiones según resonancia nuclear magnética, variable subrogada no validada. Se han vivido situaciones muy similares con varios antineoplásicos del grupo de los taxoides y otros.

La figura administrativa en el registro europeo que permite esta situación es la de la autorización en circunstancias excepcionales, según el art. 13.2 del reglamento 2309/93 y 4G del anexo a la Directiva 75/318. Se trata de una autorización basada en un expediente que no dispone de los datos completos sobre calidad, eficacia y seguridad. Esta modalidad de autorización contempla que se reevaluará la relación beneficio-riesgo al cabo de un plazo, generalmente al año, tras presentar los resultados de los estudios acordados en la misma autorización.

En el caso del interferón beta-1b, la cantidad y naturaleza de los datos que se consideraron pendientes en la autorización inicial⁶ dan idea de lo poco robusto de la misma.

En nuestro país, la aprobación de este compuesto fue también un ejemplo de la capacidad de presión de los pacientes y de la sensibilidad política a tales presiones. En diciembre de 1994, tras una reunión de la Asociación Española de Esclerosis Múltiple y la DGFP, se aprobó un protocolo de uso del producto que contemplaba su suministro a cargo del Sistema Nacional de Salud, como medicación extranjera, a todos aquellos pacientes que un comité de expertos creado a tal efecto considerara apropiado. Y esto sucedió recién recibido el expediente en la Unión Europea para su evaluación y registro centralizado y, por tanto, sin que todavía hubiera ninguna opinión técnica al respecto ni española ni europea.

Intervención de los pacientes en el diseño de ensayos clínicos

Quizá en ninguna enfermedad tanto como en el SIDA se pueda hablar de la participación de los pacientes en el diseño de los ensayos clínicos. Y no sólo hablamos del diseño de en-

sayos clínicos concretos, sino que hay que tener presente que los grupos de pacientes forman parte de los paneles de asesores de las compañías farmacéuticas y que participan, por tanto, de la estrategia global de desarrollo clínico de los fármacos antirretrovíricos.

Recientemente se ha llegado a un nuevo consenso en Europa sobre los requisitos actualmente exigibles para registrar un nuevo fármaco para el SIDA, y en dicho consenso han intervenido con voz propia las asociaciones de pacientes. El documento que está a punto de aprobar el Comité de Especialidades Farmacéuticas⁷ reconoce como méritos suficientes para justificar el registro de un fármaco la eficacia demostrada en base a variables subrogadas (CD4+ y disminución de la carga viral en ensayos de 24 semanas) y hace hincapié en que es inaceptable el uso de terapias subóptimas como control y en que debe facilitarse el pronto cambio a nuevas combinaciones de tratamientos en aquellos pacientes en los que no haya respuesta.

Acceso a la información sobre ensayos clínicos

De forma global, estamos asistiendo a una importante facilitación del acceso a un gran caudal de información y el área de los ensayos clínicos no es ajena a esto. Simplemente quiero mencionar dos hechos que a mi juicio tienen mucha relación con el tema que nos ocupa.

- Posibilidad de que los pacientes estén perfectamente informados de los medicamentos en investigación y de dónde se están reclutando participantes para determinados ensayos clínicos. Este hecho es común, aunque no exclusivo, de los enfermos de SIDA, que disponen de revistas propias de difusión de la información y de múltiples posibilidades de búsqueda dirigida a través de Internet. No hay duda de que esta disponibilidad de información da una impronta distinta a la relación médico-investigador/paciente.

DISCUSIÓN

J.M. MIRÓ: Desde la óptica de la práctica asistencial y como médico dedicado fundamentalmente al tratamiento de pacientes con sida, creo que el campo de los antirretrovirales constituye una situación especial, muy difícil de abordar y en ocasiones resbaladiza. La

- Por primera vez, las autoridades sanitarias hacen difusión de su informe de evaluación de los nuevos fármacos que acceden al mercado. Esta novedad ha sido introducida por la EMEA, que con sus *European Public Assessment Reports* (EPAR) sobre cada uno de los fármacos que autoriza, publica los datos que avalan cada una de sus decisiones científicas y los somete directamente al escrutinio público.

Después de todas estas consideraciones, creo que debemos aceptar que los grupos de consumidores y pacientes han entrado a formar parte, como un agente más, de los determinantes en el proceso de investigación y autorización de nuevos medicamentos y que, por ello, el diálogo y la colaboración con tales grupos, tanto por parte de las compañías farmacéuticas como por parte de las autoridades sanitarias, se está convirtiendo cada vez más en una actividad imprescindible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clíin* (Barc) 1997; 108: 621-628.
2. Dal-Ré R, Avendaño C. La Unión Europea inicia su camino hacia los medicamentos huérfanos. *Med Clíin* (Barc) en prensa.
3. European Commission. Proposal for a European Parliament and Council regulation on orphan medicinal products. 3º borrador, 1997 (Orphan/EN-03).
4. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Accelerated evaluation of products indicated for serious diseases (life threatening or heavy disabling diseases). CPMP/495/96
5. Koopmans PP. Registration of drugs for treating cancer and HIV infection: a plea to carry out phase III trials before admission to the market. *Br Med J* 1995; 310: 1305-1306.
6. European Medicines Evaluation Agency (EMA). European Public Assessment report (EPAR) on Betaferon (Interferon beta-1b). CPMP/590/95.
7. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Points to consider in the assessment of anti-HIV medicinal products. CPMP/407/97.

gran presión que generalmente ejercen los pacientes y sus familiares conlleva, desde mi punto de vista, la necesidad de que las autoridades sanitarias aseguren el cumplimiento de los estudios requeridos antes de la autorización de dichas substancias. Más todavía si

se tiene en cuenta que muchas de las variables subrogadas que se utilizan para la valoración de su eficacia, como la carga viral, aportan información sobre la actividad del fármaco a muy corto plazo, mientras se desconoce qué puede pasar con su empleo continuado. Adicionalmente cabe destacar lo difícil que es controlar el cumplimiento de tratamientos múltiples, como sucede con el sida, lo que supone la ingesta de entre 10 y 20 cápsulas o comprimidos al día. No se dispone de estudios sobre dicho cumplimiento a medio y largo plazo, lo que puede repercutir tanto directamente en la eficacia del fármaco como en la aparición de resistencias y, al no existir tratamiento de rescate, facilitar la propagación de la infección con cepas resistentes. Desde la óptica de la toxicidad de los nuevos antirretrovirales, sólo se dispone de información sobre su empleo agudo, por lo que con el tiempo se están observando nuevos efectos indeseables e interacciones medicamentosas. Por ejemplo, se ha descrito recientemente la aparición de diabetes en pacientes que toman inhibidores de la proteasa. El tema de las interacciones adquiere especial interés en este grupo de pacientes que recibe gran número de sustancias y sobre su salud pueden incidir gravemente interacciones farmacológicas desconocidas. Por todas estas circunstancias, creo que se debe ser muy cauteloso a la hora de aprobar los fármacos antirretrovirales.

C. AVENDAÑO: Esa cautela en lo único que se puede convertir es en tutela de los ensayos clínicos, la mayoría de ellos con el fármaco comercializado, que habrá que realizar para responder a los interrogantes planteados. Todos estamos de acuerdo en que los datos con los que los antirretrovirales alcanzan el mercado son preliminares y que, por tanto, generan multitud de dudas. Evidentemente, muchas de estas dudas serán más difíciles de resolver cuando el fármaco está ya comercializado y más aún al tratarse de compuestos que se emplean en asociaciones múltiples. Ello implica la necesidad de desarrollar y agudizar el ingenio antes de la comercialización, puesto que será prácticamente imposible, para este tipo de enfermedades, esperar a disponer de todos los datos de eficacia y seguridad antes de que el fármaco alcance el mercado.

J.A. ARNAIZ: Querría abundar en el tema que ha comentado anteriormente Josep M^a Miró y, concretamente, respecto a las dudas que

los propios médicos tenemos sobre la eficacia de estos fármacos antirretrovirales. Partiendo de ello, creo que el ejercicio del principio de autonomía del paciente, que intenta conseguir el fármaco lo antes posible, se fundamentaría en una autonomía mal entendida. ¿Hasta qué punto esta autonomía del paciente es real, cuando incluso los investigadores dudan de la eficacia de dichos fármacos?

C. AVENDAÑO: La respuesta se basa en el tema de la percepción del riesgo. El riesgo que está dispuesto a asumir el que autoriza el fármaco, el que acepta un protocolo de ensayo clínico o el que participa como investigador son muy diferentes al riesgo que acepta un enfermo con este tipo de enfermedades.

M.V. CAMPS: Me gustaría saber su opinión sobre la información que reciben estos grupos de presión, cómo la consiguen y si es fiable. Al abordar el tema de la autonomía se ha comentado como algo que probablemente se atribuye excesivamente a las personas y que ahora, cuando hablamos de grupos de presión, parece que se les quiera adjudicar una todavía mayor autonomía de lo que es posible. Creo que ello está relacionado con ese flujo de información que parece conferir un grado de seguridad que tal vez no esté del todo fundamentada. En consecuencia, ¿qué papel cree que pueden jugar los medios de comunicación generales en la opinión de los grupos de presión?

C. AVENDAÑO: Desconozco cuál es en la actualidad la relación entre estos grupos y los medios de difusión generales, pero en cuanto a la obtención de la información creo que merece la pena comentar que se trata de comunidades intelectualmente preparadas y que sus redes de información parten de fuentes competentes. Es ilustrativo el hecho de que representantes de tales grupos formen parte de los paneles de asesores de compañías farmacéuticas.

F. DE ANDRÉS: Contrariamente a lo comentado por Josep M^a Miró, creo que en algunas ocasiones los grupos de presión pueden tener más razón que la que se les otorga. Siempre es más fácil exigir que se cumplan ciegamente todos los requisitos para la comercialización de los medicamentos. Sin embargo, ante situaciones de duda sobre la eficacia o algunos aspectos de la toxicidad de un fármaco urgentemente necesario, podría ser más apropiado reconocer las dudas y, de forma excepcional, autorizar su salida al

mercado. Seguramente el requisito clave sea la transparencia, siempre manteniendo la cautela necesaria. Podrían ponerse ejemplos de medicamentos que han sido aprobados bajo circunstancias excepcionales de cuya eficacia seguimos dudando. Tal vez el haberlos aprobado (con duda transparente) acabe considerándose un error. Pero, posiblemente, en otros casos acabemos felicitándonos aunque de entrada parezca que nos hemos precipitado. Sirvan de ejemplo los inhibidores de la proteasa (aprobados más “precipitadamente” en EE.UU. que en Europa), gracias a los cuales, y según la opinión de muchos especialistas en sida, se ha reducido tanto la mortalidad como la morbilidad en los pacientes de la citada enfermedad. Aplazar su aprobación hasta cumplimentar el último requisito habría sido, probablemente, irresponsable e injusto para los pacientes.

J.M. MIRÓ: Sólo quisiera comentar lo importante que en estos casos es transmitir una adecuada información. A ello puede contribuir tanto la existencia de representantes de los grupos de presión en los distintos comités, como la concienciación del propio colectivo de médicos que tratamos a estos pacientes. A este respecto, y después de recientes congresos en Hamburgo y en EE.UU., se percibe una actitud mucho más conservadora por parte de los profesionales ante la rápida aprobación de nuevos tratamientos antirretrovirales. Existen muchos interrogantes sobre la eficacia y la toxicidad de los fármacos y, en base a ello y en función de las posibilidades de cumplimiento por parte del paciente, en ocasiones el tratamiento puede supo-

ner una opción que podríamos calificar de subóptima. El paciente no siempre entiende esta situación y, a menudo, exige lo que está indicado y aprobado. La dificultad en la relación médico-paciente que ello genera creo que podría evitarse, como ha mencionado M^a Victoria Camps, asegurando la máxima información a todos los niveles. Si el paciente supiera que la rápida aprobación de un fármaco nos conduce a un mundo desconocido a largo plazo, ello podría contrarrestar ciertas actitudes agresivas contra la sociedad, las autoridades sanitarias o el médico en particular que le atiende.

C. AVENDAÑO: Las propias autoridades sanitarias son muy explícitas en cuanto al diseño de los ensayos clínicos que se deben realizar durante la que se podría denominar fase III de postcomercialización. Es decir, no sólo se anima a los promotores para que informen, si no que se establecen unas recomendaciones muy estrictas sobre los estudios de interacciones, de cinética, etc. que deben llevarse a cabo y dentro de unos plazos determinados.

O. VILARROYA: Por alusión explícita a los medios de comunicación y su papel en la divulgación de la información y también implícita por la posterior presentación donde comentaré el tema de la democratización de la información experta, me gustaría añadir que, en realidad, más que consumidores de dicha información, los grupos de pacientes se han convertido últimamente en una fuente de información para los medios de comunicación. La democratización de la información científica, a la cual pueden acceder por múltiples medios, ha producido este cambio tan espectacular.

El uso y abuso del placebo en ensayos clínicos con medicamentos

Fernando García Alonso¹, Eliseo Guallar², Olav M Bakke³, Xavier Carné⁴

¹Centro Nacional de Farmacobiología, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

²Departamento de Epidemiología y Estadística. Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III. Madrid

³OBAK Pharma Consulting, Barcelona

⁴Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico y Provincial. Barcelona

Introducción

El uso del placebo en investigación clínica y las críticas que este uso ha motivado¹⁻⁴ deben encuadrarse en el ámbito de la metodología del ensayo clínico, entendido como el paradigma del método científico aplicado a la terapéutica. El uso de placebos permite discernir qué parte del efecto observado de la intervención se debe a su actividad farmacodinámica y qué parte se debe al efecto placebo. De hecho, uno de los primeros elementos de autocrítica de los pioneros de la evaluación científica de la terapéutica (durante los años 50 y 60) fue, precisamente, el reconocimiento de la existencia del efecto placebo y la administración de placebos al grupo control de los ensayos clínicos como metodología estándar para evaluar el efecto farmacodinámico⁵. A su vez, la utilización de un grupo control que recibe únicamente la sustancia inactiva puede utilizarse en muy diferentes contextos, desde el de una enfermedad crónica y grave en el que se evalúa un presunto tratamiento curativo, hasta el de una breve experiencia destinada a estudiar el efecto sobre un síntoma leve o una variable de efecto intermedia (por ejemplo, un parámetro bioquímico o fisiológico), o el de una intervención preventiva cuya supuesta eficacia es necesario evaluar a largo plazo.

Sin embargo, la utilización de sustancias placebo en la investigación médica se realiza también en otros contextos. Así, puede utilizarse un placebo al inicio del estudio para permitir al investigador observar la estabilización de la enfermedad o para acostumbrar al paciente a la rutina de la investigación. También se emplea el placebo en la fase de "lavado" entre

dos períodos de tratamiento activo en los diseños cruzados y en los estudios de búsqueda de la dosis óptima de un medicamento. Por último, el uso de placebos facilita el enmascaramiento del ensayo clínico, evitando la introducción de sesgos en el seguimiento y evaluación de los grupos de comparación.

De la infrautilización al abuso del placebo

La infrautilización del placebo en el desarrollo de medicamentos ha contribuido al actual desconocimiento del verdadero valor de una parte de nuestro arsenal terapéutico. Esta infrautilización se ha ido corrigiendo progresivamente, gracias, sobre todo, al impulso de la Food and Drug Administration y otras agencias de evaluación de medicamentos. En el fondo de la discusión subyace un problema de filosofía a la hora de autorizar nuevos medicamentos. Las reglas del libre mercado establecen que, para que un medicamento sea aprobado, ha de demostrar ser eficaz y seguro en términos absolutos, no necesitando por tanto demostrar que es más eficaz y seguro que los ya existentes en aquel momento en el mercado. La eficacia comparativa en relación con su coste se deja para un segundo nivel de discusión, cuando se decida si ese nuevo medicamento será financiado o no por una determinada aseguradora sanitaria. Por tanto, las compañías farmacéuticas están interesadas en realizar primero estudios frente a placebo, para asegurar así su autorización y, después, frente a otros fármacos de referencia, a fin de conseguir su selección frente a la competencia o, simplemente, su financiación.

Como el desarrollo de nuevos medicamentos se basa fundamentalmente en el hallazgo de pequeñas mejoras sobre lo ya establecido, la comparación frente a placebo permite hallar diferencias estadísticamente significativas con mues-

*Una versión más larga de este trabajo ha sido recientemente publicada en *Medicina Clínica* (1997; 109: 797-801).

tras de tamaño razonable, ya que amplifica la distancia entre un efecto y otro. Podría argumentarse que, idealmente, la comparación debería hacerse con un medicamento de referencia y una muestra suficientemente elevada, para así poder demostrar pequeñas diferencias¹. Sin embargo, esta alternativa es tan costosa que muchas compañías farmacéuticas no podrían abordarla. Se daría el caso, además, de que miles de pacientes podrían ser sometidos a una terapia que, finalmente, no fuera mejor que el placebo. Precisamente este punto constituye la piedra angular de la discusión sobre el problema ético de la utilización de placebos.

Por otro lado, la utilización de un grupo placebo además de un grupo control activo, es una excelente herramienta para la validación interna de un ensayo clínico, especialmente cuando no se encuentran diferencias entre el tratamiento experimental y el control activo, y queremos discernir si nos encontramos ante un resultado realmente negativo o ante un problema de diseño inadecuado.

Siendo indudable, desde el punto de vista histórico, la aportación del placebo para demostrar la eficacia de un gran número de intervenciones terapéuticas, una inadecuada utilización del mismo en algunos casos recientes ha desatado, como antes se ha citado, toda una serie de críticas¹⁻⁴. Los argumentos en contra del abuso del placebo se centran en el sometimiento de pacientes a una terapia con placebo cuando existen alternativas terapéuticas validadas. No estamos hablando de situaciones extremas, como los casos, ya históricos, de la penicilina frente a placebo en las infecciones respiratorias causadas por estreptococos (1966)¹, los anticonceptivos orales frente a placebo en la prevención del embarazo (1971)¹, o la ivermectina frente a placebo en la oncocercosis (1985)¹, sino de situaciones hoy muy frecuentes en las que se plantea el desarrollo de un nuevo medicamento, como son los casos de los nuevos antieméticos, antiulcerosos, antimigrañosos, antidepresivos, antihipertensivos o de los fármacos para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

Es evidente que para todas estas patologías existen diversas terapéuticas suficientemente validadas y que, por tanto, el uso de placebos en el grupo de comparación en diseños paralelos debería quedar proscrito. Sin embargo, las cosas no son tan simples y cada caso merece un estudio detallado y una decisión específica. Algunos ejemplos pueden contribuir a aclarar la discusión.

Antieméticos

Los ensayos clínicos de ondansetrón han sido el principal desencadenante de la reciente oleada de críticas contra el uso del placebo¹⁻⁴. En un estudio realizado en pacientes con vómitos inducidos por cisplatino⁶ se fue demasiado lejos utilizando placebo como comparación, ya que el ondansetrón había demostrado previamente su eficacia frente a metoclopramida en ensayos clínicos randomizados⁷.

Sin embargo, esta situación no puede compararse, a nuestro juicio, con la utilización de placebo en un ensayo de búsqueda de dosis con ondansetrón oral en monodosis para la profilaxis de los vómitos posquirúrgicos⁸, ya que en este caso no existía un acuerdo sobre la pauta de dosificación e incluso muchos cirujanos y anestesiólogos eran partidarios de no hacerla. Han sido cientos de miles los pacientes que han sufrido por esta incertidumbre terapéutica, lo que hace que, en este caso, la utilización del placebo sea más un requisito ético que lo contrario. No debemos olvidar que la historia de la farmacología clínica está repleta de pautas posológicas equivocadas por no haber utilizado en su momento los diseños adecuados para dilucidarlas.

Medicamentos para la insuficiencia cardíaca congestiva

Actualmente, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ICEA) son parte del tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)⁹, lo que no implica necesariamente que ya no puedan hacerse ensayos clínicos frente a placebo en esta patología. Precisamente ha sido en este área de la terapéutica donde el ensayo frente a placebo ha hecho una de sus mayores contribuciones: el uso indiscriminado de los digitálicos durante 200 años sólo pudo ser acotado mediante un estudio en el que no pudo diferenciarse el efecto de digitoxina y el de placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal¹⁰. Posteriormente otros investigadores pudieron confirmar estos resultados en estudios aleatorizados, con lo que, a partir de los años 70, sólo se considera aceptable tratar con digital a los pacientes con ICC que cumplan determinados criterios. Estos estudios frente a placebo pudieron realizarse pese a que, hasta entonces, ¡la digital era el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca!

Pero, aún hay más; varios fármacos que inicialmente prometían eficacia en la ICC han sido

descartados por su toxicidad gracias a los estudios frente a placebo. Es posible criticar¹ un estudio de flosequinan frente a placebo en la ICC¹¹ que comenzó cuando ya existían indicios de que los IECA eran el tratamiento de referencia, pero precisamente gracias a un estudio en el que se utilizó placebo pudo dilucidarse el efecto tóxico del flosequinan, un medicamento que aumenta la mortalidad de los pacientes con ICC. De hecho, un estudio previo del flosequinan frente al captropilo en pacientes con ICC grave había llegado a la conclusión de que ambos fármacos tenían una eficacia similar¹².

Aunque hoy ya no es aceptable privar a un paciente con ICC en grado III-IV de la clasificación de la New York Heart Association del tratamiento con IECA, existen otras circunstancias en las que hacerlo puede estar plenamente justificado. Por ejemplo, cuando se evalúa un nuevo fármaco cuya eficacia se pretende probar en los casos en que falla la terapéutica estándar.

Antiarrítmicos

En el estudio "Survival with oral d-sotalol" (SWORD)¹³ se comparó la eficacia del d-sotalol, un antiarrítmico que actúa bloqueando los canales de potasio, frente a placebo en pacientes con disfunción ventricular asociada a infarto de miocardio. Este estudio fue interrumpido prematuramente debido a un aumento de la mortalidad del 65% en el grupo tratado con d-sotalol. Incrementos similares de la mortalidad se han observado en ensayos clínicos con encainida^{14,15}, flecainida^{14,15} y moricizina¹⁶, realizados cuando alguno de estos fármacos ya estaba aprobado como antiarrítmico y su uso era habitual en clínica. Según una visión restrictiva del uso del placebo, no era ético comparar fármacos de eficacia antiarrítmica demostrada frente a placebo. Sin embargo, tan sólo el uso de un grupo control tratado con placebo ha permitido demostrar de forma inequívoca que estos fármacos aumentan la mortalidad, convenciendo a la comunidad científica de la necesidad de restringir el uso de antiarrítmicos. En este caso, el uso de placebo ha sido beneficioso tanto para los pacientes que participaron en los ensayos y fueron asignados al grupo control como para futuros pacientes susceptibles de recibir terapia antiarrítmica.

El placebo en sus justos términos

A pesar de que existen una serie de recomendaciones destinadas a evaluar si la utiliza-

TABLA 1
DECÁLOGO DE CRITERIOS PARA EL USO
DEL PLACEBO EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA

1. El uso de placebo en investigación clínica debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos formales, cumpliendo los requisitos legales que rigen el desarrollo de nuevas entidades químicas o biológicas en seres humanos.
2. El uso de placebo debe estar justificado explícitamente en el protocolo del estudio, que además debe incluir una descripción detallada de los posibles riesgos y beneficios asociados a su uso.
3. La hoja de información al paciente del consentimiento informado del estudio debe describir explícitamente al placebo como una sustancia inactiva empleada como comparación.
4. Los ensayos clínicos frente a placebo de tamaño muestral moderado o grande, o de duración prolongada, deben incluir en el protocolo un plan de análisis intermedios, que deben ser revisados periódicamente por un comité de monitorización externo.
5. La administración de fármaco activo es obligatoria siempre que se haya demostrado de forma concluyente la eficacia del fármaco o que la no administración del mismo pueda resultar en daño o lesión permanente. Sin embargo, puede justificarse el uso de placebo cuando el tratamiento estándar se asocie a una frecuencia elevada de efectos adversos graves.
6. La utilización de placebo en sustitución de fármacos eficaces durante períodos limitados de tiempo puede justificarse en estudios de búsqueda de dosis, durante los períodos de pre-inclusión, en las fases de lavado de los ensayos cruzados o en la evaluación a corto plazo de la eficacia de un fármaco sobre variables intermedias, siempre y cuando la no administración del fármaco activo no resulte previsiblemente en daño o lesión permanente.
7. La demostración de eficacia de un determinado fármaco sobre variables intermedias no impide necesariamente la utilización del placebo en la evaluación de variables de supervivencia.
8. En intervenciones preventivas, el uso de placebo será aceptable siempre que los fármacos activos no hayan demostrado su eficacia sobre variables de supervivencia u otras de gran relevancia clínica.
9. Es justificable, desde el punto de vista ético, la adición de un placebo al tratamiento estándar para la evaluación de nuevos tratamientos.
10. La utilización de placebo en ensayos clínicos con voluntarios sanos y en estudios farmacocinéticos es perfectamente aceptable.

ción del placebo como medicación única es aceptable en investigación terapéutica, estas recomendaciones suelen ser excesivamente

genéricas. En la tabla I se propone un decálogo de criterios para el uso del placebo en investigación clínica que intenta compaginar el respeto a los principios éticos individuales con las ventajas prácticas que, en el desarrollo de nuevos fármacos, supone la comparación frente a placebo, y por ende el beneficio que obtiene de ello la sociedad.

Con los argumentos presentados a lo largo de este trabajo, se ha pretendido demostrar que, incluso con el actual desarrollo de nuestro arsenal terapéutico, la utilización de placebos en numerosas circunstancias no vulnera los principios éticos de la investigación clínica, y además es un requisito indispensable para determinar la eficacia de las intervenciones farmacológicas. Finalmente, la utilización prudente e informada del decálogo de criterios presentado puede facilitar el uso del placebo en sus justos términos, huyendo tanto de la infraudación como del abuso.

BIBLIOGRAFÍA

- Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-398.
- Aspinall RL, Goodman NVV. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled, trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *Br Med J* 1995; 311: 844-846.
- Soriguer Escofet FJ. Uso y abuso del placebo. *Med Clín (Barc)* 1995; 104: 576-577.
- Rothman KJ. Placebo mania. *Br Med J* 1996; 313: 3-4.
- Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous method. *Br Med J* 1996; 313: 36-39.
- Beck TM, Ciociola AA, Jones SE, Harvey WH, Tchekmedyan NS, Chang A. Efficacy of oral ondansetron in the prevention of emesis in outpatients receiving cyclophosphamide based chemotherapy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 407-413.
- Citron ML. Placebos and principles: a trial of ondansetron. *Ann Intern Med* 1993; 118: 470-471.
- Rust M, Cohen LA. Single oral dose ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Anaesthesia* 1994; 49 (Supl): 16-23.
- Braunwald E. ACE inhibitors-a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351-353.
- Starr Y, Luchi RJ. Blind study on the action of digitoxin on elderly woman. *Am Heart J* 1969; 78: 740-751.
- Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 65-72.
- Cowley AJ, Wynne RD, Swami A, Birkhead J, Skene A, Hampton JR. A comparison of the effects of captopril and flosequinan in patients with severe heart failure. *Cardiovasc Drug Ther* 1992; 6: 465-470.
- Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
- 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. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.

DISCUSIÓN

X. CARNÉ: Antes de conceder la palabra a las personas que la han solicitado y a fin de enriquecer el debate, me gustaría comentar un metaanálisis sobre ensayos clínicos con productos homeopáticos que ha sido recientemente publicado en *The Lancet*⁹. Con la hipótesis de trabajo de que a dichas substan-

cias se les atribuye meramente un efecto placebo, los autores pretenden diferenciar éste del efecto homeopático. La conclusión del estudio es que existe algo más en la homeopatía que el efecto placebo. Recomendamos también los comentarios de Vanderbroucke y Langman que aparecen en el mismo número por las reflexiones que plantean al respecto.

I. GALENDE: En primer lugar, quisiera felicitarte por tu presentación, a pesar de que discrepo del comentario de que no se haya hecho an-

⁹Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel N, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997; 350:834-43.

teriormente ningún esfuerzo para tratar la problemática de la utilización del placebo en los ensayos clínicos. Un grupo de trabajo, constituido por miembros de la Asociación de Bioética Fundamental y Clínica (ABFyC), elaboramos unas directrices que fueron presentadas el año pasado en el congreso de la asociación, publicadas primero en el libro de ponencias^b y posteriormente recogidas también en un artículo de las Monografías de Zeneca Farma^c. Aunque a grandes rasgos coinciden con el decálogo que proponéis, nuestras directrices se fundamentan en un algoritmo de decisión a tenor del riesgo que entraña la participación en el ensayo clínico. En segundo lugar, me gustaría aportar algunos datos respecto al uso del placebo en nuestro país. Durante los dos primeros años de funcionamiento del Comité Regional de la Comunidad de Madrid (1995-96) se han evaluado un total de 102 ensayos que, como sabéis, para ser revisados por nosotros debe tratarse de ensayos clínicos multicéntricos que se prevé realizar en 4 o más centros de la Comunidad de Madrid. Veintidós de ellos, el 21,6%, fueron estudios comparativos con placebo. Llama la atención que casi la mitad correspondan a estudios en fase IIIB (10 ensayos clínicos), sólo tres en fase II y el resto se trata de estudios de post-comercialización, generalmente en fase IV.3. Considerando los grupos terapéuticos, los principios activos más frecuentemente estudiados frente a placebo fueron los fármacos cardiovasculares, para la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión, los analgésicos, para los que en una fase III podría ser cuestionable el empleo de placebo, y los antiinfecciosos, empleando el placebo junto al tratamiento de base. Estos datos, aunque parciales, no difieren mucho de los obtenidos, según notificaron los promotores, a partir de una circular que se envió a todos ellos. De los 423 estudios registrados, lo que supone aproximadamente un 70% de los ensayos clínicos que realmente se están realizando, el placebo se

utilizó como elemento de comparación en el 16% de ellos (no disponemos de los datos según las diferentes fases). Por grupos terapéuticos, los más frecuentes fueron los estudios con analgésicos, con fármacos cardiovasculares y, en menor frecuencia, con substancias para el aparato respiratorio, genitourinario y digestivo. A partir de estos datos creo que se puede discutir si se trata o no de infrautilización del placebo.

F. GARCÍA-ALONSO: A mí personalmente me parece muy poco que un 20%, y menos todavía un 16%, de los estudios se realicen frente a placebo. Probablemente esta infrautilización del placebo podría explicarse por el miedo de los promotores a que los CEIC rechacen su ensayo clínico.

X. CARNÉ: Yo coincido también en que se trata de un porcentaje bajo.

R. PLANAS: Estoy de acuerdo con el decálogo presentado y aprovecho la oportunidad para añadir un comentario que tal vez se aparte un poco del tema en cuestión. En el caso de un ensayo clínico comparado con placebo, considero que en el consentimiento informado debería reflejarse la posibilidad de recibir el fármaco al finalizar el estudio si se demostrarse su superioridad. En estudios en los que se valora eficacia con variables como por ejemplo la supervivencia, no con variables intermedias, creo que debería garantizarse que el paciente que ha recibido el placebo tuviera disponibilidad de la substancia activa al final del estudio sin necesidad de tener que esperar su comercialización.

F. GARCÍA-ALONSO: Efectivamente, yo también lo considero muy razonable y este hecho ya ha sido propuesto en diversas ocasiones. Sin embargo, lo que no se comenta es justamente lo contrario. Cuando un estudio clínico demuestra que el placebo es mejor que el fármaco experimental, cosa que ocurre con cierta frecuencia, ¿quién se encarga de retirar el fármaco a todos los pacientes que lo están tomando? Éste sería el caso del empleo de determinados antiarrítmicos en la prevención de la mortalidad tras el infarto de miocardio, situación que ha requerido el paso de años hasta la corrección de indicaciones erróneas. A diferencia de tu propuesta, se trata de reflexiones poco populares, puesto que se trata de reconocer errores y, por tanto, son hábitos muy difíciles de corregir.

J.M. MIRÓ: También estoy de acuerdo con lo que ha comentado Ramón Planas, aunque en el campo de los antirretrovirales, en mu-

^bDe Abajo F, Galende I, Hellín T, Alonso JL, De los Reyes M. Evaluación ética del uso de placebo en investigación clínica. Una propuesta de directrices. En: La Bioética en la encrucijada. I Congreso Nacional. Madrid: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica, 1997; 123-125.

^cGalende I. Valoración ética de los ensayos clínicos. En: El ensayo clínico en urología. Madrid: Ediciones ERGON, S.A.; 123-129.

chas ocasiones, esta posibilidad de acceder al fármaco si éste demuestra eficacia durante el estudio queda recogida en el consentimiento informado y en el protocolo. Sobre el decálogo que habéis presentado, también opino que las opciones 6, 7, 8 y 9 son atrevidas, pero me gustaría que definirías qué se entiende por “riesgo razonable” en el punto 6.

F. GARCÍA-ALONSO: Ya he comentado que el decálogo debe ser utilizado de una forma juiciosa. La verdad es que es difícil definir el riesgo razonable en términos muy exactos, igual como sucede con la terminología que utiliza el documento de la ABfYC que ha citado anteriormente Inés Galende. En este caso, también creo que es complicado interpretar lo que se entiende por riesgo máximo, riesgo mínimo o riesgo menor que el mínimo. Por tanto, y desde mi punto de vista, entiendo que es el CEIC quien, como parte de su labor, debe interpretar el riesgo razonable a asumir específicamente en cada caso. A ello puede contribuir disponer de una guía con unos puntos de interpretación como los que recoge el decálogo. Por ejemplo, en los ensayos clínicos sobre la depresión, el riesgo razonable dependerá de las condiciones en que se lleve a cabo cada estudio y de que el paciente esté o no ingresado. Para este tipo de ensayos clínicos es muy difícil llegar a una conclusión única a través de un decálogo, por lo que deberá ser el CEIC el que deba tomar una decisión.

R. DAL-RÉ: Admitiendo y aceptando los puntos del decálogo que proponen, me gustaría que comentase una variable adicional que no está contemplada y que fue planteada durante una conversación con un miembro de un CEIC. Se trataba de que un mismo ensayo clínico en el que se estudiaba un fármaco experimental frente a placebo, el estudio era aprobado por el CEIC si se realizaba en un hospital pero no si se llevaba a cabo en atención primaria. En este caso, pues, la aprobación dependía del tipo de facultativo responsable de controlar al paciente.

F. GARCÍA-ALONSO: Este argumento podría fundamentarse en que una de las razones que

valida la investigación desde el punto de vista ético es que el paciente está mucho más controlado en el contexto del ensayo clínico que fuera de él. Aunque no todo el mundo lo entiende, no cabe duda de que el paciente que recibe placebo siguiendo el protocolo de un ensayo clínico y está perfectamente controlado por el equipo asistencial correspondiente, corre un riesgo mucho menor que recibiendo cualquier fármaco sin ningún tipo de control médico. En esta línea de razonamiento, podría interpretarse que en atención primaria el control del paciente es menor que en un centro hospitalario. Admito, como un argumento para permitir el uso del placebo, la necesidad de que el paciente esté adecuadamente controlado. En general, ponemos demasiado acento en el medicamento, y creo que no es más importante el fármaco que se está empleando que todo lo que rodea la atención del paciente.

R. DAL-RÉ: Aunque considero adecuada tu respuesta, creo que del ejemplo que he planteado transluce una especie de inseguridad y actitud defensiva por parte de los CEIC hacia la atención primaria. Tal vez ello se deba a que los CEIC confían más en los médicos que conocen y con los que han realizado otros estudios, que en profesionales de otros centros asistenciales. Ello puede conducir a la paradoja, hasta cierto punto lógica, de que determinados estudios que se realizan en atención primaria en países con más tradición de investigación en este ámbito, como el Reino Unido, en España deban realizarse en centros hospitalarios. Por un lado, esto puede repercutir en la misma asistencia hospitalaria que se ve obligada a desarrollar estudios pertenecientes a ámbitos extrahospitalarios y, por otro, se imposibilita que los médicos de atención primaria participen en investigación.

F. GARCÍA-ALONSO: Todos coincidimos en la necesidad de realizar estudios en atención primaria, aunque en España, en la actualidad, no se dan las circunstancias objetivas para que se lleven a cabo. Probablemente podamos discutir estos y otros aspectos después de la presentación de Maribel Lucena.

La utilización de variables subrogadas en los ensayos clínicos

Joan Albert Arnaiz Gargallo

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción

Cuando el médico prescribe o administra un medicamento, el objetivo final puede ser curar o prevenir una enfermedad o alguna de sus complicaciones o secuelas, mejorar los síntomas de la enfermedad a corto o largo plazo o incrementar la supervivencia del enfermo¹.

Para demostrar la eficacia del medicamento respecto a dichos objetivos se requiere la experimentación humana mediante ensayos clínicos que permitan asegurar, con una baja probabilidad de error, la existencia de un efecto sobre una serie de variables de interés y cuantificar, lo más aproximadamente posible, la magnitud y duración de ese efecto.

La importancia relativa de cada medida de la respuesta debe establecerse previamente en el protocolo del estudio, definiéndose cuál es la variable principal y cuáles las secundarias. Así, la variable principal de medida difiere según la etapa del desarrollo del producto, centrándose en la fase I en la tolerabilidad o la farmacocinética de la molécula, pasando por la fase II, en la que se persigue la obtención de un efecto farmacológico de la sustancia o el conocimiento de su mecanismo de acción, hasta llegar a los ensayos en fase III, en los que se evalúa la relación beneficio/riesgo del nuevo fármaco, en comparación con las alternativas disponibles, sobre una variable de relevancia clínica para el paciente y en condiciones lo más semejantes posible a las de la práctica clínica habitual.

En los abultados cuadernos de recogida de datos de muchos ensayos clínicos se registran innumerables datos procedentes de observaciones clínicas (exploración física, aparición o desaparición de las lesiones, síntomas referidos, acontecimientos relevantes como el número de episodios, brotes o ataques en un determinado tiempo), de variables fisiológicas obtenidas mediante pruebas de laboratorio

(determinaciones bioquímicas, recuentos hematológicos, pruebas histológicas o citológicas) y de otras muchas exploraciones complementarias. También se recogen las opiniones, el estado funcional y la calidad de vida del paciente (mediante cuestionarios y diferentes escalas) y del médico, el tratamiento preferido (en los ensayos cruzados), el uso de medicación de rescate y la aparición de efectos indeseados². A menudo se utilizan variables de medida por el mero hecho de que están ahí, o porque otros las han usado anteriormente, o porque son de fácil medición, y no porque reflejen adecuadamente lo que se desea medir.

Las mediciones de las variables relevantes deben ser precisas, objetivas y reproducibles. Por ello se clasifican a menudo en variables duras, es decir, sensibles, reproducibles y poco sujetas a la subjetividad, y blandas. No obstante, en ocasiones proporciona más información sobre la enfermedad una variable blanda o subjetiva, como es cuantificar un síntoma en una escala, que una variable dura y objetiva, como es un parámetro de laboratorio, mal correlacionada con la respuesta clínica del paciente³.

La mortalidad (supervivencia global) es una variable simple, poco sujeta a subjetividad, en definitiva, dura. En algunas enfermedades, sin embargo, como en ciertos tipos de cáncer, hay variables como la supervivencia libre de enfermedad que traducen mejor la respuesta clínica a un tratamiento determinado, al no estar influidas por el posible efecto beneficioso de posteriores tratamientos de segunda o tercera línea⁴.

Nadie duda de la legitimidad de esa exhaustiva colección de información, cuyo análisis permitirá generar nuevas hipótesis. Pero en los estudios en fases avanzadas del desarrollo del fármaco, y en los ensayos con una orientación hacia el paciente, el objetivo es confirmar los efectos detectados en estudios previos, y la va-

riable principal debe ser una variable de medida clínica, fácil de determinar y de interpretar, sensible a las diferencias entre los tratamientos⁵, y que refleje, de manera inequívoca, el beneficio relevante para el paciente⁶.

La elección de una u otra variable principal condiciona el número de sujetos a incluir en el estudio y, consecuentemente, el coste y la duración del mismo. Como en el contexto de muchas enfermedades crónicas la eficacia y la eficiencia de las intervenciones terapéuticas sólo pueden evaluarse mediante proyectos muy prolongados y de elevado coste, el interés en hallar variables que permitan acortar y abaratar la investigación clínica ha ido en aumento. En este sentido, el uso de estrategias que permiten un tratamiento estadístico más eficiente de los datos, como son la transformación de variables, la utilización de variables continuas, la introducción del factor tiempo (área bajo la curva del efecto), las mediciones repetidas, las variables combinadas^{7,8} (que permiten sumar o agregar la aparición de diferentes acontecimientos pero no diferencian la relevancia o gravedad de los mismos, e ignoran los que ocurren tras el primero, lo que impide analizar la incidencia de cada acontecimiento por separado), los índices combinados de respuesta que ponderan los valores por la importancia relativa de cada variable, o las variables subrogadas.

Características de las variables subrogadas

Las *variables subrogadas*, también denominadas *sustitutas*, *indirectas* o *intermedias*, se eligen en lugar de otra (generalmente la variable clínica y denominada *variable primaria de interés*) porque están correlacionadas con ella, reflejan el efecto terapéutico, son más fáciles de medir y pueden obtenerse en circunstancias en las que aquélla no podría estudiarse o con un coste inferior (pues requieren menor tiempo de seguimiento y menor número de pacientes). La variable de interés principal en un estudio (por ejemplo, la mortalidad a los treinta días) puede ser, en el contexto de otro estudio, una variable intermedia, subrogada, representativa de otra de mayor interés, como es la mortalidad acumulada en un período de cinco años, sustituta así mismo de la supervivencia global⁹.

Basar la evidencia del beneficio terapéutico únicamente en las modificaciones de variables subrogadas comporta la dificultad de evaluar la relación beneficio/riesgo. La varia-

ble subrogada, en muchos casos, no tiene valor por sí sola, pero se le atribuye un beneficio que deberá compararse con el riesgo (desconocido a largo plazo) del tratamiento. La relación beneficio/riesgo puede estar sobreestimada porque el efecto clínico real derivado del efecto sobre la variable subrogada sea menor de lo esperable y no compense el riesgo de su administración. Además, la utilización de variables de medida inadecuadas puede dar al traste con los esfuerzos de la investigación e impedir el acceso de los pacientes a tratamientos verdaderamente eficaces, a la vez que se incorporan a la terapéutica medicamentos inútiles¹⁰.

Por ello, una variable subrogada debería cumplir los siguientes requisitos: ser fácilmente medible en todos los pacientes, ser biológicamente plausible, ser predictiva de la evolución de la enfermedad, y su modificación en respuesta a un tratamiento debería traducirse en un efecto sobre la variable clínica de interés^{11,12}.

- La facilidad de medición, y la conveniencia de su utilización (por ser más frecuente que la variable clínica de interés o evaluable a más corto plazo) es el objeto básico de su utilización.

- La plausibilidad biológica o fisiopatológica requiere conocer bien los mecanismos de la enfermedad, pero debemos distinguir las variables que explican los mecanismos de producción de la enfermedad de las que medirán los beneficios clínicos de un tratamiento⁹. La utilidad de muchos marcadores y medidas de laboratorio estriba sobre todo en su uso como herramientas de evaluación de los pacientes individuales⁶, y no todos los parámetros útiles para la toma de decisiones clínicas son suficientemente fiables para ser utilizados como variables de medida en los ensayos clínicos. Los ejemplos de muchos marcadores tumorales (el antígeno carcinoembrionario⁴ o el antígeno prostático específico, por ejemplo) evidencian una mala correlación con el tamaño del tumor o la supervivencia del paciente. A menudo, el fracaso al utilizar algunas variables subrogadas está provocado por nuestros incompletos conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos.

- Aunque la existencia de estudios que muestren una correlación estadística cualitativa y cuantitativa entre la variable clínica y la subrogada es fundamental, no debe confundirse correlación estadística con prueba de causalidad¹³. Una relación determinista de

causalidad clásica entre la variable subrogada y la variable clínica es impensable en la mayoría de las situaciones biológicas. Las causas de muchas enfermedades no son ni únicas ni tienen una proximidad temporal con la aparición de la clínica, y en muchos casos son desconocidas. La evidencia más directa de correlación se obtiene a partir de los estudios prospectivos que evalúan los cambios en ambas variables (la clínica y su subrogada)¹⁴, en los que la asunción de causalidad dependerá del grado de sensibilidad y especificidad con que una variable subrogada pueda predecir el cambio en la variable clínica¹⁵. Los conocimientos fisiopatológicos, epidemiológicos y clínicos sobre la enfermedad en estudio tienden a aumentar con el paso del tiempo, y pueden obligar a reconsiderar relaciones causa-efecto que parecían inamovibles (como la relación secreción ácida-úlceras pépticas al describirse la infección por *Helicobacter pylori*).

– Pero, para que una variable se pueda considerar subrogada, su variación debe permitir explicar no sólo la patogenia sino también la respuesta terapéutica. Por ello, además de su correlación con la variable de interés (como ocurre con los factores de riesgo), es necesario que la modificación de estos factores en respuesta a un tratamiento se acompañe de un cambio en la variable clínica de interés, y pueda predecirse o estimarse el beneficio sobre ésta en función del beneficio obtenido en la subrogada¹³. La definición más restrictiva considera variable subrogada únicamente aquella que pueda captar todo el efecto de una intervención terapéutica, es decir, que pueda sustituir a la verdadera¹¹, exigiendo que la prueba de la hipótesis nula al comparar el efecto de los tratamientos sobre la variable subrogada se corresponda con la prueba de hipótesis usando la variable clínica de interés. Hallar una sustituta perfecta es poco menos que imposible, por lo cual, la mejor solución es desarrollar un modelo estadístico que se ajuste parcialmente a los datos obtenidos¹³. Se desprende de este requisito que la utilidad y validez de una variable depende de la capacidad de detectar diferencias entre tratamientos y está en función de qué intervenciones terapéuticas comparemos. Una variable subrogada válida para un fármaco con un mecanismo de acción puede no serlo para otro que actúa mediante un mecanismo diferente. En ocasiones, estos mecanismos son desconocidos.

Limitaciones en la utilización de variables subrogadas

La historia de la terapéutica está repleta de errores en la elección de variables subrogadas. Éstos se producen por diferentes motivos^{15,16}:

– Cuando la relación entre la variable subrogada y el acontecimiento clínico no es de causalidad (no se relaciona con el proceso fisiopatológico de la enfermedad), sino que es sólo coincidente o se correlaciona con un tercer factor y se asume una relación causa-efecto sin haberse demostrado.

– Cuando el tratamiento afecta únicamente a uno de los diferentes mecanismos causantes de la enfermedad, aquél con el que se relaciona la variable subrogada, sin modificar otras vías fisiopatológicas.

– Cuando el efecto sobre la variable subrogada es de intensidad o duración insuficiente para afectar a la variable clínica verdadera.

La reducción del tamaño del tumor (denominada respuesta completa o parcial), variable que se utiliza en los estudios no comparativos en fase II para evaluar quimioterápicos antineoplásicos, muestra, en la mayoría de casos, escasa correlación con la supervivencia del paciente, debido probablemente a la poca trascendencia de una reducción parcial del tumor y a la toxicidad del tratamiento que afecta de manera negativa a la supervivencia. Es, pues, una mala variable subrogada, a pesar de su indudable utilidad en la selección de productos con buena actividad antitumoral.

– Cuando la variable subrogada mide únicamente uno de los efectos del tratamiento, sobre todo cuando éste actúa mediante un mecanismo desconocido y produce otros efectos que no afectan a la evolución de la enfermedad o bien resultan indeseados. Así, junto a los beneficios clínicos resultantes de la intervención, existe el riesgo de sus efectos adversos que pueden contrarrestar el efecto de aquéllos, produciendo un resultado neto global neutro o, incluso, negativo.

Las evidencias epidemiológicas que asocian la hipertensión con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular e ictus son incuestionables. Sin embargo, el beneficio terapéutico de los antihipertensivos sobre la morbimortalidad cardiovascular no puede extrapolarse directamente de su eficacia sobre una variable subrogada como es la determinación de la presión arterial. Algunos grupos de fármacos (diuréticos o bloqueadores beta-adrenérgicos) han demostrado mejoras en la supervivencia

de los pacientes tratados, mientras que otros o no lo han demostrado o hay datos que sugieren un efecto negativo mediante mecanismos de acción mal conocidos que contrarrestarían el beneficio obtenido por la reducción de la presión¹⁷.

En ocasiones, los conocimientos sobre la enfermedad o el fármaco son insuficientes para conocer el porqué de estos errores.

Determinar la validez y fiabilidad de una variable subrogada es una tarea difícil⁶ y presenta muchas limitaciones. El criterio de validación más importante sería demostrar estrictamente que el efecto del tratamiento sobre la variable clínica, ajustado por la variable subrogada es igual a cero¹⁸. Si el efecto del tratamiento es significativo, podemos rechazar la hipótesis nula y descartar la variable. Sin embargo, la ausencia de significación estadística no constituye una prueba de aceptación de la hipótesis nula y de validación de la variable subrogada. En la práctica, no es probable que una condición tan restrictiva se cumpla. Es improbable que una sola variable subrogada recoja todos los efectos de un tratamiento sobre la evolución del paciente, e incluso aceptando la existencia de esa variable perfecta, el error de la medida de la misma haría que apareciese como incompleta¹⁰. Aunque hay autores que entienden que es más fácil aplicar el criterio de relación cualitativa entre la subrogada y la verdadera que exigir información cuantitativa¹¹, otros creen más realista esperar que la variable subrogada explique sólo una parte sustancial del efecto terapéutico sobre la variable clínica¹⁹, y proponen como alternativa estimar esta proporción del efecto. La selección arbitraria de un modelo estadístico adecuado a cada variable y con poder estadístico suficiente será la que determinará el grado de validación. Pero los estimadores de la proporción del efecto terapéutico que puede explicarse mediante la subrogada adolecen de insuficiente poder estadístico (intervalos de confianza muy amplios)^{18,19} cuando el efecto del tratamiento sobre la variable subrogada es pequeño y su variabilidad es grande, siendo necesarios ensayos con muchos pacientes, o de larga duración o técnicas de metaanálisis para observar efectos terapéuticos de suficiente magnitud y escasa variabilidad que permitan una estimación precisa.

Otras limitaciones se deben a que los estudios que permiten validar las variables subrogadas a menudo utilizan esa misma variable como criterio de inclusión, por lo que los resul-

tados proceden de una distribución truncada de los valores e impiden la extrapolación a valores por fuera de los márgenes estudiados⁹. Y no debe olvidarse que la validación de una variable subrogada sólo lo será en referencia a un determinado mecanismo de acción, y la extrapolación podrá considerarse válida sólo para otros tratamientos que produzcan su efecto a través de los mismos mecanismos terapéuticos¹⁸.

Boissel y cols.¹³, en sus recomendaciones para validar variables subrogadas, admiten la imposibilidad de validar una variable si no existen suficientes datos epidemiológicos, conocimiento de la fisiopatología del proceso y del mecanismo de acción del fármaco y resultados de ensayos comparativos con variables clínicas. La complejidad de los procesos fisiopatológicos y la pluralidad de los mecanismos de acción de los medicamentos hace que la validación de una variable subrogada no pueda basarse únicamente en la estimación estadística de la proporción del efecto terapéutico explicable, ya que, en último término, será la experiencia acumulada en la utilización de una determinada variable la que acabará validando o no a dicha variable.

Ejemplos de variables subrogadas

La utilización de variables subrogadas no es nada nuevo. Las agencias reguladoras han aprobado fármacos que reducen el colesterol y los triglicéridos sin alterar la supervivencia, que disminuyen la presión arterial sin que reduzcan la incidencia de ictus, que aumentan la densidad ósea sin evidencia de reducción en el número de fracturas, que disminuyen el número de latidos ventriculares prematuros sin mejorar la mortalidad y que reducen el tamaño del tumor pero no alargan la supervivencia del paciente¹⁶. En ocasiones, una supuesta variable subrogada utilizada de forma reiterada a lo largo del desarrollo de un medicamento en una determinada enfermedad, se ha revelado con el paso del tiempo como una variable no válida. La ansiedad por conocer en poco tiempo si un tratamiento es beneficioso o no, ha llevado a la aceptación de algunas variables de laboratorio, fuertemente correlacionadas con el pronóstico clínico, como verdaderas variables subrogadas y a su amplia utilización en la investigación clínica. No obstante, la relajación/falta de cumplimiento de los criterios que definen una buena variable subrogada lleva a que difícilmente se

pueda inferir de los resultados obtenidos el beneficio clínico real²⁰.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En los últimos años, la epidemia del SIDA y la urgencia que se percibe en las sociedades occidentales en hallar tratamientos eficaces en esta enfermedad, ha impulsado la utilización sistemática de variables subrogadas en el desarrollo de medicamentos eficaces frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Durante muchos años el recuento de los linfocitos CD4 se consideró como la mejor variable subrogada en el estudio de la terapéutica contra el SIDA. Con la publicación de posteriores estudios se empezó a cuestionar la bondad de esa elección^{21,22}. Estudios realizados para evaluar la validez del recuento de linfocitos CD4 como variable subrogada mostraron una gran correlación entre este marcador y el riesgo de progresión a SIDA en el ensayo ACTG 019, lo que corroboraba la validez del marcador como factor pronóstico²³; sin embargo, para cumplir los requisitos de variable subrogada para evaluar el tratamiento antirretrovírico, el recuento de CD4 debería poder explicar el efecto del fármaco sobre la progresión clínica, lo cual no ocurría más que parcialmente. Tras publicarse los resultados del estudio *Concorde*, que mostraban, a largo plazo, una relación inversa entre los recuentos de linfocitos CD4 y la supervivencia, el uso de los CD4 como variable subrogada ha pasado a un segundo plano. Hoy se sabe que los cambios en dicha cifra sólo explican un pequeño porcentaje del beneficio que proporciona el tratamiento antirretroviral, y que el recuento de viriones circulantes en sangre mediante pruebas de amplificación genética es, por ahora, el mejor método para valorar el grado de respuesta al tratamiento²⁴.

Actualmente, con la mejora de las técnicas diagnósticas y la aparición de fármacos más activos, se acepta la carga viral del VIH como variable subrogada de la evolución de la infección por el VIH. La controversia ha aparecido de nuevo por lo que supone la no existencia de estudios con variables clínicas a largo plazo, y la posible limitación como marcador de la eficacia de combinaciones de fármacos que incluyan al menos un inhibidor de la proteasa^{12,25,26}. Los estudios de larga duración resolverán si las recomendaciones actuales sobre la utilización de la carga viral como marcador de respuesta terapéutica se pueden mantener a más largo plazo. Mientras tanto, la

progresión clínica y la mortalidad deberán seguir siendo los parámetros de medida del efecto de los tratamientos.

Enfermedades cardiovasculares

Vale la pena aprender de la experiencia en otros campos de la terapéutica. La eficacia clínica de algunos medicamentos en otras enfermedades que conllevan un riesgo alto de muerte –infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca– se ha beneficiado de la realización de grandes estudios que han evaluado el efecto de diferentes fármacos, cuyos efectos sobre variables angiográficas o hemodinámicas ya se conocían, sobre la mortalidad, proporcionando evidencia suficiente para su utilización general. En otros casos ha sido posible detener el desarrollo clínico de algunas de estas moléculas al observarse que no sólo no reducían la mortalidad en los pacientes tratados, sino que incluso podían aumentarla.

La utilización de la extrasistolia ventricular como una variable subrogada de la mortalidad atribuible a causas cardiovasculares es un ejemplo. Las arritmias ventriculares se asocian a un incremento de la mortalidad en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. La hipótesis de que el tratamiento farmacológico de las mismas se relacionaría con una disminución de la tasa de mortalidad se vino abajo con los resultados del ensayo *CAST*, que pusieron de manifiesto un incremento de la mortalidad en los pacientes que habían sobrevivido a un infarto y que tenían extrasístoles ventriculares y que fueron tratados con los antiarrítmicos encainida, flecainida y moricizina en comparación con los que recibieron placebo²⁷⁻²⁹. Algo parecido se constató con el d-sotalol en el ensayo *SWORD*³⁰. Las actuales recomendaciones sobre antiarrítmicos del Comité de Especialidades de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos recogen la imposibilidad de extrapolar el efecto terapéutico de una a otra variable de medida y hacen énfasis en supeditar los resultados de eficacia a los datos de seguridad.

Flosequinan, milrinona e ibopamina, fármacos que habían mostrado una mejora de la tolerabilidad al ejercicio en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, han visto cómo los resultados de estudios a largo plazo que evaluaban la mortalidad^{31,32} demostraban efectos negativos sobre la supervivencia de los pacientes y han obligado a su retirada del mercado o a una restricción en las indicaciones.

Repercusión en el registro de medicamentos

Las agencias reguladoras, en su doble empeño de promover la salud pública y la libre circulación de medicamentos, facilitando el acceso de los ciudadanos a las novedades terapéuticas, y utilizando metodología correcta que permita obtener suficiente evidencia de eficacia de los mismos, han unificado criterios para permitir, en algunos casos, el registro de nuevas moléculas basado en resultados de variables no clínicas. Esta actitud pragmática no debería interpretarse como una relajación o devaluación de las exigencias metodológicas, sino como un estímulo que permita financiar la investigación posterior. Hay situaciones, como en enfermedades graves que carecen de tratamiento, en las que puede ser correcto o menos arriesgado basarse en las variables subrogadas para el registro de medicamentos, sobre todo si existe el compromiso de la posterior realización de estudios con variables clínicas¹⁶. Esta es la base de los llamados *procedimientos acelerados* o la *aprobación condicional*. Pero, en las enfermedades con tratamiento subóptimo, el acceso al mercado de nuevos fármacos únicamente con datos preliminares de eficacia puede producir un efecto negativo sobre la investigación clínica, por lo que supone de inmediata aceptación de éstos por la comunidad como tratamiento de referencia y la dificultad que entraña el diseño de futuros ensayos que sean a la vez metodológicamente correctos y éticamente aceptables por la comunidad científica y los pacientes, y respondan a las preguntas de verdadera importancia. La responsabilidad de las agencias reguladoras exige independencia, rigor y una actitud prudente.

Incluso los ensayos clínicos mejor realizados, con variables clínicas, están sujetos a controversias relativas a la interpretación de los resultados y a su aplicabilidad a la población general¹⁰. ¿Cómo basar entonces las decisiones terapéuticas en modificaciones a corto plazo de variables supuestamente correlacionadas con la eficacia clínica, en un pequeño número de pacientes? ¿Cómo comparar, a largo plazo, un beneficio virtual con unos riesgos desconocidos?

La urgencia de las empresas farmacéuticas en registrar los nuevos fármacos no debe usar como excusa la demanda, confundida en ocasiones con necesidad, de los nuevos productos, producida por una creciente –y falsa– autonomía de los pacientes, cuyos derechos co-

mo ciudadanos parecen haber sido sustituidos en nuestro medio por los derechos del consumidor.

Es responsabilidad también de los investigadores clínicos y de las autoridades sanitarias conseguir un equilibrio de intereses y una mayor complementariedad de los ensayos orientados al fármaco y los orientados a la enfermedad. Se necesitan más estudios cuyo objetivo sea conocer y tratar de manera global las enfermedades y menos ensayos encaminados a lanzar moléculas con la intención de arañar una fracción del mercado.

Conclusiones

El loable objetivo de responder con un menor tiempo y un menor coste a las cuestiones de relevancia clínica requeriría la cuidadosa elección de una buena variable subrogada. Pero en la práctica es muy difícil validar las variables, y los modelos estadísticos son sólo eso, modelos¹³, que requieren conocer sus limitaciones metodológicas y precaución en el análisis del grado de validez de una variable subrogada⁶. Por ello es imprescindible profundizar previamente en el desarrollo de estudios epidemiológicos y fisiopatológicos bien realizados, destinados a seleccionar las variables de medida que reflejen mejor el efecto terapéutico. El conocimiento insuficiente de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades conlleva a menudo la utilización de variables subrogadas inadecuadas para medir el efecto de un tratamiento, lo cual puede conducir a la aprobación, comercialización y utilización de tratamientos para los que no se ha establecido aún la relación entre su eficacia y su seguridad^{4,33}.

Los cambios en muchas variables subrogadas no representan por sí mismos un beneficio clínico para el paciente, pero se cree que se correlacionan con y conducen a un beneficio clínico¹⁶. Hasta que ello no se haya demostrado en estudios a largo plazo, la prudencia, imposible de exigir a la prensa, a las manipulables organizaciones de consumidores o a quienes especulan con los valores bursátiles de las compañías farmacéuticas, debería guiar las actitudes de investigadores, clínicos, agencias reguladoras y autoridades sanitarias. La ingenuidad en la aceptación prematura de una variable subrogada inadecuada puede malograr los enormes esfuerzos invertidos en la investigación⁶.

Aunque en las fases tempranas de la investigación clínica las variables subrogadas son

fundamentales para tomar decisiones sobre el desarrollo posterior, debe exigirse que los ensayos clínicos en fase III, denominados “fundamentales” y que justificarán su autorización sanitaria, se sustenten, siempre que sea posible, y excepto en las circunstancias –excepcionales– en que la variable subrogada haya sido establecida rigurosamente^{13,15}, en la demostración de cambios en variables “duras”, como pueden ser la mortalidad o la incidencia acumulada de acontecimientos de relevancia clínica que reflejen de manera tangible e inequívoca el beneficio para el paciente.

De todos modos, se deben incluir también mediciones de variables subrogadas en estos ensayos clínicos que permitan, secundariamente, realizar pruebas de validación¹⁸. A pesar de las limitaciones prácticas y de la dificultad de hallar sustitutas adecuadas, la búsqueda de estas variables ayuda a estudiar y comprender mejor los procesos biológicos subyacentes y los mecanismos terapéuticos^{6,9}.

BIBLIOGRAFÍA

- Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994.
- Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1983.
- Spilker B. Guide to clinical trials. New York: Raven Press, 1991.
- Ellenberg SS, Hamilton JM. Surrogate endpoints in clinical trials: Cancer. *Stat Med* 1989; 8: 405-13.
- Neaton JD, Wentworth DN, Rhame F, Hogan C, Abrams DI, Deyton L, for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). Considerations in choice of a clinical endpoint for AIDS clinical trials. *Stat Med* 1994; 13: 2107-25.
- DeGruttola V, Fleming T, Lin DY, Coombs R. Validating surrogate markers-Are we being naive? *J Infect Dis* 1997; 175: 237-46.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
- Braunwald E, Cannon CP, McCabe CH. An approach to evaluating thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. The “unsatisfactory outcome” end point. *Circulation* 1992; 86: 683-686.
- Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: Cardiovascular diseases. *Stat Med* 1989; 8: 415-425.
- Lagakos SW. Surrogate markers in AIDS clinical trials: conceptual basis, validation and uncertainties. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl 1): S22-S25.
- Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-440.
- Deyton L. Importance of surrogate markers in evaluation of antiviral therapy for HIV infection. *JAMA* 1996; 276: 159-160.
- Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 235-244.
- Fleming TR. Surrogate markers in AIDS and cancer trials. *Stat Med* 1994; 13: 1423-1435.
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-613.
- Temple R. Trends in pharmaceutical development. *Drug Inf J* 1993; 27: 355-366.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
- Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat Med* 1992; 11: 167-178.
- Lin DY, Fleming TR, DeGruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med* 1997; 16: 1515-1527.
- Prentice RL. Opportunities for enhancing efficiency and reducing cost in large scale disease prevention trials: a statistical perspective. *Stat Med* 1990; 9: 161-172.
- Ellenberg SS. Surrogate end points in clinical trials -getting closer to identifying markers for survival in AIDS. *Br Med J* 1991; 302: 63-64.
- Jacobson MA, Bacchetti P, Kolokathis A, Chaisson RE, Szabo S, Polsky B, et al. Surrogate markers for patients with AIDS and AIDS related complex treated with zidovudine. *Br Med J* 1991; 302: 73-78.
- Choi S, Lagakos SW, Schooley RT, Volberding PA. CD4+ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. *Ann Intern Med* 1993; 118: 674-680.
- Soriano V, Leal M. Tratamiento frente al virus de la inmunodeficiencia humana en función de la carga viral: ¿sí o no?. *Med Clí (Barc)* 1996; 107: 498-499.
- Levy JA. Surrogate markers in AIDS research. Is there truth in numbers? *JAMA* 1996; 276: 161-162.
- Cohen J. AIDS trials ethics questioned. *Science* 1997; 276: 520-523.
- 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. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.

28. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, barker AH et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
29. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
30. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
31. Hampton JR, van Vedhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
32. Packer M, Carver JR, Rodehoffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
33. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med* 1993; 329: 2029-2032.

DISCUSIÓN

V. MORENO: Estoy de acuerdo con la mayoría de comentarios que has hecho, pero creo que habría que resaltar la necesidad de promover estudios orientados a la búsqueda de buenas variables subrogadas. En quimio-prevenición del cáncer, por ejemplo, si se usan como objetivo variables duras como la aparición de neoplasia, la necesidad de un seguimiento de los pacientes durante quince o más años prácticamente imposibilita la realización de este tipo de estudios. Por ello, tanto en cáncer como en otras enfermedades, considero que debe hacerse un esfuerzo muy importante para la obtención de buenas variables subrogadas.

J.M. MIRÓ: Creo que los que diseñan ensayos clínicos en los que se utilizan variables subrogadas deberían especificar en el protocolo tanto las ventajas, como pueden ser el ahorro de tiempo y el menor coste económico, como las limitaciones específicas de dichas variables subrogadas, de manera que los resultados se interpretasen con la prudencia correspondiente.

J.A. ARNAIZ: Existen ejemplos como los ensayos clínicos para el tratamiento del sida, en los que una variable subrogada inicialmente empleada, la determinación de linfocitos CD4, a partir de 1993 ha sido relegada por demostrarse su mala o incluso inversa correlación con las variables clínicas de la enfermedad (por ejemplo, el estudio *Concorde*). Aunque los trabajos actuales demuestran que a corto plazo la carga viral es una variable mucho más fiable para evaluar la eficacia de los nuevos fármacos antirretrovirales, no sabemos si de aquí a unos años, tras el tratamiento a largo plazo, un nuevo estudio pueda demostrar que esta variable subrogada no se correlaciona con la evolución de la enfermedad.

E. GUALLAR: A pesar de estar de acuerdo con gran parte de los aspectos presentados sobre las variables subrogadas, desde mi experiencia, principalmente en estudios cardiovasculares, aprecio cierta contradicción interna en la propia definición. A mi modo de ver, si se ha realizado un ensayo clínico en un grupo determinado de pacientes y se ha comprobado que el fármaco es eficaz sobre la variable final que nos interesa, empieza a dejar de tener sentido la variable subrogada, a no ser que sea con otro fármaco o en un grupo muy especial de pacientes. Por tanto, mi pregunta sería ¿en qué situaciones realmente se pueden utilizar variables subrogadas, excluyendo los estudios en los que es consecuencia de la presión ejercida por los propios pacientes?

J.A. ARNAIZ: Siguiendo con el ejemplo de las enfermedades cardiovasculares, una vez se ha demostrado la eficacia del primer IECA en la insuficiencia cardiaca con una reducción significativa de la mortalidad de los pacientes, se podría asumir -todo ello discutible en mayor o menor grado- que el resto de IECA también son eficaces, por lo que podrían aceptarse estudios que analizaran únicamente su efecto sobre variables hemodinámicas. A pesar de ello, esto no está tan claro, a partir del momento en que se siguen realizando grandes estudios a largo plazo con los nuevos IECA y con los nuevos antagonistas del receptor de la angiotensina.

F. GARCÍA-ALONSO: En relación con el tema que acabas de introducir sobre el efecto de clase de los medicamentos, me gustaría plantear el ejemplo siguiente: por un lado disponemos de información sobre una "estatina" que además de presentar eficacia clínica a través de variables subrogadas, como colesterol y lipoproteínas, ha evidenciado disminuir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad

global en pacientes con colesterol elevado; por otro lado, una segunda “estatina”, con la que no se ha realizado ningún estudio de mortalidad, sabemos que es mucho más eficaz que la primera al analizar las mismas variables subrogadas. ¿Qué fármaco prescribirías a tus pacientes?

J.A. ARNAIZ: Ante este supuesto preferiría recetar la estatina que ha mostrado eficacia terapéutica, aunque fuese en pacientes esoceses de alto riesgo, en lugar de otra estatina

muy potente y con una magnífica relación dosis-efecto pero que pudiera provocar hepatotoxicidad, por ejemplo, con una frecuencia superior. En la circunstancia de disponer únicamente de datos sobre variables subrogadas y de estudios con una muestra insuficiente para conocer los efectos indeseados, la valoración de la relación beneficio-riesgo del fármaco llevaría a decidirme por el compuesto con resultados obtenidos sobre variables duras.

La aplicación de los ensayos clínicos a la práctica asistencial

G. Permanyer Miralda

Servicio de Cardiología. Unidad de Epidemiología. Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción

Existe acuerdo en que el ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria es la fuente más sólida de evidencia de que disponemos para determinar la eficacia de una intervención médica. Es sabido que el término eficacia alude a las consecuencias beneficiosas del tratamiento en condiciones ideales. La aplicación de esta noción de eficacia a cada enfermo en la práctica clínica (o, por lo mismo, a las decisiones de política hospitalaria o sanitaria en general) es una cuestión compleja, basada en normas metodológicas que, por lo general, son estrictas, pero más laxas en algunos aspectos cruciales. Puede, en parte, representar uno de los reductos que todavía le restan al denominado "arte" médico, si se entiende por tal la capacidad de sintetizar el conocimiento teórico para una decisión real, práctica y a menudo rápida, fundamentada, entre otras cosas, en una observación precisa de la realidad o de muchas realidades. Hasta qué punto este "arte" es susceptible de ser reducido a teoría¹ y, por tanto, tributario de ser enseñado y perfeccionado por una educación adecuada es tema apasionante que no nos atañe aquí. Baste decir que para la aplicación de los ensayos clínicos aún le queda un buen espacio al juicio individualizado, incluso después de razonar según la metodología más rigurosa.

El conocimiento crítico de la evidencia

Sin duda, la primera condición para aplicar la evidencia derivada de los ensayos clínicos es conocerla bien. No es éste el lugar para describir cómo obtener un mejor y más sistemático conocimiento de la misma, necesidad bien abordada en abundante literatura reciente²⁻⁴. Mencionemos tan sólo que la revisión sistemática de la literatura debe acompañarse de la capacidad de analizarla críticamente, capacidad ciertamente no intuitiva, sino que debe adquirirse mediante el estudio apropiado

de la metodología de la investigación clínica. Por tanto, para tomar una decisión clínica cualquiera, el conocimiento de la evidencia existente y una valoración apropiada de la misma en lo que respecta a dicha decisión son una premisa fundamental. La primera pregunta del clínico sería: "¿Es sólida la evidencia aportada por este o estos ensayos sobre el efecto terapéutico propuesto?". Ello equivale a preguntarse sobre la validez interna, es decir, la medida en la que el resultado del ensayo es verdadero para la población representada en el mismo. Para la evaluación de la validez interna existe una amplia metodología y un sistema estructurado para su análisis crítico^{5,6}, que se describen en los textos de epidemiología y farmacología clínica, y que el médico debe conocer y aplicar bien.

La validez externa

Una vez establecida la validez interna, la cuestión que se plantea para valorar la aplicabilidad de un ensayo clínico a la práctica es la denominada validez externa (la validez interna no se refiere a la aplicabilidad sino a la eficacia). La validez externa hace referencia a la medida en que el resultado de un ensayo clínico es aplicable a otra población distinta a la utilizada para el ensayo. Responde, por tanto, a la pregunta del clínico: "¿Son aplicables los resultados de este ensayo a un paciente de las características del que es ahora objeto de mi decisión?". Ello equivale a preguntar: "¿Es mi enfermo comparable a los estudiados en el ensayo clínico?". Las normas para determinar la validez externa, fundamental para la aplicación práctica de los ensayos clínicos, son menos precisas que las existentes para juzgar la validez interna⁷. Se basan en buena medida en el juicio individual y bien fundamentado del médico tras el conocimiento crítico de la literatura científica. Existen una serie de características del paciente (edad, sexo, raza, población, enfermedades concomitantes, diagnóstico, ti-

po fisiopatológico y fase de la enfermedad, tratamientos concomitantes, etc.) que deben considerarse siempre a la hora de juzgar si aquél es similar a los incluidos en la población del ensayo; pero cómo decidir si las características distintas observadas invalidan o modifican la posible eficacia del tratamiento se basa más en el juicio individual. La recomendación de un texto reciente², en el sentido de que más que preguntarse sobre posibles similitudes la pregunta apropiada es si nuestro paciente es tan diferente de los descritos como para que el efecto observado sea distinto, es útil pero no exime de una valoración individual difícil de sistematizar.

Un ejemplo de un problema relativo a la validez externa podría ser el siguiente: el primer ensayo amplio aleatorizado sobre la administración de corticosteroides asociados a tuberculostáticos en la pericarditis tuberculosa indicó un claro efecto del tratamiento para la prevención de acontecimientos desfavorables en la evolución⁸. El trabajo era metodológicamente correcto (buena validez interna), pero se había llevado a cabo en el Transkei. En esta región sudafricana, la población negra vive en condiciones de subdesarrollo y desnutrición muy importantes; la prevalencia de pericarditis tuberculosa es muy alta, constituyendo una de las cardiopatías frecuentes en dicha población. Es muy cuestionable que las conclusiones de este trabajo sean aplicables a buena parte de la sociedad occidental, con estado nutricional e inmunitario distinto, y con prevalencia y posible perfil clínico y evolutivo de la pericarditis tuberculosa también muy diferentes.

Por el contrario, es muy plausible, por ejemplo, suponer que un ensayo clínico realizado en Estados Unidos sobre angioplastia coronaria primaria en el infarto agudo de miocardio⁹ sea aplicable a los enfermos de nuestro país con similares criterios de inclusión, y en centros con cualificación para realizar angioplastia coronaria similar a la de los participantes en el ensayo, a pesar de las diferencias entre la población estadounidense y la nuestra y la posible multiplicidad racial de los sujetos del estudio. Aun con reservas (debidas, por ejemplo, al distinto perfil de factores de riesgo), es razonable suponer que las características clínicas y evolutivas de la enfermedad coronaria no son tan distintas en los pacientes americanos y españoles como para pensar que el efecto de la angioplastia será muy distinto. Va en favor de esta suposición la existencia de otros estudios realizados en poblaciones más próxi-

mas a la nuestra en los que este efecto también se confirma.

Más problemático es estimar, por ejemplo, cuál va a ser el beneficio de un tratamiento determinado si el ensayo clínico se realizó en menores de 65 años y nuestro enfermo tiene 80, o si cumple alguno de los criterios de exclusión del ensayo que no conlleve un significado muy claro (como sería, por ejemplo, estar también afecto de una enfermedad de pronóstico mortal a corto plazo).

Para responder a estas preguntas puede ser útil considerar otras características como la magnitud y plausibilidad del efecto. Es más probable que un efecto de pequeña magnitud no sea válido para poblaciones distintas a las del ensayo, que cuando un efecto es muy manifiesto. Un ejemplo extremo sería el que pocos pondrían *a priori* en duda la eficacia de la penicilina en pacientes con neumonía por microorganismo sensible de raza distinta a la de los primeros enfermos en los que se describió (por cierto, sin ensayo clínico), aunque la magnitud del efecto observado en subgrupos específicos (por ejemplo, ancianos) sí pueda ser distinta. Igualmente, no parecería existir ninguna razón biológica sólida para suponer que un fármaco trombolítico en el infarto de miocardio carece de efecto en la mujer, aunque la población de un hipotético estudio estuviera formada sólo por varones.

Puede también resultar complejo analizar la validez externa de trabajos realizados en una época anterior para aplicarlos al momento presente. Por ejemplo, la mayoría de nuestras opiniones sobre el efecto de la cirugía coronaria sobre la supervivencia se basan en trabajos de la década de los 80. ¿Son aplicables todos sus resultados al momento actual, en el que la difusión del tratamiento hipolipemiente puede haber modificado sustancialmente el pronóstico de la enfermedad?¹⁰.

Los resultados contradictorios

Un factor que en ocasiones puede confundir al clínico es que no todos los ensayos, ni mucho menos, tienen resultados semejantes y ni tan sólo en el mismo sentido. Muchas veces las diferencias se deben a distinta potencia estadística (especialmente en el caso de estudios con resultado negativo) y a diferencias en la población estudiada, la metodología o la dosificación del fármaco ensayado. Detectar las razones de estas diferencias representa a menudo un tipo de razonamiento similar al requere-

rido para valorar la validez externa. Una técnica estadística que se ha propuesto para reducir las diferencias entre los diferentes ensayos existentes de un mismo fármaco y alcanzar una estimación conjunta válida es el metaanálisis⁴, que no comentamos con mayor detalle al ser objeto de otro capítulo. Baste decir, sin embargo, que el metaanálisis no está en absoluto exento de problemas de interpretación^{11,12} y que también existen metaanálisis de resultados contradictorios. También en este punto, para tomar decisiones clínicas, entran conjuntamente en juego el conocimiento metodológico, el juicio crítico y el sentido clínico.

La aplicación al paciente individual. Los megaensayos

Incluso si las características de su paciente coinciden con las de la población del ensayo, el clínico puede preguntarse si ese paciente individual va a beneficiarse del tratamiento. En sentido estricto, esta pregunta no tiene respuesta. Sigue vigente la antigua afirmación de Bradford Hill: "El ensayo clínico puede demostrar sin lugar a dudas que el tratamiento A es, como promedio, superior al tratamiento B. No contesta a la pregunta del clínico: ¿Cuál será el resultado más probable si este fármaco se administra a este paciente en particular?". Y, sin embargo, se ha intentado diseñar ensayos clínicos que aporten información que sea más útil al clínico en su toma cotidiana de decisiones¹³. Frente a los denominados ensayos explicativos, que pretenden aportar evidencia del efecto terapéutico con la máxima pureza experimental (es decir, con el mínimo número posible de modificadores de efecto en la población: grupos de edad o sexo determinados, ausencia de comorbilidad, de hábitos tóxicos, de tratamientos concomitantes, etc.) y, por tanto, con criterios de inclusión muy rígidos, los denominados ensayos pragmáticos pretenden ilustrar el efecto terapéutico en las condiciones más próximas posibles a la práctica clínica. Por tanto, sus criterios de inclusión son más laxos.

Pero los ensayos pragmáticos tampoco acallan por completo las dudas del médico clínico. Los ensayos con criterios de inclusión más laxos son probablemente los megaensayos (ensayos con muestra muy grande con la finalidad de demostrar efectos de magnitud pequeña¹⁴ y a menudo limitados a la mortalidad como variable de resultado), que son objeto de otro capítulo. Este tipo de ensayo es, en cierto sentido, el más pragmático que existe, puesto

que una elevada proporción de la población teóricamente tributaria de recibir el tratamiento ensayado queda incluida. Y sin embargo, el clínico continúa sabiendo poco cuál va a ser el resultado en un paciente dado; es decir, el principio citado por Bradford Hill sigue vigente, aunque la muestra sea grande y variada. Hay algo de paradoja en el hecho de que la inclusión de pacientes con muchas diferencias entre sí y un tamaño muy grande de la muestra rara vez permita por sí sola estimar cuál va a ser el efecto del fármaco en cada uno de los subgrupos definidos por dichas diferencias, y aproximarse así al juicio sobre el paciente individual. Lo que permite la inclusión de un gran número de pacientes es precisamente alcanzar potencia estadística para demostrar efectos pequeños referidos a una población en general, no necesariamente a los integrantes de la misma con determinadas características (salvo cuando se cumplan requisitos que mencionaremos luego). De hecho, este carácter en cierta manera abstracto de la población de estudio en los megaensayos ha permitido afirmar a algunos de sus críticos que, por lo que respecta al paciente individual, "la estimación procedente de un estudio que incluya individuos heterogéneos (p. ej., un megaensayo) no nos dice *nada* sobre la experiencia de cada uno de dichos individuos, ya sea los participantes en este estudio (*validez interna*), sea los observados en otras circunstancias (*validez externa*). En los megaensayos, el aumento de precisión se ha alcanzado sólo al precio de una reducción de la validez: intervalos de confianza estrechos en torno a estimaciones inválidas"¹⁵. Sin llegar necesariamente a esta contundencia, sí puede afirmarse que el efecto demostrado en el ensayo se aplica a una población global, poco delimitada por características precisas. En principio, pues, podremos suponer que el efecto observado para la población como un todo es más o menos válido para los individuos con esta o aquella característica pero, sin más, no podremos afirmarlo con certeza. Así, como la aplicación de un ensayo explicativo a la práctica clínica es un ejercicio de valoración de la validez externa, en el caso de la aplicación de un megaensayo se plantea más bien una pregunta similar a la que motiva el análisis de subgrupos.

El análisis de subgrupos

Podría parecer que, con un efecto demostrado para la población en su conjunto y un ta-

maño de muestra suficiente, podremos fácilmente analizar en qué medida este efecto se observa en los distintos subgrupos (según edad, sexo, antecedentes, enfermedades concomitantes, etc.) y aproximarnos así al paciente individual. Esta observación aparentemente obvia es falaz, y el análisis de subgrupos es siempre problemático. Las divisiones y subdivisiones de una población en grupos y subgrupos a partir de los resultados finales del ensayo no equivalen a lo que hubiera sido la asignación aleatoria, con potencia estadística suficiente, de los pacientes de estos subgrupos a recibir placebo o tratamiento activo. Las diferencias de efecto que se observen en estos subgrupos creados *a posteriori* pueden deberse al azar, por lo que quizás no tenga sentido aplicarles las pruebas estadísticas convencionales. Un ejemplo bien conocido de la falacia del análisis de subgrupos realizado *a posteriori* es el que se lleva a cabo (precisamente para ilustrar dicha falacia) en el megaensayo ISIS-2, en el que se compararon la estreptocinasa, la aspirina o ambas frente a placebo en el infarto agudo de miocardio¹⁶. Tras completar el ensayo, un análisis retrospectivo de subgrupos demostró una ausencia de efecto de la aspirina frente al placebo en los pacientes que pertenecían a los signos del Zodiaco Libra o Géminis, y una diferencia muy significativa en los que pertenecían a cualquiera de los signos restantes. A pesar de que la muestra del ensayo era muy grande (más de 17.000 pacientes), la división posterior de la población en subgrupos originó un resultado sólo creíble para los adeptos de la astrología.

Para que un análisis de subgrupos resulte válido se requiere una serie de condiciones¹⁷⁻¹⁹, entre las que destaca la necesidad de realizar una hipótesis previa con respecto a los subgrupos que después se va a analizar. Esto permitirá calcular el tamaño de muestra necesario en cada subgrupo. Con efectos de magnitud pequeña o moderada, y para asegurar resultados de suficiente potencia en cada subgrupo, el tamaño de muestra resultante para todo el estudio podrá ser enorme. Se ha dicho incluso que sólo un metaanálisis de megaensayos podría permitir una potencia suficiente para analizar un número apreciable de subgrupos. Este hecho ilustra por sí solo la dificultad de alcanzar conclusiones válidas en subgrupos de la población de estudio, pero no indica que un estudio de subgrupos definidos retrospectivamente carezca necesariamente de validez. Lo que sí implica es, en primer lu-

gar, que un análisis de subgrupos de carácter retrospectivo plantea serias exigencias en cuanto a tamaño de muestra y realización de análisis estadísticos específicos y, en segundo lugar, que, incluso estando bien realizado, más que demostrar un hecho sugiere una hipótesis a verificar en estudios ulteriores específicamente dirigidos a valorar el efecto observado. A pesar de ello, es frecuente encontrar en la literatura opiniones taxativas sólo basadas en un análisis de subgrupos definidos *a posteriori* y en comparaciones estadísticas convencionales. Se ha afirmado que un juicio crítico apropiado sobre el resultado global del estudio, que incluya una valoración de su metodología y una consideración del mecanismo biológico del fármaco, puede ser más orientativo para estimar el efecto a esperar en subgrupos concretos que el análisis específico de los mismos¹⁷. Esta pragmática declaración ilustra, una vez más, que la aplicación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica cotidiana exige, además de una adecuada cultura metodológica, una buena capacidad individual de juicio crítico y sentido común.

La magnitud del efecto

Nos hemos referido anteriormente a la importancia que tiene la magnitud del efecto para la validez externa. Igualmente, esta magnitud es importante para la estimación en subgrupos. Si bien es perfectamente plausible el que un efecto grande sólo tenga lugar en unos tipos de pacientes y no en otros, lo cierto es que este fenómeno se sospecha más fácilmente que cuando el efecto es pequeño. Así, cuando el efecto observado en la totalidad de la población no es pequeño, si no se observa una apreciable ausencia de efecto en subgrupos específicos de volumen suficiente y es biológicamente plausible que el efecto se dé en dichos subgrupos, se asume habitualmente que la intervención ensayada es eficaz también en ellos (aunque pueda aceptarse que lo sea en distinta medida que en la población general). Por ejemplo, el beneficio de la trombólisis, calculado a partir de los ensayos clínicos, representa un efecto terapéutico de magnitud y mecanismo tales como para suponer que puede ser aplicable al conjunto de la población con infarto agudo y sus subgrupos, a pesar de lo poco predecible del resultado individual^{14,20}. Se excluyen de esta consideración los infartos de más de 12 horas de evolución y los infartos con depresión del segmento ST,

que no parecen beneficiarse (a pesar de que, precisamente por la incertidumbre del análisis de subgrupos, no sea totalmente concluyente la evidencia al respecto).

A la inversa, si el efecto observado es pequeño, pueden surgir más dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a pacientes individuales. Un ejemplo de esta situación es el efecto observado del lisinopril y el captopril, que, administrados desde las primeras 24 horas del infarto de miocardio (en los megaensayos GISSI-3²¹ e ISIS-4²², respectivamente), se asociaban a una muy pequeña pero significativa reducción de la mortalidad, correspondiente a una reducción del riesgo absoluto de 0,5 y 0,8%. Un efecto de tan pequeña magnitud suscita polémicas a la hora de tomar decisiones prácticas: puede ser razonable dudar de si tal efecto tiene lugar sólo en una proporción de pacientes identificable por otros criterios, por ejemplo, aquéllos en los que se documente disfunción ventricular izquierda²³; cabe también preguntarse si en la práctica diaria, fuera del marco más controlado de un ensayo clínico, el beneficio neto del tratamiento no estará sobrepasado por sus efectos indeseables. Por el contrario, hay también razones para defender que el número de muertes evitadas con esta terapéutica, aun siendo escaso (de 5 a 8 por mil pacientes tratados), es motivo suficiente para tratar a toda la población con infarto agudo, máxime si se recuerda que los efectos indeseables son, en principio, muy rara vez fatales y que el tratamiento es de corta duración en ausencia de disfunción ventricular izquierda²⁴. Otra vez podemos observar que el juicio individual debe complementar, a la hora de aplicar la evidencia, el rigor del análisis metodológico.

No será ocioso recordar aquí que la medida del efecto de mayor interés práctico para el clínico no es la que habitualmente se reseña en los trabajos, la reducción relativa del riesgo, sino la reducción absoluta, e incluso más su valor inverso, que nos indica el número de enfermos que deben tratarse para prevenir un acontecimiento desfavorable^{2,7}. Por ejemplo, en el Physicians' Health Study (estudio de prevención primaria del infarto de miocardio)²⁵, la reducción relativa del riesgo en los individuos que tomaron aspirina fue del 44%, lo que representa un valor a primera vista llamativo, y más aún cuando el valor de p calculado fue menor de 0,000001; sin embargo, la reducción absoluta del riesgo fue de 0,9%, lo que expresado como el número necesario de indivi-

duos a tratar durante 5 años para prevenir un solo caso de infarto (la medida más elocuente de la eficacia clínica) corresponde a 111, cifra mucho menos espectacular. Ciertamente resulta más ilustrativa para la toma de decisiones la expresión en términos absolutos, que permite caracterizar mejor el significado clínico del efecto.

La ética y el resultado de los ensayos clínicos. Usos y abusos

Es este un punto importante, poco planteado en los textos más asequibles al clínico práctico. ¿Cuándo puede considerarse que la evidencia obtenida en ensayos clínicos es tan sólida como para que la prescripción deba considerarse un imperativo ético? No es fácil proponer una respuesta, que involucra disciplinas que desbordan los límites del presente comentario. En primer lugar, habría que decidir cuándo puede considerarse establecida una relación de causalidad, y éste es un asunto arduo. Para mencionar sólo aspectos pragmáticos del problema: ¿qué número de ensayos clínicos se requiere para aceptar dicha relación como establecida?; ¿de qué manera influye el tamaño de la muestra en esta exigencia?; ¿se requieren características especiales de los ensayos, por ejemplo en cuanto a magnitud del efecto o potencia estadística? Posiblemente, para definir cuándo se establece una relación de causalidad en la práctica, hay que apelar de nuevo a nociones no alejadas de la decisión individual, tales como consenso o convencimiento, aunque éstas deban fundamentarse en un razonamiento metodológico riguroso.

A efectos de la toma de decisiones, una posible proposición sería que se consideren cumplidas las condiciones de exigencia ética cuando exista un consenso generalizado en la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos como demostrativos de un efecto positivo real y de apreciable magnitud, en ausencia de una tasa inaceptable de efectos adversos. La aplicación de esta interpretación a cada caso puede lícitamente estar sometida a reservas individuales cuando éstas sean el resultado de una consideración razonada. Sin embargo, se añaden muchas preguntas sin resolver a las ya formuladas: ¿Qué significado exacto, en nuestra proposición, hay que atribuir a los términos *generalizado*, *demostrativo*, *apreciable*, *inaceptable* y *razonada*? ¿En qué medida influyen en la decisión el tipo y la magnitud del beneficio

clínico? ¿Qué diferencias establecer, a efectos de la ética, entre las intervenciones con finalidad profiláctica a largo plazo y las dirigidas a tratar un problema agudo? En el caso de riesgo de accidentes indeseables graves en intervenciones que no conlleven una alta probabilidad de beneficio individual inmediato tangible (por ejemplo la hemorragia cerebral en el tratamiento trombolítico del infarto de miocardio), ¿son posibles distintas posturas personales éticamente válidas?

Sin duda no podemos dar aquí respuesta a estas preguntas. Sirvan de base para hacer dos consideraciones. En primer lugar, la aplicación de la evidencia a la práctica clínica desborda en este aspecto el marco estricto de la metodología científica. En segundo lugar, es posible que tan graves cuestiones se traten algo a la ligera, incluso por parte de autores acreditados en la literatura científica. En algunos trabajos se supone que se establece una obligación ética sólo en el caso de demostrarse un aumento de supervivencia en el grupo sometido a tratamiento activo de un ensayo clínico, sin tener en cuenta otras consideraciones como la posible duración de esta mayor supervivencia o la calidad de vida correspondiente. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica es un ejemplo de esta situación. En otras ocasiones se hace un abuso evidente del concepto de obligación ética con fines de promoción comercial de una terapéutica. Ciertamente, resultaría de mucha ayuda la realización y difusión de un análisis pluridisciplinar de estos problemas.

La acumulación de fármacos eficaces en el tratamiento o en la profilaxis

Un último aspecto de los problemas que plantea la aplicación de los ensayos clínicos a la práctica se refiere a un fenómeno característico del momento presente: es tan intensa la promoción de la actividad investigadora sobre ciertos tipos de enfermedades, que en los últimos años se ha acumulado una abundante evidencia del efecto beneficioso sobre las mismas de diversos fármacos no relacionados entre sí. Los problemas surgen a la hora de decidir cuáles de estos fármacos se indican en un paciente individual, ya que como norma general hay escasa información sólida sobre las ventajas e inconvenientes de su asociación, especialmente a largo plazo. Es más, si algo queda implícito en la literatura es que, a falta de otra evidencia, idealmente deberían asociarse todas aquellas intervenciones no redun-

dantes y con efecto beneficioso. Esta actitud puede deparar situaciones incómodas, de difícil solución y quizá con posibles consecuencias indeseables. Tomando el ejemplo de un paciente que sobrevive tras un infarto agudo de miocardio sin complicaciones clínicas, sin isquemia al esfuerzo y asintomático, pero con moderada dilatación del ventrículo izquierdo y colesterol sérico de 250 mg/dl tras dieta, en la actualidad hay evidencia de que su supervivencia se prolonga con cada uno de los siguientes fármacos: aspirina, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora e hipolipemiantes, sin mencionar los posibles planteamientos de revascularización miocárdica. ¿Cuántos de esos fármacos deben administrarse a cada paciente? El clínico no puede por menos de preguntarse hasta qué punto la administración de este bloque de fármacos a largo plazo, cada uno de ellos de probada eficacia para prolongar la supervivencia y prevenir acontecimientos cardiovasculares mayores, va a conllevar un grado de incomodidad, ansiedad, efectos secundarios, medicalización e incumplimiento justificados por un beneficio individual que en último término es poco predecible. Como es lógico, los ensayos clínicos, cada uno de los cuales se refiere sólo a una sola estrategia, no dan respuesta a esta pregunta. Ciertamente, alguno de ellos indica que el tratamiento objeto de estudio es eficaz también en pacientes que toman algún otro de los fármacos expuestos, por ejemplo, hipolipemiantes y bloqueadores beta. Ello, sin duda, va en favor de la terapéutica combinada. Pero este problema parece reclamar una sistematización futura, particularmente si la proliferación de ensayos clínicos va introduciendo nuevas medidas que induzcan pequeñas reducciones de los riesgos absolutos. El sentido común del clínico frente a cada paciente individual tendrá de nuevo ocasión de intervenir, aunque deba apoyarse en un conocimiento riguroso de la evidencia científica existente.

Conclusión

La aplicación del resultado de los ensayos clínicos a la práctica asistencial se basa fundamentalmente en un sólido conocimiento de la evidencia científica existente y en su análisis. No obstante, en cada uno de los elementos de dicha aplicación práctica existen aspectos que pueden estar sometidos al juicio y decisión individuales de cada médico frente a cada paciente. En este sentido, puede interpretarse

como uno de los campos en los que el denominado "arte" médico subsiste en mayor o menor medida, en una época de creciente protagonismo de la metodología científica. A la vista de este fenómeno, podría afirmarse que la meta deseable es alcanzar el arte de realizar una medicina científica.

En este sentido, y aun aceptando aquello que de individual y poco sometido a reglas pueda persistir en una actividad clínica correcta, parece lícito estimular todas aquellas actividades que conduzcan a la reducción del margen de incertidumbre que aún subsiste después de los ensayos clínicos y, al propio tiempo, fomentar el conocimiento de los mismos. En particular, la denominada investigación en servicios sanitarios puede contribuir a conocer y cuantificar mejor qué factores (efectos secundarios, cumplimiento, calidad de vida de los pacientes, nivel de conocimientos de los clínicos, discrepancias entre recomendaciones, incoordinación entre niveles de atención sanitaria, etc.) determinan que se aplique o no el resultado de los ensayos clínicos en situaciones determinadas, y ayudar así a una mejor práctica asistencial a partir de la evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinstein AR. *Clinical judgement revisited: the distraction of quantitative models*. Ann Intern Med 1994; 120: 799-805.
2. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
3. Gray JAM. *Evidence-based healthcare*. New York: Churchill Livingstone, 1997.
4. Chalmers I, Altman DG. *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing Group, 1995.
5. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991.
6. Chalmers TC, Smith Jr H, Blackburn B, Siverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Contr Clin Trials* 1980; 2: 31-49.
7. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R. How should clinicians use the results of randomized trials? [editorial]. *ACP J Club* 1995; Enero/Febrero A12-13.
8. Strang JIG, Gibson DG, Nunn AJ, Kakaza HHS, Girling DJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987; 2: 1418-1422.
9. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspringer MR, Gersh B. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-691.
10. Havranek EP. Is cholesterol lowering an alternative to revascularization in some patients with coronary artery disease? *Arch Intern Med* 1995; 155: 670-675.
11. Bailar III, JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 337: 559-560.
12. Editorial: Meta-analysis under scrutiny. *Lancet* 1997; 350: 675.
13. Feinstein AR. An additional basic science for clinical medicine: II. The limitations of randomized trials. *Ann Intern Med* 1983; 99: 544-550.
14. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 23-40.
15. Charlton BG. The scope and nature of epidemiology. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 623-626.
16. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
17. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 93-98.
18. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 78-84.
19. Detsky AS, Naglie IG. Subgroup analysis: primary and secondary [editorial]. *ACP J Club* 1995; Mayo/Junio A12-14.
20. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 847-860.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
22. ISIS-4 Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
23. Julian DG. Should ACE inhibitors be administered to all patients after acute myocardial infarction? A (cautious) negative response. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl E): 44-45.
24. Walsh JT, Gray D, Keating NA, Cowley AJ, Hampton JR. ACE for whom? Implications for clinical practice of post-infarct trials. *Br Heart J* 1995; 73: 470-474.
25. The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.

DISCUSIÓN

J. PONS: Referido al caso de la pericarditis tuberculosa y el peso del factor nutritivo a la hora de considerar la validez externa de los estudios, creo que también habría que tener en cuenta un conjunto de factores culturales, socioeconómicos, disponibilidad, acceso, etc., que podrían influir en los resultados. Convendría, así mismo, considerar en otro de los casos presentados, el riesgo de mortalidad por cirugía coronaria, puesto que si nos comparamos con centros de excelencia americanos, las diferencias existentes pueden llegar a cuestionar la misma indicación del procedimiento.

G. PERMANYER: Sobre el ejemplo de la pericarditis tuberculosa, lógicamente la nutrición no es el único factor que hace que una población sea distinta de otras. Quiero destacar que, poco después de la aparición del artículo original, se emitió la opinión de que ya era éticamente obligatorio administrar corticoides en las pericarditis tuberculosas que se diagnosticaban en nuestro medio, opinión a mi juicio poco fundada. Por ello, más que analizar el ensayo clínico en sí, sería útil referirlo como ejemplo de una forma de alcanzar una conclusión inadecuada por no saber valorar la aplicabilidad del estudio a determinadas poblaciones. Con respecto al tema de la cirugía coronaria, estoy completamente de

acuerdo y es con esa intención que lo he empleado como ejemplo. Sin embargo, probablemente habría que diferenciar los resultados de la cirugía que se traducen en una mejoría sintomática de los que se traducen en un beneficio de mortalidad. Lo que es absurdo, y esto se hace a menudo, es indicar la cirugía coronaria para prolongar la supervivencia cuando se desconoce la mortalidad ajustada a los grupos en que concretamente se está practicando. Es decir, plantearía si es legítimo suponer que los resultados obtenidos en otros países pueden aplicarse en nuestra población, a no ser que se tratase de pacientes muy sintomáticos y que no respondieran a otras medicaciones, donde la validez de los estudios podría no ser tan distinta de la de aquéllos con los que se compara.

X. CARNÉ: En el caso de los corticoides y la pericarditis tuberculosa, el posterior comentario que has citado que aceptaba plenamente la utilización de los corticoides, al mismo tiempo consideraba que este estudio era absolutamente infactible en un país occidental como los EE.UU., por la baja prevalencia de la enfermedad. La única opción en este caso era estudiar a los ciudadanos de Transkei y hacer una extrapolación de validez externa de los resultados obtenidos en el ensayo clínico.

Megaensayos o metaanálisis: modas o necesidades

Víctor Moreno Aguado

Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia
Laboratori de Bioestadística i Epidemiologia. Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona.

Ensayo clínico y evidencia científica

La práctica médica cambia orientada por una serie de estímulos entre los que destacan los resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados. Desgraciadamente, un gran número de ensayos clínicos, aun bien realizados desde el punto de vista metodológico, no permiten obtener conclusiones válidas debido al escaso número de pacientes incluidos. El tamaño de la muestra es uno de los aspectos importantes en el diseño de un ensayo. Este tamaño depende fundamentalmente, cuando la variable de interés es dicotómica, de la tasa de eventos en el grupo de referencia y de la magnitud del efecto a detectar. En muchas afecciones frecuentes estos parámetros son pequeños, por lo que el número necesario es enorme. Por ejemplo, la mortalidad aguda por infarto de miocardio, que está alrededor de un 10%, precisa un ensayo con más de 4.000 pacientes para demostrar una reducción relativa de un 25%. La decisión de realizar un ensayo de esta envergadura es difícil, por lo que muchas veces se recurre a estudios de menor tamaño, que emplean variables subrogadas y son más asequibles.

En otras patologías el tamaño de muestra necesario puede ser menor, del orden de varios centenares de pacientes. El problema es que, aunque un nuevo tratamiento demuestre eficacia en un ensayo de tamaño medio ($300 < n < 1.000$), la aceptación por la comunidad científica de que el tratamiento debe ser implantado en la práctica habitual exige la replicación de los resultados en diferentes grupos de enfermos y que un número importante de pacientes haya sido incluido en ensayos controlados. Esta acumulación de evidencia puede obtenerse por dos procedimientos complementarios: los megaensayos y los metaanálisis.

Megaensayos

Un megaensayo es un ensayo clínico controlado, que incluye varios miles de pacientes (en general más de 10.000) y está diseñado con el objetivo de medir el efecto de un tratamiento sobre un resultado clínico relevante, como la mortalidad asociada a una enfermedad¹. En la actualidad, el beneficio añadido que generalmente puede aportar un nuevo tratamiento es de pequeña magnitud, pero si se trata de una enfermedad de elevada incidencia, el número de personas susceptibles de beneficiarse puede ser muy grande. Este aspecto hace necesario el diseño de ensayos clínicos capaces de medir efectos pequeños sin problemas de sesgos ni errores aleatorios. Los sesgos sólo pueden evitarse mediante una adecuada aleatorización y un adecuado análisis estadístico. Para evitar los errores aleatorios es necesario un tamaño de muestra suficiente².

Estos grandes ensayos, para facilitar la inclusión del mayor número posible de pacientes, suelen emplear protocolos muy sencillos, que apenas se apartan de la práctica general empleada en el tratamiento de la patología de interés. Su análisis estadístico también suele ser muy sencillo, pues las hipótesis a contrastar son pocas y bien definidas. El análisis de subgrupos o variables secundarias muchas veces se realiza sólo de forma descriptiva, sin pruebas de significación estadística, para resaltar la importancia de que la evidencia sobre el papel beneficioso de un tratamiento sólo puede establecerse mediante ensayos diseñados específicamente para cada objetivo.

Los megaensayos, sin embargo, no pueden realizarse para probar la eficacia de cada tratamiento candidato. Son muy costosos en recursos humanos y económicos, y necesariamente son lentos por la necesidad de incluir, de manera coordinada, a varios miles de pa-

cientes. Por otra parte, una vez un fármaco demuestra eficacia en una indicación, subsiguientes ensayos clínicos en la misma indicación no pueden realizarse en comparación con placebo, sino con el tratamiento que demostró eficacia. En este caso, las diferencias de efecto que cabe esperar son mucho menores y ello supone la necesidad de emplear muchísimos más pacientes. Por ejemplo, es difícil que se pueda repetir megaensayos con análogos de fármacos que hayan demostrado eficacia a no ser que se anticipe claramente la posibilidad de que el análogo pueda superar las ventajas del primero³. Para resolver este aspecto a menudo se emplean objetivos subrogados o diseños para demostrar la equivalencia terapéutica entre fármacos de la misma clase.

Con frecuencia, por falta de recursos en general, los ensayos clínicos realizados se basan en un tamaño de muestra relativamente pequeño. Si bien este aspecto no impide que los resultados obtenidos sean significativos, en caso de que el efecto del tratamiento de interés sea claramente superior al de referencia, la posibilidad de generalizar los resultados es limitada, pues la población incluida en el estudio probablemente no sea representativa del conjunto de la población susceptible de ser tratada. Con mayor frecuencia, un ensayo clínico de tamaño pequeño resulta en un estimador del efecto de una magnitud no despreciable, pero carente de significación estadística. Esta situación, que en términos estadísticos se denomina falta de poder estadístico, deriva de un diseño incorrecto, bien por ignorar la necesidad de calcular un tamaño de muestra adecuado, o por sobrestimar *a priori* la diferencia de interés entre tratamientos.

Metaanálisis

Un metaanálisis es una revisión sistemática de un conjunto de ensayos* que emplea técnicas estadísticas cuantitativas para combinar y resumir los resultados. Su objetivo principal es aportar evidencia sobre la eficacia del tratamiento ensayado en la patología de interés. Otros objetivos adicionales son: aumentar el poder estadístico y la precisión de los estimadores del efecto, resolver posibles resultados

aparentemente contradictorios entre los ensayos, explicar la variación en los tamaños de los efectos, explorar el efecto en diferentes grupos, orientar sobre nuevas preguntas que no se habían planteado en los estudios originales por falta de poder estadístico y generar hipótesis⁴.

Los metaanálisis son la mejor herramienta para resumir los resultados de un conjunto de ensayos ya realizados, pues intenta sistematizar el proceso y evitar la subjetividad. Son baratos, pues se basan en estudios ya finalizados y no precisan grandes recursos a excepción de unas buenas fuentes de documentación para localizar los estudios y el esfuerzo de los investigadores para seguir una metodología rigurosa⁵.

En ausencia de megaensayos, los resultados de un metaanálisis constituyen la mejor fuente de información para tomar decisiones clínicas y para el diseño de futuros estudios en aspectos como qué nuevas hipótesis deben evaluarse y qué tamaño de muestra es necesario. Se ha propuesto que antes de la realización de un nuevo ensayo clínico debería realizarse un metaanálisis a partir de la revisión bibliográfica de los estudios similares ya realizados. Si la evidencia acumulada es suficiente, la realización de otro ensayo más puede no estar justificada a no ser que se pretenda confirmar el resultado. Si existen dudas o hay controversia, el metaanálisis puede ayudar a identificar los aspectos problemáticos y proporcionar ideas para mejorar el diseño del nuevo ensayo.

Con la intención de acelerar el desarrollo de terapias eficaces, recientemente se ha propuesto la realización sistemática de metaanálisis que actualicen sus resultados cada vez que un ensayo finaliza y aporta datos nuevos. A este método se le llama metaanálisis acumulativo^{6,7}. Se ha reconocido que en algunas situaciones los metaanálisis habían concluido el efecto beneficioso de una terapia mucho antes de que un megaensayo lo demostrara claramente. En estas situaciones se plantea el dilema ético de si es necesario exponer a un número importante de pacientes a un placebo o a un tratamiento inferior. Se ha discutido mucho de cómo los metaanálisis acumulativos pueden modificar el desarrollo de los megaensayos. Chalmers sugiere que los resultados de un metaanálisis previo al diseño de un nuevo ensayo deben afectar al cálculo del tamaño de muestra necesario, subrayando la idea de que el nuevo ensayo será uno más en aportar información al metaanálisis acumulativo. Así es

*La técnica del metaanálisis también puede aplicarse para combinar estudios observacionales (casos y controles o cohortes). Los aspectos metodológicos en este tipo de estudios son más complicados y no se comentan en esta revisión.

posible que el número de pacientes necesario sea relativamente reducido si se tiene en cuenta la información previa acumulada.

Si se aceptan los resultados de un metaanálisis acumulativo como concluyentes, es posible que grandes ensayos en marcha deban ser detenidos prematuramente, con los problemas logísticos y estadísticos que ello comporta. Se ha solicitado que el diseño de los megaensayos tenga en cuenta la posibilidad de que la monitorización interina de los resultados pueda verse modificada por estudios externos, en concreto por metaanálisis^{8,9}. Otros investigadores, ante los problemas de validez que se presentan en la interpretación de los metaanálisis, prefieren basar la evidencia en los resultados de los megaensayos e impedir que se introduzcan modificaciones en los protocolos por este concepto¹⁰.

El mensaje de que el metaanálisis es la panacea para generar evidencia científica es peligroso. Puede hacer pensar que no es importante ni el tamaño ni la calidad de un ensayo clínico, pues una vez finalizado siempre puede incorporarse a un metaanálisis. Claramente, un metaanálisis no debe consistir en un intento de conseguir un resultado significativo a partir de sumar muchos estudios no significativos con efectos irrelevantes. Por otra parte, incluso cuando los estudios a combinar son ensayos clínicos controlados, las características de los metaanálisis son más cercanas a los estudios observacionales que a los experimentales¹¹ y la interpretación de los resultados debe tener en cuenta una serie de aspectos metodológicos que se revisarán a continuación.

Selección de estudios a incluir

Este aspecto está relacionado con el objetivo del metaanálisis. En función de la pregunta específica que se quiera contestar, se deberán seleccionar unos ensayos u otros. Un buen metaanálisis debe basarse en un protocolo que defina claramente los objetivos y la metodología a seguir¹². Se deben especificar las fuentes de información para localizar metaanálisis y los criterios de inclusión y exclusión. Un aspecto muy controvertido es qué hacer con los ensayos de dudosa calidad. Hay quien prefiere incluir todos los estudios, independientemente de su calidad, y quien exige unos mínimos requerimientos para su inclusión. En general, la calidad de un estudio sólo puede juzgarse parcialmente a partir de los aspectos mencionados en la publicación, aunque se

han diseñado criterios estandarizados^{14,15}. Más adelante, en el apartado de heterogeneidad se comentarán otros aspectos relacionados con la calidad de los ensayos.

Sesgo de publicación

Idealmente un metaanálisis debería incluir todos los ensayos que cumplan los criterios, tanto los publicados como los no publicados. Es bien conocido el fenómeno por el cual los estudios que obtienen un resultado negativo, es decir, no alcanzan el nivel de significación estadística necesario, tienen una menor probabilidad de ser publicados¹⁶. En este fenómeno intervienen tanto los investigadores, que pierden el interés por publicar el estudio, como los promotores, que pueden no estar interesados en la publicación de un resultado que les es desfavorable, y los editores de las revistas científicas, que amparados en la "falta de interés" de un resultado negativo, o en aspectos metodológicos, pues un resultado negativo con frecuencia se debe a una falta de poder estadístico, rechazan la publicación. La consecuencia del sesgo de publicación es que los metaanálisis tienden a sobrestimar el efecto real del tratamiento. La identificación de este problema no es sencilla. Los estudios de gran tamaño suelen publicarse todos, sean positivos o negativos. Son los estudios de pequeño tamaño los que tienden a caer en el olvido. Un análisis gráfico de tipo "funnel-plot" que representa el efecto observado en los estudios frente a la precisión del estimador permite sospechar la existencia de sesgo de publicación¹⁷. También se han derivado fórmulas para estimar el número de ensayos de pequeño tamaño con resultado negativo que deberían existir para revertir el efecto observado¹⁸. Si este número no es muy grande, la validez del metaanálisis queda en entredicho. Para evitar el sesgo de publicación se ha propuesto la creación de registros internacionales de ensayos¹⁹.

Sesgo de idioma o "Torre de Babel"

Recientemente se ha resaltado la importancia que tiene el resultado de un ensayo para elegir el idioma de su publicación en países de lengua no inglesa²⁰. Tras estudiar las publicaciones de una serie de investigadores alemanes, se pudo comprobar cómo los estudios con resultados positivos con mayor frecuencia se publicaban en revistas de lengua inglesa, mientras que los estudios negativos aparecían

más a menudo en revistas alemanas. Es frecuente que metaanálisis realizados en países de lengua inglesa excluyan las publicaciones en otras lenguas. Este fenómeno genera un efecto similar al sesgo de publicación^{21,22}.

Independencia de los ensayos

Los métodos estadísticos empleados para combinar ensayos suponen independencia entre los mismos. A menudo los datos de un mismo ensayo se publican varias veces, en general aspectos parciales de los mismos, otras veces hay claras duplicaciones. Como los artículos suelen aparecer en revistas diferentes y a veces incluso con autores diferentes, no es difícil incluir el mismo ensayo más de una vez en un metaanálisis²³.

Heterogeneidad entre estudios

Los efectos observados en los diferentes ensayos a combinar pueden resultar heterogéneos. Es decir, es posible que el efecto sea claramente a favor del nuevo tratamiento en un subconjunto de los ensayos, pero que otros ensayos muestren un efecto nulo o incluso a favor del tratamiento estándar. En estas situaciones, más frecuentes de lo que sería deseable, se cuestiona la legitimidad de combinar efectos que apoyan hipótesis contrapuestas. Para detectar la existencia de heterogeneidad pueden realizarse tests estadísticos y es muy útil la gráfica de Galbraith²⁴, que dibuja cada ensayo con un punto con coordenadas basadas en el inverso de la precisión y el efecto estandarizado. En esta gráfica se pueden dibujar unas bandas de confianza, de manera que los ensayos que quedan por fuera de ellas son responsables de la heterogeneidad. En caso de detectar heterogeneidad, debe investigarse la causa de la misma²⁵, que suele estar relacionada con diferencias de diseño y calidad de los ensayos (tabla I). De hecho, los resultados de un metaanálisis sólo pueden ser interpretados si la heterogeneidad se debe a diferencias en la metodología de los ensayos²⁶.

Algunos autores han intentado cuantificar de qué factores depende la magnitud del efecto estimado²⁷. Sus conclusiones son que los defectos metodológicos, especialmente los relacionados con la asignación aleatoria de los pacientes, son la causa principal de sesgo en la estimación del efecto.

Para resolver el problema de la heterogeneidad se han propuesto varias aproximaciones.

TABLA I
ASPECTOS DEL DISEÑO DEL ENSAYO QUE PUEDEN CONDUCIR A HETEROGENEIDAD

Definición de la enfermedad. Criterios diagnósticos
Características del tratamiento nuevo y del tratamiento control (placebo o activo)
Definición del resultado o de la medida de efecto
Población tratada: edad, sexo, raza
Duración del estudio
Nivel de enmascaramiento: abierto, ciego simple, doble ciego
Tasa de abandonos y exclusiones no justificadas
Tipo de randomización y efectividad de la misma
Tipo de análisis: explicativo o por intención de tratar

Pueden excluirse los ensayos de dudosa calidad que contribuyan de manera importante a la heterogeneidad del efecto. También se ha sugerido emplear un factor de ponderación que disminuya el peso de los ensayos de peor calidad en su contribución al resumen final del efecto¹⁵. Sin embargo, estas ponderaciones son subjetivas, por lo que no suelen ser bien aceptadas²⁸. Si la causa de la heterogeneidad no puede ser explicada, o se debe a aspectos del diseño que no se basan en la calidad y el investigador desea emplear todos los estudios, se ha propuesto el uso de modelos estadísticos con efectos aleatorios para generar un estimador de efecto combinado que contemple la heterogeneidad^{29,30}. Estos modelos suponen que la magnitud del efecto no es constante en todas las situaciones, sino que factores no medidos modifican el efecto y hacen que los investigadores observen una importante variabilidad. Algunos investigadores piensan que el uso de modelos con efectos aleatorios difícilmente está justificado. Peto y cols. opinan que estos modelos suponen que la muestra de ensayos incluida en el metaanálisis es “representativa” del conjunto de posibles estudios existentes². Ya que en general los estudios incluidos son todos los existentes, esta asunción no está justificada y es preferible su método de análisis que él llama “libre de asunciones” más que de efectos fijos. Greenland, a su vez, considera que estos modelos sólo pueden ser el último recurso tras investigar la causa de heterogeneidad y no poder ser explicada²⁸.

Análisis de subgrupos

Un metaanálisis puede enfocarse para analizar resultados que no fueron el objetivo principal de los ensayos incluidos. También puede ser que el interés se centre en el estudio del efecto en subgrupos de población con características especiales como ancianos, fumadores, etc. La validez de las conclusiones del metaanálisis en estas situaciones es dudosa. La aleatorización aplicada en cada estudio no puede garantizar la homogeneidad de los pacientes comparados respecto a otros posibles factores confusores, y el gran tamaño de muestra global del metaanálisis no resuelve este problema. Un análisis combinado de los estudios empleando datos individualizados con información sobre otras variables pronósticas puede permitir un ajuste de estos posibles confusores, pero el interés de la aleatorización se pierde en muchos de estos casos y el estudio adquiere características observacionales más que experimentales, con las complejidades añadidas que ello supone.

Obviamente, el tamaño de un metaanálisis en cuanto al número de ensayos y pacientes que incorpora es un factor importante de cara a valorar la validez del mismo. No es lo mismo un metaanálisis que combina cuatro ensayos pequeños con varios cientos de pacientes que un metaanálisis que combina más de cien ensayos con varias decenas de miles de pacientes. Un tamaño grande orienta a que se ha realizado un gran esfuerzo para evitar el sesgo de publicación. En el mejor de los casos se puede solicitar a los investigadores de los ensayos los datos originales y crear un grupo de reanálisis combinado. Los ejemplos que existen de estas iniciativas han proporcionado resultados de validez similar a la de los megaensayos^{2,31}.

Discordancias entre los resultados de metaanálisis y megaensayos

El metaanálisis, a pesar de los problemas mencionados, ha alcanzado gran prestigio en los últimos tiempos gracias al esfuerzo de algunos grupos por normalizar su metodología y generar informes periódicos con la evidencia científica acumulada en diversos campos de la terapéutica³². Recientemente, sin embargo, existen ejemplos de conclusiones discordantes entre los resultados de metaanálisis y megaensayos. Tal vez el más notorio ha sido el resultado del ensayo ISIS-4 respecto al papel del

magnesio en el tratamiento agudo del infarto de miocardio. Este megaensayo, con 58.050 pacientes, proporcionó un resultado negativo cuando un metaanálisis previo había estimado un gran efecto, que había sido confirmado por otro ensayo relativamente grande, el LIMIT-2 con 2.316 pacientes. Ha habido gran discusión en la literatura para intentar explicar las discordancias entre estos resultados. Los creyentes en el efecto beneficioso del magnesio atribuyen la falta de eficacia en el ISIS-4 a un problema con el tiempo de administración, pero es difícil pensar que si realmente existe este efecto no haya sido apreciado por un ensayo de tal magnitud. Existen otros ejemplos similares en la literatura³³, lo que ha generado interés en explorar de qué factores dependen las discordancias y evaluar la capacidad predictiva de los metaanálisis respecto al efecto demostrado por los megaensayos. En general, se consideran los resultados de los megaensayos como el patrón de referencia con validez absoluta, y cualquier discrepancia entre éstos y los metaanálisis se achaca a deficiencias metodológicas de éstos últimos, en especial al sesgo de publicación¹⁷.

Villar y cols. han comparado el resultado de 30 metaanálisis realizados en diversas áreas terapéuticas en medicina perinatal, tras excluir el ensayo de mayor tamaño ($n > 1.000$) con el resultado de éste último³⁴. Los resultados mostraron un buen acuerdo general en cuanto a la dirección del efecto (80%), pero sólo un 60% coincidieron en dirección y significación estadística. El valor predictivo positivo, es decir, la probabilidad de que un metaanálisis positivo sea confirmado por un megaensayo fue del 50 al 67% según la magnitud del efecto observado. Los autores notaron que la mayoría de los metaanálisis proporcionaron un estimador del efecto mayor que los megaensayos de referencia. Este fenómeno puede explicarse por una mayor probabilidad de un error de tipo I en los ensayos pequeños incluidos, por sesgos de publicación y por diferencias en el enfoque de los ensayos, que en general es más pragmático en los grandes y más explicativo en los pequeños³⁵.

Cappelleri y cols. reexaminaron de manera similar los resultados de 79 metaanálisis y compararon el resultado de la combinación de los estudios pequeños con la combinación de los grandes ($n > 1.000$)³⁶. En su análisis, en un 90% de las ocasiones no había diferencias estadísticamente significativas entre los estimadores del efecto del metaanálisis y de los en-

sayos grandes. Sin embargo, las discrepancias se duplicaban si se empleaba un modelo de efectos fijos para realizar la combinación de los estudios. Los autores encontraron explicaciones a 10 de los 15 ensayos con resultados discordantes. Los motivos más frecuentes fueron diferencias en la tasa de eventos en el grupo control entre los ensayos pequeños y los grandes y ligeras diferencias en el protocolo. En un metaanálisis se sospechó la existencia de sesgo de publicación.

Recientemente, LeLorier y cols. han comparado los resultados de megaensayos ($n > 1.000$) publicados en 4 revistas prestigiosas de medicina (NEJM, Lancet, Ann Int Med y JAMA), con metaanálisis sobre los mismos temas publicados previamente³⁷. Estos autores no han reanalizado los metaanálisis como hacían los anteriores, sino que compararon los resultados de diferentes publicaciones (metaanálisis y megaensayos) desde el punto de vista de significación estadística. Tras identificar 12 megaensayos y 19 metaanálisis con 40 resultados de interés, el acuerdo global fue moderado, con un valor predictivo positivo del 68% y un valor predictivo negativo del 67%. Los autores señalan que el dicotomizar el resultado en positivo-negativo según un criterio estadístico resalta las discordancias, pero es el criterio que suele emplearse para decidir si una nueva terapia debe incorporarse a la práctica rutinaria. Según sus resultados, si no se hubieran realizado megaensayos, en un 32% de las ocasiones se habría adoptado el uso de pautas terapéuticas ineficaces y se habrían desechado tratamientos eficaces en un 33% de las ocasiones. La revisión de motivos de discrepancia es similar a la de los autores anteriores.

En conclusión, metaanálisis y megaensayos son estudios complementarios. Los metaanálisis son herramientas muy útiles para sintetizar la información y permiten generar hipótesis, pero no son adecuados para contrastarlas con seguridad absoluta. Por sus características observacionales están expuestos a sesgos, en especial los de publicación, y los estudios de concordancia de sus resultados con los de los megaensayos no son todo lo tranquilizadores que sería deseable. En general, no deberían usarse para recomendar pautas de tratamiento en ausencia de ensayos de suficiente tamaño. Los megaensayos continúan siendo necesarios para establecer la evidencia de la superioridad de un tratamiento cuando el efecto es de pequeña magnitud. Sin embargo, los megaensayos no pueden resolver todas las preguntas,

como qué efecto tiene una dosis diferente de la ensayada, o un régimen diferente, o en pacientes que no cumplieran los criterios de inclusión. En estas situaciones, la información aportada por los metaanálisis bien realizados será la de mejor calidad disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3: 409-420.
2. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: large, simple trials and overviews of trials. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 23-40.
3. Lubsen J. Mega-trials: is meta-analysis an alternative?. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49 (Suppl 1): S29-S33.
4. Victor N. "The challenge of meta-analysis": discussion. Indications and contra-indications for meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 5-8.
5. Guallar E, Damián J, Martín-Moreno JM. Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 345-354.
6. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
7. Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 45-57.
8. Chalmers TC, Lau J. Changes in clinical trials mandated by the advent of meta-analysis. *Stat Med* 1996; 15: 1263-1268.
9. Chalmers TC, Lau J. Meta-analytic stimulus for changes in clinical trials. *Stat Methods Med Res* 1993; 2: 161-172.
10. Pocock SJ. The role of external evidence in data monitoring of a clinical trial. *Stat Med* 1996; 15: 1285-1293.
11. Anello C, Fleiss JL. Exploratory or analytic meta-analysis: should we distinguish between them? *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 109-116.
12. D'Agostino RB, Weintraub M. Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 605-616.
13. Light RJ. Accumulating evidence from independent studies: what we can win and what we can lose. *Stat Med* 1987; 6: 221-231.
14. Chalmers TC, Smith HJR, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Controlled Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
15. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 255-265.
16. Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 885-892.

17. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997; 315: 629-634.
18. Gleser LJ, Olkin I. Models for estimating the number of unpublished studies. *Stat Med* 1996; 15: 2493-2507.
19. Meinert CL. Toward prospective registration of clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1988; 9: 1-5.
20. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997; 350: 326-329.
21. Gregoire G, Derderian F, Le LJ. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 159-163.
22. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, LeLorier J, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996; 347: 363-366.
23. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *Br Med J* 1997; 315: 635-640.
24. Galbraith RF. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med* 1988; 7: 889-894.
25. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994; 309: 1351-1355.
26. Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analyses be trusted? *Lancet* 1991; 338: 1127-1130.
27. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. *JAMA* 1995; 273: 408-412.
28. Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 290-296.
29. DerSimonian R, Laird NM. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7: 177-188.
30. Stram DO. Meta-analysis of published data using a linear mixed-effects model. *Biometrics* 1996; 52: 536-544.
31. Sandercock P. Collaborative worldwide overviews of randomized trials. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703: 149-154.
32. Chalmers I. The Cochrane collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann NY Acad Sci* 1993; 703: 156-163.
33. Borzak S, Ridker PM. Discordance between meta-analyses and large-scale randomized, controlled trials. Examples from the management of acute myocardial infarction. *Ann Int Med* 1995; 123: 873-877.
34. Villar J, Carroli G, Belizan JM. Predictive ability of meta-analyses of randomised controlled trials. *Lancet* 1995; 345: 772-776.
35. Villar J, Piaggio G, Carroli G, Donner A. Factors affecting the comparability of meta-analyses and largest trials results in perinatology. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 997-1002.
36. Cappelleri JC, Ioannidis JP, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA* 1996; 276: 1332-1338.
37. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-542.

DISCUSIÓN

E. GUALLAR: En primer lugar convendría matizar que las limitaciones mencionadas de los metaanálisis, como el sesgo de publicación, los problemas en la calidad, la heterogeneidad, etc., constituyen también limitaciones en general para toda la literatura científica y no son exclusivas del metaanálisis. Cualquier ensayo clínico muy bien diseñado y perfectamente analizado que aparece publicado en una revista está afectado por el sesgo de publicación, porque cuando lo leemos no estamos viendo los otros artículos sobre este tema con resultados nulos y que no se publican. Tal vez una de las grandes ventajas del metaanálisis es que ha puesto de manifiesto la existencia de unas limitaciones que deben tenerse siempre en cuenta. En referencia con algunos comentarios sobre la aproximación bayesiana a algunos de estos proble-

mas, no puedo resistir la tentación de preguntarme sobre el hecho de que cuando nosotros disponemos de un metaanálisis no podemos ignorar que no tenemos nada de información. Por tanto, desde el punto de vista ético y desde el punto de vista terapéutico, ¿cómo debemos tratar esta información previa de que disponemos, y hasta qué punto podemos ignorar la evidencia que hay acumulada hasta el momento a la hora de diseñar o plantear un nuevo ensayo?

V. MORENO: Creo que, claramente, no se puede ignorar la información previa disponible. Cuando sobre el tema de las interacciones entre metaanálisis y megaensayos he dicho que no estaba de acuerdo en tres puntos y uno de ellos era precisamente éste, estaba pensando en la manera como se planteaban en la publicación de Chalmers en la *Statistics*

in *Medicine*^a. En concreto, no estoy de acuerdo en la conclusión de los autores de que no hace falta realizar más ensayos cuando el resultado de un metaanálisis es concluyente sobre la existencia o no de efecto. Los resultados contrapuestos entre metaanálisis y megaensayos avalan este punto. Por otro lado, en mi opinión, es lícito diseñar un nuevo ensayo clínico apurando el tamaño de muestra por falta de recursos, en base a aprovechar toda la información previa, pero siempre debe reconocerse que únicamente se aportará una información más y que nunca llevará a una conclusión definitiva sobre el tema.

G. URRÚTIA: En esta y otras presentaciones de hoy se ha comentado el tema del sesgo de publicación, es decir, la dificultad de publicar los estudios con resultados negativos, hecho atribuible tanto a los intereses obvios de la industria, como a la censura que ejercen los editores de las revistas y/o a la inflavaloración de la relevancia científica de dichos resultados negativos por parte de los propios investigadores. Como representante aquí de la Colaboración Cochrane me gustaría dar a conocer la existencia de un proyecto financiado por el Fondo de Investigación Clínica cuyo objetivo es la identificación y la descripción de la totalidad de ensayos clínicos realizados en España desde el año 1971, tanto si han sido publicados como si no. De forma retrospectiva, y prospectivamente a partir de ahora (como parte de la estrategia de la Colaboración Cochrane), dicha identificación y el posterior seguimiento de los estudios podrá aportar información valiosa que pueda ser incorporada a revisiones sistemáticas de la eficacia de las distintas intervenciones sanitarias.

R. PLANAS: Sobre el tema de los resultados negativos de los estudios y el sesgo que se genera por su falta de publicación me gustaría añadir algunos comentarios. En una reunión de consenso sobre hipertensión portal, se llegó al acuerdo de que para el caso de los ensayos clínicos sería recomendable exigir en el contrato la obligación de publicación de

los resultados generados por el estudio incluso cuando éstos fueran negativos. Ello evitaría problemas muy habituales que sufrimos los investigadores a la hora de difundir nuestros resultados y contribuiría de forma importante a la divulgación de datos que difícilmente pueden ser incluidos en estudios de revisión.

J.M. MIRÓ: Quisiera únicamente incluir muy brevemente algunos comentarios generales. En primer lugar, es cierto que los contratos con la industria farmacéutica limitan de manera muy importante la divulgación de los resultados de los ensayos clínicos que se realizan. Por otro lado, considero muy interesante la iniciativa de crear una base de datos con todos los ensayos clínicos que se realizan en nuestro país. Esta lista, que debería estar al alcance de los grupos de investigadores, podría ser una fuente de información muy interesante que, entre otras ventajas, evitaría la innecesaria repetición de algunos estudios. Por último, creo que no existe la infraestructura necesaria en nuestro país para poder realizar una monitorización activa de aquellos ensayos clínicos en los que el promotor es un individuo o una institución y no es la industria farmacéutica. En mi opinión y como una posibilidad más para mejorar la calidad de la investigación clínica en los centros hospitalarios, los Comités Éticos de Investigación Clínica deberían disponer de medios para desarrollar el correcto seguimiento de los ensayos clínicos.

X. CARNÉ: Recientemente y por parte de los editores de diversas publicaciones científicas, como Richard Horton de *The Lancet*^b, se ha anunciado lo que se denomina una "amnistía editorial" que promueve la divulgación de todos los ensayos clínicos que se conozcan, con resultados positivos o no, hayan o no sido publicados, ya sea en forma de resumen o de artículo original completo. Ello puede contribuir a la creación de bases de datos mucho más completas sobre los ensayos clínicos, lo que puede resultar de gran interés científico por los motivos que se han comentado anteriormente.

^aCorresponde a la referencia bibliográfica número 8 de este capítulo de la monografía.

^bHorton, R. Medical editors trial amnesty. *Lancet* 1997; 350:756 [Commentary]

¿Qué podemos aprender de los ensayos clínicos pequeños?

Eliseo Guallar¹, Javier Damián¹, Fernando García-Alonso²

¹ Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

² Centro Nacional de Farmacobiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción

En 1993, Sackett y Cook se preguntaban si era posible aprender algo de los ensayos clínicos de tamaño pequeño¹. Su respuesta fue afirmativa: los ensayos clínicos pequeños pueden servir para desafiar los conocimientos clínicos existentes y, en último término, sus resultados siempre se pueden incorporar a un metaanálisis posterior para así contribuir al cuerpo de conocimientos clínicos. En el presente artículo se revisa la importancia del tamaño muestral en los ensayos clínicos, y se argumenta que incluso los posibles beneficios de los ensayos clínicos pequeños descritos por Sackett y Cook pueden ser excesivamente optimistas. Las reflexiones de este artículo se centran en los ensayos clínicos comparativos de grupos paralelos. Los estudios de seguridad y eficacia, de evaluación del mecanismo de acción y de búsqueda de dosis (fases I y II) tienen unas características propias que se escapan a los objetivos de este trabajo^{2,3}. Por otro lado, los diseños cruzados pueden aumentar la precisión de las estimaciones y la información obtenida de una muestra reducida de pacientes⁴. Su utilidad para aumentar la precisión de los estudios y las limitaciones que conllevan se discuten en la última sección del trabajo.

¿Qué es un ensayo clínico pequeño?

Desde el punto de vista puramente estadístico, un estudio es pequeño si no tiene una potencia razonable para detectar un efecto clínicamente relevante⁵. En este sentido, un ensayo puede estudiar miles de pacientes, pero ser pequeño por evaluar una intervención de eficacia pequeña o una enfermedad rara. En este trabajo, sin embargo, se propone una definición de ensayo clínico pequeño en función del tamaño muestral absoluto (tabla I), en parte

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS
SEGÚN SU TAMAÑO MUESTRAL TOTAL

Tamaño muestral	Tipo de estudio
1	N = 1
2-10	Miniensayo
11-100	Pequeño
101-1.000	Moderado
1.001-10.000	Grande
> 10.000	Megaensayo

porque esta tendencia se está consolidando para los ensayos clínicos de mayor tamaño (la definición habitual de ensayos grandes es a partir de 1.000 pacientes y la de megaensayos a partir de 10.000 pacientes)⁶⁻⁸, y en parte porque algunas limitaciones de los ensayos clínicos pequeños no dependen de su precisión estadística. Los ensayos clínicos pequeños son aquellos con 100 pacientes en total o menos, aunque en este grupo cabe distinguir los miniensayos (10 pacientes o menos), en los que los problemas de los ensayos clínicos pequeños se acentúan todavía más, y los ensayos clínicos en un sólo paciente (*n-of-1 clinical trials*)⁹⁻¹², que tienen más relevancia en la práctica clínica individual que en la evaluación de la eficacia de los medicamentos.

La importancia del tamaño muestral

El principal motivo por el que es necesario un tamaño muestral suficiente es garantizar una precisión mínima en las estimaciones^{3,13}. Cuanto mayor sea el tamaño muestral, mayor será la precisión de las variables de valoración del estudio, aunque el número de pacientes a incluir dependerá del tipo de variable de valoración, de la eficacia de la intervención, de la variabilidad de las medidas y de las probabilidades de error de tipo I (α) y de tipo II (β). Como ejemplo, en la figura 1 se presenta el re-

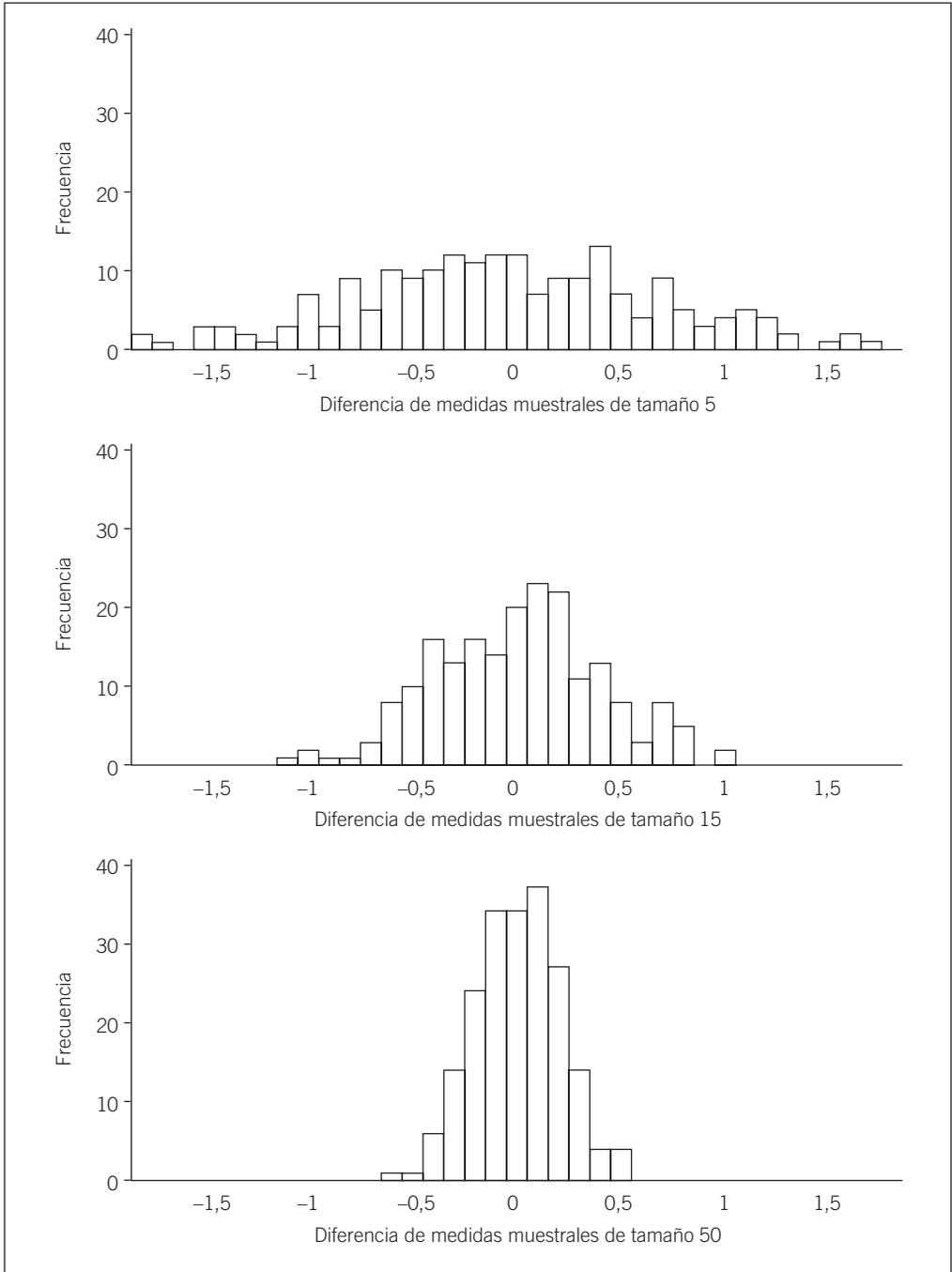


Fig. 1. Distribución de las diferencias de las medias de 200 estudios simulados de tamaños 10 (dos grupos de 5 pacientes), 30 (dos grupos de 15) y 100 (dos grupos de 50) obtenidos a partir de los valores de colesterol total de los participantes en grupo control del estudio EURAMIC. Las diferencias se expresan en mmol/l.

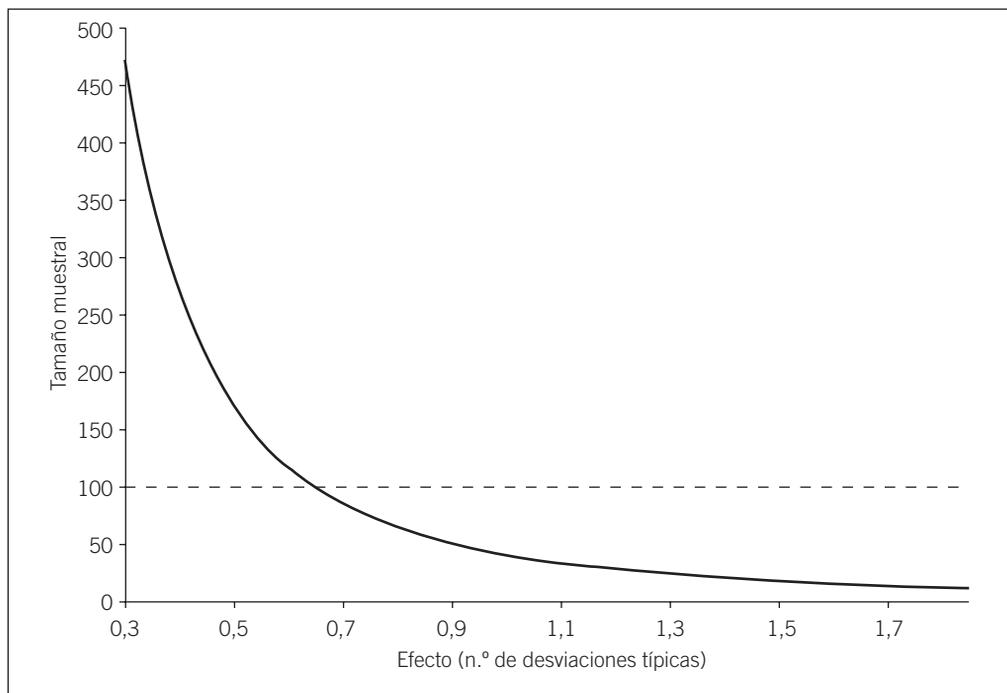


Fig. 2. Tamaño muestral total necesario para detectar un efecto (expresado como número de desviaciones típicas de diferencia) al comparar una medida continua en dos grupos iguales con una probabilidad de error de tipo I de 0,05 (bilateral) y una potencia del 90%.

sultado de simular, por muestreo aleatorio simple, 200 “estudios” de tamaños 10 (dos grupos de 5 pacientes), 30 (dos grupos de 15) y 100 (dos grupos de 50) a partir de las determinaciones de colesterol total del grupo control del estudio EURAMIC¹⁴, constituido por 561 sujetos con concentraciones de colesterol total de $5,6 \pm 1,1$ mmol/l (media \pm desviación típica). En cada uno de estos estudios, se ha calculado la diferencia entre los dos grupos aleatorios. Como todos los pacientes proceden de una muestra sobre la que no se realizó ninguna intervención, las diferencias entre los grupos se distribuyeron alrededor del 0, pero la amplitud de la distribución de las diferencias de las medias permite evaluar visualmente la precisión de cada tamaño muestral. En la figura 1, el 95% de las diferencias de las medias de dos muestras de tamaño 5 (n total = 10) están comprendidas entre $-1,5$ y $1,3$ mmol/l, las de dos muestras de tamaño 15 (n total = 30) entre $-0,8$ y $0,8$ mmol/l, y las de dos muestras de tamaño 50 (n total = 100) entre $-0,4$ y $0,4$ mmol/l. Para los estudios de

tamaño 30, por ejemplo, el rango de variación del 95% de las diferencias de las medias fue de 1,5 desviaciones típicas, lo que proporciona una idea aproximada de la precisión de las muestras de este tamaño.

Para concretar más la precisión que pueden aportar estudios con tamaños muestrales inferiores a 100, se pueden construir curvas del tamaño muestral necesario para detectar diferentes efectos, asumiendo unas probabilidades de error de tipo I y de tipo II predeterminadas³. En la figura 2 se presenta una de estas curvas para evaluar el efecto previsto de la intervención como el número de desviaciones típicas de reducción o aumento en la variable de valoración que interese detectar, con $\alpha = 0,05$ bilateral y una potencia del 90%. Como se puede apreciar, con un estudio de 100 pacientes (50 en cada uno de los dos grupos de tratamiento) se pueden detectar efectos superiores a 0,65 desviaciones típicas, pero la potencia para detectar efectos menores estará progresivamente más comprometida, por lo que los tamaños muestrales inferiores a 100

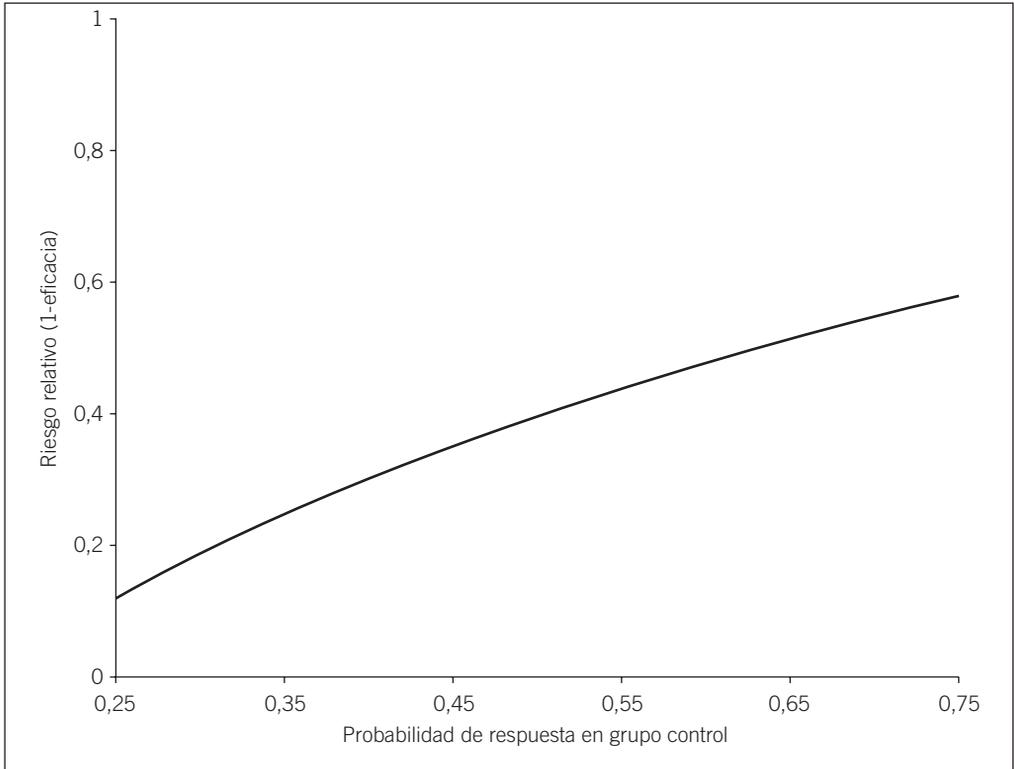


Fig. 3. Mínimo riesgo relativo (1 - eficacia) detectable con una probabilidad de error de tipo I de 0,05 (bilateral) y una potencia del 90% en un estudio de 100 pacientes (50 por grupo) para una variable de valoración dicotómica, según diferentes probabilidades de desarrollar la enfermedad en el grupo control.

tan sólo tienen potencia adecuada para detectar efectos relativamente grandes.

En el caso de variables cualitativas, la capacidad de los ensayos pequeños para detectar efectos clínicos relevantes es todavía menor que para variables cuantitativas. En la figura 3 se presenta el efecto protector más cercano al valor nulo que podría detectar un ensayo clínico de tamaño $n = 100$ (50 pacientes por grupo) con $\alpha = 0,05$ bilateral y una potencia del 90%, para un rango de probabilidades de desarrollar la enfermedad en el grupo control. Si la probabilidad de enfermedad en el grupo control es del 50%, por ejemplo, la intervención deberá tener una eficacia del 61% (riesgo relativo de 0,39) para poderla detectar con una potencia del 90%, mientras que si la probabilidad de enfermedad en el grupo control es del 25%, la eficacia de la intervención tendrá que ser del 88%. Como se puede apreciar, con variables de valoración dicotómicas, los

ensayos clínicos de tamaño pequeño tan sólo son útiles cuando la probabilidad de desarrollar la enfermedad en el grupo control es elevada y la eficacia de la intervención grande, una combinación poco habitual. Para otros tipos de variables de valoración, como tiempos de supervivencia, la utilidad de los ensayos clínicos pequeños es todavía más limitada³. Además, en esta evaluación de la precisión de un estudio aún no se ha hecho referencia a factores adicionales que suelen comprometer la potencia de los ensayos clínicos, como son la pérdida de sujetos de estudio que no completan el protocolo y el no cumplimiento con las intervenciones en estudio^{3,15-17}.

La evaluación realizada de la precisión de los ensayos pequeños no permite todavía concretar su utilidad, pero sí permite descartar algunos usos de estos estudios. Como se ha visto, es difícil justificar estudios pequeños con variables de valoración cualitativas o de supervivencia.

Incluso con variables de valoración continuas, tan sólo tiene sentido realizar ensayos pequeños si existen razones para sospechar que el efecto va a ser importante. En cualquier caso, los ensayos pequeños con grupos paralelos rara vez permitirán estudiar más de dos fármacos simultáneamente, ni realizar análisis de subgrupos con una potencia razonable (la precisión de estos análisis es menor ya que comparan las diferencias tratamiento-control del efecto del fármaco en estudio entre los subgrupos)¹⁸.

Otros problemas de los ensayos clínicos pequeños

Las limitaciones de los ensayos clínicos pequeños discutidas hasta ahora se han basado en criterios estadísticos, fundamentalmente en los conceptos relacionados de precisión y potencia. Sin embargo, los ensayos clínicos pequeños cuentan con limitaciones más allá de las que se pueden derivar de estos criterios, y que tan sólo se están poniendo de manifiesto en fechas recientes.

En primer lugar, los ensayos clínicos pequeños difieren de los de mayor tamaño no sólo en cuanto a su precisión, sino en cuanto a su calidad. Aunque una muestra pequeña permite un mayor control en el proceso de recogida de datos, en la práctica muchos ensayos pequeños se realizan de forma menos rigurosa. El esfuerzo que conlleva la realización de un estudio grande es tan importante que los promotores y los investigadores se aseguran que tienen un sistema de control de calidad adecuado, a menudo con comités de monitorización externos. Sin embargo, los ensayos clínicos pequeños están más limitados en el tiempo y requieren un esfuerzo inferior, por lo que es frecuente que se realicen con menor rigor. El impacto que la menor calidad tiene en un ensayo concreto es difícil de predecir, pero existe un consenso relativamente amplio que indica que los estudios de menor calidad deben tener menos relevancia en la evaluación de las intervenciones.

En segundo lugar, aunque los ensayos pequeños se realicen de forma adecuada, sus resultados serán más susceptibles a otras limitaciones metodológicas, como pueden ser la influencia desmesurada de observaciones extremas, la dificultad en la evaluación de las asunciones estadísticas, o las limitaciones en la utilización de modelos multivariantes³.

Sackett y Cook argumentan que, suponiendo que los ensayos clínicos estén correctamente

realizados, sus resultados se podrán utilizar en un metaanálisis posterior, por lo que la falta de precisión de los estudios pequeños no impide que puedan contribuir con una cierta información a la evaluación global de la eficacia de una intervención¹. El problema de este argumento es la existencia del sesgo de publicación, que se produce debido a que la probabilidad de publicar un estudio depende en parte de sus resultados (se publican preferentemente aquellos estudios con resultados estadísticamente significativos)¹⁹⁻²¹. De hecho, se estima que la probabilidad de publicar un estudio estadísticamente significativo, a igualdad de otros factores, es entre 2 y 4 veces superior a la de publicar un estudio nulo, y que además el tiempo de publicación para los estudios significativos se reduce aproximadamente, a la mitad. El sesgo de publicación limita la validez de los metaanálisis debido a que los ensayos accesibles para las revisiones sistemáticas son una muestra sesgada de todos los ensayos. Se ha comprobado que los estudios pequeños tienen un mayor riesgo de no publicación, en parte porque son con mucha frecuencia no concluyentes (debido a una limitada potencia), y en parte porque muchos de ellos ni siquiera se finalizan. Así, por ejemplo, en el seguimiento de los protocolos presentados al comité ético del hospital Royal Prince Alfred de Sydney, se vio que al cabo de 5 años se habían concluido todos los estudios con más de 100 pacientes (un total de 141 estudios), mientras que no se concluyeron 40 (17%) de los 231 estudios de menos de 100 pacientes²¹. El riesgo de no conclusión y de no publicación de los ensayos pequeños ha llevado a proponer que los metaanálisis excluyan de forma sistemática todos los estudios de menos de 100 pacientes, para así reducir el sesgo de publicación²². Si esta medida se adoptara de forma general, la contribución de los ensayos de tamaño pequeño se vería muy comprometida.

Finalmente, un problema añadido de los ensayos pequeños procede del alto grado de selección de pacientes que suelen participar en este tipo de estudio. La selección de pacientes poco representativos para ensayos clínicos se ha justificado argumentando que la aleatorización garantiza la validez interna de los resultados. Recientemente, sin embargo, se está comprobando que muchas intervenciones no son igual de eficaces en pacientes muy seleccionados (probablemente casos más graves, con peor respuesta a otras intervenciones) que los pacientes que van a recibir la intervención

en la práctica habitual, generalmente menos seleccionados. En este último caso, los ensayos pequeños con pacientes muy seleccionados serán válidos desde el punto de vista metodológico, pero la utilidad clínica de sus resultados será limitada.

Ensayos clínicos en un único paciente (n=1)

Si el criterio para definir el tamaño de los estudios es el número de pacientes, el caso más extremo de estudio pequeño es el ensayo clínico en un sólo paciente (*n-of-1 clinical trial*)⁹⁻¹². En estos ensayos el paciente recibe el tratamiento y el placebo (u otro tratamiento) en tiempos diferentes, con asignación aleatoria de los períodos en los que se administra cada intervención. Los ensayos clínicos en un sólo paciente son, por tanto, la mínima expresión de un ensayo clínico cruzado.

Una de las principales justificaciones para este tipo de estudios parece ser la dificultad para aplicar los resultados de los ensayos tradicionales a casos clínicos concretos. Los ensayos clínicos en un solo paciente pueden ser útiles para determinar la terapia más adecuada en un paciente concreto^{11,23} y pueden estar justificados en el tratamiento de procesos crónicos que alteren la calidad de vida del paciente y para los que existan varias alternativas de eficacia similar¹¹. En este sentido, estos estudios pueden considerarse como la aplicación de una conducta sistemática en la elección de un tratamiento.

La utilidad de los ensayos clínicos en un solo paciente para evaluar la eficacia de una intervención, sin embargo, parece limitada a la fase descriptiva, y estos ensayos no suelen ir más allá de la generación de hipótesis, aunque pueden aportar información valiosa en algunas situaciones especiales, como síndromes poco frecuentes o enfermedades raras. Como estudios analíticos, los ensayos clínicos en un solo paciente pueden acreditar una alta validez interna, pero su generalizabilidad es muy limitada, por lo que su utilidad en la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas es escasa.

Usos y alternativas a los ensayos clínicos de tamaño pequeño

A lo largo de este trabajo se han revisado las limitaciones de los ensayos clínicos pequeños, poniéndose de manifiesto que su utilidad será limitada en numerosas situaciones clínicas.

¿Cuándo estará justificado realizar un ensayo clínico pequeño? Una situación en la que parecen justificados es cuando los estudios de mayor tamaño son inviables. Así, por ejemplo, en estudios de intervención nutricional o metabólica, es necesario mantener a un grupo de pacientes durante un período prolongado de tiempo con una dieta experimental definida y en condiciones de observación continuada²⁴. Por motivos logísticos, estos estudios tienen que ser de pequeño tamaño, y probablemente es mejor realizar estudios pequeños controlados rigurosamente que estudios más grandes sin estos controles.

Desde el punto de vista metodológico, hay dos alternativas que pueden mejorar la eficiencia cuando el número de pacientes es limitado. La primera opción consiste en utilizar diseños cruzados⁴, que basan sus estimaciones en los componentes intraindividuales de la variabilidad de las medidas y, por tanto, aumentan la precisión y la potencia. Aunque los ensayos cruzados pueden ayudar a solucionar los problemas de potencia insuficiente, es necesario recalcar que no solucionan los otros problemas mencionados de los ensayos pequeños (entre otros, la mayor tendencia al sesgo de publicación, los controles de calidad menos rigurosos, la influencia excesiva de observaciones extremas, y la dificultad para evaluar las asunciones de los análisis). Además, los ensayos cruzados presentan problemas propios ampliamente discutidos en la literatura⁴.

La otra alternativa en el diseño de los estudios que puede resultar en un menor tamaño muestral es la realización de estudios en dos etapas^{3,25}. Básicamente se trata de diseñar ensayos clínicos de tamaño adecuado, pero con un análisis intermedio planificado. Si en este análisis la respuesta al tratamiento está por encima o por debajo de unos valores predeterminados, el estudio se interrumpe por considerar que la intervención no es eficaz o que ya ha demostrado su eficacia. Por el contrario, si los resultados se encuentran entre los límites prefijados, el ensayo se concluye hasta el final para obtener una estimación más precisa de la eficacia. Aunque en muchas ocasiones habrá que continuar el estudio hasta alcanzar el tamaño muestral total, este tipo de diseños permitirá interrumpir los ensayos con intervenciones muy eficaces o nulas, aumentando la eficiencia de los recursos empleados en investigación.

Como se ha discutido, las contribuciones que pueden realizar los ensayos clínicos pequeños son limitadas, y esto no se debe sólo a

problemas de precisión. En la práctica, parece razonable suponer que este tipo de estudios va a continuar realizándose, por lo que la mejor actitud ante este tipo de trabajos es la de escepticismo constructivo, recordando que los estudios pequeños nulos pueden tener poca potencia para detectar efectos relevantes, mientras que los estudios pequeños significativos pueden corresponder a errores de tipo I que han visto la luz más fácilmente que estudios similares con resultados nulos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sackett DL, Cook DJ. Can we learn anything from small trials? *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703: 25-31.
- Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994.
- Piantadosi S. *Clinical trials. A methodologic perspective*. Nueva York: Wiley and Sons, 1997.
- Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. Londres: Chapman and Hall, 1989.
- Freiman JA, Chalmers TC, Smith HJ, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial: survey of two sets of 'negative' trials. En: Bailar JCI, Mosteller F (ed). *Medical uses of statistics*, 2ª ed. Boston: NEJM Books, 1992;357-373.
- Villar J, Carroli G, Belizán JM. Predictive ability of meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1995; 345: 772-776.
- Cappelleri JC, Ioannidis JPA, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials. How do their results compare? *JAMA* 1996; 276: 1332-1338.
- LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-542.
- McLeod RS, Taylor DW, Cohen Z, Cullen JB. Single-patient randomised clinical trial. Use in determining optimum treatment for patient with inflammation of Kock continent ileostomy reservoir. *Lancet* 1986; 1: 726-728.
- Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med* 1990; 112: 293-299.
- Johannessen T. Controlled trials in single subjects. 1. Value in clinical medicine. *Br Med J* 1991; 303: 173-174.
- Mahon J, Laupacis A, Donner A, Wood T. Randomised study of n of 1 trial versus standard practice. *Br Med J* 1996; 312: 1069-1074.
- Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials* 1981; 2: 93-113.
- Kardinaal AFM, Kok FJ, Ringstad J, Gómez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L, et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Lancet* 1993; 342: 1379-1384.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*, 3ª ed. San Luis: Mosby-Year Book, 1996.
- Rubinstein LV, Gail MH, Santner TJ. Planning the duration of a comparative clinical trial with loss to follow-up and a period of continued observation. *J Chron Dis* 1981; 34: 469-479.
- Schechtman KB, Gordon MO. The effect of poor compliance and treatment side effects on sample size requirements in randomized clinical trials. *J Biopharm Stat* 1994; 44: 223-232.
- Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and a study of power. *Stat Med* 1983; 2: 243-251.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-872.
- Dickersin K, Min Y, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. *JAMA* 1992; 267: 374-378.
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Br Med J* 1997; 315: 640-645.
- Berlin JA, Begg CB, Louis TA. An assessment of publication bias using a sample of published clinical trials. *J Am Stat Assoc* 1989; 84: 381-392.
- Balestra DJ. Randomized clinical trials in single patients [carta]. *JAMA* 1994; 271: 1159.
- Law MR. Small trials rather than large observational studies in nutritional epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 229-231.
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; 10: 1-10.

DISCUSIÓN

X. CARNÉ: Retomando la presentación de Gaietà Permanyer y relacionado con la última ponencia, me gustaría plantear una cuestión práctica. Suponiendo el caso de un cardiólogo que atiende enfermos con pericarditis,

entre los cuales y con muy baja frecuencia diagnóstica algún caso de pericarditis tuberculosa, ¿cuál de las siguientes decisiones podría ser la menos equivocada en el momento de optar por un tratamiento? La primera, se-

ría preguntar a su superior sobre el empleo o no de corticoides en esta enfermedad, al mismo tiempo que se le recuerda el uso exitoso de este fármaco hace 20 años en uno de sus pacientes: probablemente decidiría administrar corticoides. La segunda opción sería revisar la literatura científica, lo que le llevaría al estudio de Transkei^a con una muestra de tamaño considerable y donde se sugiere el empleo de corticoides, pero con evidentes problemas de validez por la limitada posibilidad de extrapolación a nuestro medio por tratarse de otra raza, otros hábitos nutritivos, etc. La última opción sería intentar realizar un ensayo clínico multicéntrico en su medio para resolver la incógnita, lo que podría retrasar la decisión terapéutica dos o tres años, para tal vez conseguir una muestra de 25 pacientes en 20 hospitales.

G. PERMANYER: No sabría darte una respuesta contundente a esta pregunta, puesto que probablemente he pasado sucesivamente por etapas muy similares a las que has mencionado. Hace algunos años le hubiera preguntado a alguien, posteriormente pude leer el trabajo de Strang^a que en su momento me impresionó mucho y del que ahora ya he expresado mi opinión y, en tercer lugar, intentamos, por el momento sin éxito, realizar un estudio multicéntrico en esta enfermedad. A pesar de ello, creo que esta última opción es la mejor. Si bien a menudo surgen los problemas que ha citado Xavier Carné, personalmente confiaría mucho más en el resultado de un estudio correctamente diseñado, analizado y realizado en nuestro medio.

I. GALENDE: Querría preguntarle a Eliseo Guallar si los estudios de búsqueda de dosis, dosis escalonadas o dosis-respuesta también los incluye dentro de este grupo de ensayos de

muestra pequeña o, si por algún motivo, deben ser considerados como un grupo aparte.

E. GUALLAR: Aunque este tipo de estudios se escapan un poco de mi experiencia, obviamente se realizan con tamaños de muestra pequeños y que, por tanto, pueden ser ineficientes y difíciles de analizar. Formarían parte del grupo de estudios en los que no existe una alternativa viable para solventar el problema del tamaño de la muestra, puesto que no sería razonable incluir gran número de pacientes en ellos. Sin embargo, cuando se llevan a cabo este tipo de estudios hay que ser muy consciente, al menos desde la óptica estadística, de que la probabilidad de error es muy alta.

S. ERILL: A la discusión anteriormente planteada por Gaietà Permanyer, podría añadirse la alternativa de, invocando el espíritu de Zelen, ponerse de acuerdo varios cardiólogos con posibilidad de atender pacientes con pericarditis tuberculosa e iniciar un estudio mucho más sencillo. Acordar al azar el empleo o no de corticoides en el primer paciente y, en función de la respuesta, decidir el tratamiento de los pacientes diagnosticados posteriormente: continuar con este tratamiento en caso de buen resultado o bien pasar a la otra opción de tratamiento en caso de resultado negativo, y así sucesivamente. Al cabo de un tiempo no sé si se conseguiría significación estadística o no, ni si la significación estadística sería creíble para los "no zelenianos", pero en cualquier caso se dispondría de una información sobre la cual los clínicos podrían discutir.

E. GUALLAR: De ahí a los ensayos clínicos con un solo paciente hay un paso y yo no quiero incidir sobre las limitaciones de este tipo de estudios. Probablemente sea útil distinguir entre lo que es la asistencia clínica y lo que es intentar inferir sobre la eficacia de los fármacos en grupos de pacientes.

^aCorresponde a la referencia bibliográfica número 8 del capítulo de G. Permanyer.

El ensayo clínico en la democratización de la información experta

Óscar Vilarroya

La Vanguardia, Barcelona

Introducción

De la totalidad de noticias de ámbito médico-científico español publicadas en 1996 en los 6 periódicos de mayor venta en España, poco más del 1% (15 sobre 1.273) correspondieron a temas relacionados con ensayos clínicos, y no siempre como aspecto principal, según un estudio recientemente publicado¹. Casi la mitad (6 noticias) se referían a ensayos clínicos de vacunas contra la malaria llevados a cabo por el investigador colombiano Manuel Patarroyo, mientras que otro tanto (5 noticias) concernía a ensayos clínicos enmarcados en la investigación sobre el sida. Ninguna de las noticias se refería a los resultados finales de un ensayo clínico. En consecuencia, si consideramos el número de ensayos clínicos en marcha o que finalizan en un año, parece que el ensayo clínico tiene muy poco eco en la prensa.

Acaso lo peor sea que lo poco que se publica no satisface a las partes implicadas. Hay quien considera^{2,3,4} que la información divulgada por los medios de comunicación general se simplifica demasiado -en el mejor de los casos- o incluso se malinterpreta o tergiversa. Para estos críticos los intereses de los pacientes pueden verse vulnerados por una información demasiado optimista o pesimista, por una transmisión sin filtrar por los expertos, o simplemente por una información mal comprendida y por tanto mal comunicada, todo ello sin contar con los problemas del uso de información privilegiada en transacciones de bolsa o con fraudes. Por ello insisten en que la información sobre resultados debe evitar medios directos, como los comunicados de prensa, porque implica la divulgación en congresos al carecer de los controles necesarios^{5,6}. En este lado de las críticas se cuentan los científicos en general y los detentores del *peer-review* (revisión especializada), esto es, las revistas mé-

dicas de prestigio con credibilidad internacional^{5,6}, como en el *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *JAMA* o el *British Medical Journal*. Sin embargo, existen detractores de estas precauciones, para los cuales el *peer-review* supone una convención de que no ha demostrado de manera robusta lo que tácitamente pretende, y, sin embargo, representa un poder comercial y académico que perpetúa una hegemonía, cuanto menos discutible^{2,7,8}.

Argumentan que el miedo a un cambio radical en, por ejemplo, la política de prescripción por un ensayo clínico favorable a un fármaco es infundado. La introducción del tratamiento trombolítico en Estados Unidos⁹, tras la divulgación de los ensayos clínicos multicéntricos de 1986-88, aumentó en los hospitales sólo de un 18% a un 23% en seis años.

La relación ciencia-medios de comunicación

Para entender el porqué de esta tensión acaso debemos situar la difusión de la información en los periódicos de información general sobre ensayos clínicos en el marco más general de la relación entre ciencia y medios de comunicación. La relación tiene un gran calado y muchos ángulos, como queda reflejado en una reciente monografía dedicada a una serie aparecida en *The Lancet*⁹. En esta relación existe -aparentemente- una contradicción entre lo que un periodista y un científico consideran noticiable. Para un periodista parece que lo noticiable es todo aquello que puede producir un *impacto* en el lector (que, en algunos casos, no va más allá del superior jerárquico del periodista¹⁰) por tener *alguna* de las tres "ces":

- *cambiante* (representar una novedad)
- *chocante* (tener carácter sensacionalista)
- *cercano* (por ofrecer un perfil humano, local o personal).

Para un científico aquello que es noticiable es lo que produce *impacto* en el cuerpo del conocimiento científico, y para ello deben cumplirse *todas* las “erres” siguientes:

- *realizar* un hallazgo
- *reproducirlo*
- *razonarlo*

Es probable que tal contradicción explique por qué la relación entre el científico y el periodista no es todo lo fluida que la sociedad precisaría. En efecto, la relación entre los investigadores y la prensa es a menudo difícil. Como ya hemos apuntado, el mundo científico se queja de ser malinterpretado, mal citado e incluso tergiversado, y se alude con frecuencia^{4,6} al carácter sensacionalista de las noticias que aparecen en los medios de comunicación.

Sin embargo, en cuanto a las fuentes de información poco se le puede reprochar al periodista. En efecto, el periodista científico, el encargado en un periódico de redactar noticias de ámbito científico-médico, tiene como fuente de información -casi de manera exclusiva- a la revista de prestigio, a la que detenta la autoridad del *peer-review*^{2,3}. Y eso porque el periodista científico no tiene ni el tiempo ni la capacidad para buscar, o incluso comprobar, la credibilidad de las noticias. En consecuencia, como sea que debe escribir sobre un tema que no domina de un día para otro, resuelve depositar su confianza en la autoridad de los medios de *peer-review*. Por tanto, la tergiversación o simplificación de la noticia debería ser atribuido a la incompetencia, o mala fe, en la interpretación de la información original. Pues bien, en la mayoría de las ocasiones ni eso procede. El hecho es que las revistas médicas de prestigio, sabedoras de su ascendencia sobre el periodista científico, utilizan el método del *press release* (comunicado de prensa), especialmente diseñado para el periodista, y en el que resumen las noticias de mayor interés. A menudo la simplificación de la que se queja la comunidad científica ya está en el mismo *press release*. Por ejemplo¹¹, en un artículo publicado en *Lancet* en 1995 el título original era “ISIS-4: un ensayo factorial aleatorio para evaluar la eficacia del tratamiento precoz con captopril oral, mononitrato oral o sulfato de magnesio intravenoso en 58.050 pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio”. En cambio el *press release* rezaba así: Dar a los pacientes la mejor opción tras el

ataque cardíaco: ISIS-4, CCS-1”. No debe sorprender que el periodista acabe simplificando el artículo original. Quizás el *press release* es un método legítimo en un mundo cada vez más competitivo, pero sorprende que las revistas que lo utilizan se complazcan en la crítica sobre la manera en que los medios de comunicación general divulgan la noticia original^{4,5}.

En cuanto a la actitud del investigador en relación con los medios, la misma comunidad científica reconoce a menudo una actitud no colaborativa, oscura, obstruccionista y sin capacidad de situarse en el lugar del público¹². Algunos recuerdan incluso que los casos de fraudes o manipulaciones^{13,14} deben ponerse en el debe de la ciencia o de las partes interesadas. Otros³, por ejemplo, atribuyen a los investigadores el interés primordial de influir en todo lo que les proporcione una actitud positiva con respecto a ellos.

A pesar de lo pertinente de esta tensión para analizar la situación actual, se están produciendo desde hace algún tiempo dos fenómenos que cambiarán la dinámica de la relación entre la ciencia, los medios y el público.

La democratización de la información experta

En la actualidad se está iniciando una nueva dinámica en la difusión de la información experta, cuyo pleno desarrollo está todavía por llegar, y cuyas consecuencias comprenderán un cambio en el ejercicio profesional de los expertos, en la actualidad del ciudadano, y en el papel de los periodistas. El científico y el profano están en proceso de llegar a la igualdad de oportunidades en el acceso a cualquier información experta en el mismo momento de su producción y en toda su magnitud.

La contribución fundamental para que se dé esta situación es la combinación de dos factores: el cambio en los modelos de financiación de la investigación, y la aparición de las redes -Internet si se quiere. En efecto, por un lado, el cambio en las fuentes de financiación de la investigación, de pública a privada, ha provocado la aparición de la competitividad entre los equipos de investigación y, por tanto, el aumento de la presión “productiva”. El científico necesita hacer valer su trabajo lo antes posible y con la mayor repercusión. Por otro lado, las instituciones que fundan las investigaciones precisan capitalizar cuanto antes la inversión realizada. En el caso de los ensayos clínicos, los intereses se reparten en⁴:

- los investigadores, para reconocimiento propio
- los pacientes, o las organizaciones de apoyo, porque son la parte más interesada
- las compañías, cuando los resultados son favorables
- las revistas que los publican, para aumentar su poder de impacto.

Y a este fenómeno de competitividad se le ha añadido, como si a la pólvora se le hubiera lanzado una chispa, la aparición de nuevos medios de difusión, entre los que Internet es el más claro. En este sentido, se empiezan a observar estrategias de los grupos de investigación y de los comerciales de prensa con primicias, cuya profusión es ya pan nuestro de cada día, o las bases de datos *online* de acceso libre. Incluso las revistas de prestigio se ven impulsadas hacia este fenómeno y empiezan a ofrecer sus artículos en Internet. Las redes han transformado o extendido este proceso en un auténtico fenómeno mediático al ofrecerse como medio abierto, universal, equitativo y con una versatilidad técnica que permite cualquier proyecto informativo. Un ejemplo reciente y pertinente es el que se ha dado en llamar “amnistía de los ensayos clínicos”¹⁵, en el que los editores y otros responsables académicos han convenido en facilitar la publicación y consulta de todos aquellos ensayos clínicos -la gran mayoría- que por irrelevancia, conflicto de intereses u otro tipo de impedimentos técnicos no han visto la luz en forma de publicación. Una iniciativa como ésta era impensable antes de la era Internet.

¿Qué consecuencias debemos considerar? Nos hallamos ante una nueva dinámica de relación entre la sociedad y sus expertos. La información científica deja de ser un privilegio. Hasta el momento la información experta circulaba en círculos restringidos. Su difusión estaba sometida a evaluaciones jerárquicas y a procesos de selección que permitían un control estricto de su producción. Lo publicado se ajustaba a los criterios de buena ciencia académica. A partir del proceso de democratización se inicia una dinámica de tensión. De un lado, los expertos intentan utilizar la información como un arma de poder, mientras que el público tira de ella en su totalidad.

¿Ante qué riesgos y beneficios nos sitúa esta dinámica? La información experta deja de estar controlada. Un beneficio claro es que estar en igualdad de condiciones ante la información obliga a una mayor eficacia en el cumplimiento

de las obligaciones del experto. Un paciente puede reclamar ya un mejor tratamiento a su médico y éste tiene que estar preparado para razonar cualquier decisión. Sin embargo, los controles de, por ejemplo, *peer-review* ofrecían, aunque fuera por disuasión, una función de validación técnica que en una publicación abierta puede ser fácilmente cortocircuitada. En consecuencia, las garantías de que un estudio no es un fraude son infinitamente menores.

El riesgo, de todos modos, más significativo, y la observación a la que se desearía dar mayor énfasis, es el que se deriva de una confusión general sobre las propiedades de la información. En concreto, la información no es por sí misma ni autosuficiente ni interpretable; requiere de hecho un marco conceptual determinado que comunique su sentido. En palabras de Einstein, el conocimiento es experiencia; lo demás es simple información. En este sentido, la divulgación se enfrenta a¹⁶:

- Un público con un alto grado de analfabetismo científico
- Estudios científicos inciertos, complejos y repletos de argot
- Información difundida por partes interesadas

Por ello, para hablar apropiadamente de democratización deberíamos apelar a la noción de conocimiento. Y la nueva dinámica no garantiza que la información se convierta en conocimiento. Saber, por ejemplo, que hay ya la posibilidad de detectar la predisposición genética a padecer un cáncer concreto no tiene valor en sí mismo. El peligro de conceder a este dato rango interpretativo puede llevar a no sólo a modificar conductas irreversibles sin fundamento, sino también a una utilización fraudulenta de la interpretación. Y esta posibilidad empieza ya a ser un hecho. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, se ha detectado que un gen está asociado a un gran riesgo de padecer este tipo de cáncer, y ya se ha fabricado una primera prueba que lo detecta. Sin embargo, este dato sería mejor olvidarlo, a juicio de los genetistas. ¿Por qué? En primer lugar, este gen aparece sólo en el 10% de las mujeres que padecen la enfermedad. Su negatividad en un test no protege a la mayoría de las mujeres que lo sufrirán. En segundo lugar, un gran riesgo no significa certidumbre. Y si no hay seguridad, al menos debería haber medidas de prevención. Y ahí está el punto más grave. Incluso en el caso de detectar, median-

te el correspondiente test, a las mujeres que lo presentarán, no hay ninguna medida preventiva que les asegure la detección precoz y la curación del cáncer. En pocas palabras, el test no sirve para salvar la vida o mejorar la salud, sino todo lo contrario. A pesar de ello, ya han aparecido las primeras empresas que comercializan el test al público en general.

Retos para los diversos agentes

¿Ante qué retos se encuentran los agentes que intervienen en esta dinámica? En el caso del investigador, lo que parece claro es que una parte de su descripción laboral (*job description*) incluirá tácitamente la tarea de la comunicación. El investigador del futuro deberá ser un profesional capaz de convertir su trabajo en comunicación, implicarse en la divulgación como educación y, finalmente, y no menos importante, deberá aprender a mantener una relación fluida con los medios.

El papel del periodista dejará de ser la obtención de información, que ya no precisa de ningún esfuerzo, para centrarse en su análisis. Pasará de desarrollar su actividad “en horizontal”, tocando superficialmente un gran número de temas, para trabajar “en vertical”, especializándose en un área temática determinada de interés para un grupo determinado de público. Y su éxito va a depender en gran medida de si el periodista científico consigue profesionalizar su actividad. En efecto, parte de las funciones que cumplían las jerarquías e instituciones académicas deberán ser asumidas por el periodista. Este nuevo papel se desdobra en dos facetas. Por un lado, el periodista deberá identificar lo relevante en la información disponible, expurgando las noticias fútiles o engañosas inducidas por intereses comerciales o académicos. Por otro, deberá ser capaz de analizar cabalmente esta relevancia en un análisis lo más independiente y motivado posible.

Lo que no va a cambiar es la *función* del periodismo científico. Dorothy Nelkin¹² la ha descrito con brillantez: el buen periodismo científico debe aumentar la habilidad del público para evaluar los temas científicos, y la del individuo para realizar elecciones personales, mientras que el mal periodismo desorienta y deja sin poder (*disempower*) a un público cuyas vidas están cada vez más implicadas en la ciencia. Para Vladimir de Semir¹⁰, el periodista especializado debe llenar el vacío que hay entre la producción de conocimiento y la opinión del público. Estas dos caras de la misma mo-

neda subsistirán en la nueva dinámica. Tampoco cambiarán las *estrategias* del buen periodismo, y para ello recurre en usufructo a una apelación¹⁴ a Aristóteles que describe los aspectos que cualquier buena comunicación debe tener en cuenta:

- El *pathos* de la audiencia, que concierne a sus emociones, creencias y escala de valores
- El *ethos* del comunicador, que refiere a su reputación
- El *logos*, o el mensaje que transmite

Sólo teniendo en cuenta estas tres condiciones de manera honesta, rigurosa y atractiva se conseguirá comunicar eficazmente con el lector.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáceres J, Roure M, de Semir V. Informe Quiral 1996. Barcelona: Fundació Privada Vila-Casas, Observatori de Comunicació Científica, 1997.
2. Foster RS. Threats to the scientific integrity of clinical trials. *Arch Surg* 1994; 129: 571-573.
3. Early announcements (editorial). *Lancet* 1993; 342: 1001-1002.
4. Reporting clinical trials: message and medium (editorial). *Lancet* 1994; 344: 347-348.
5. Entwistle V. Reporting research in medical journals and newspapers. *Br Med J* 1995; 310: 920-923.
6. Pini P. Media wars. *Lancet* 1995; 346: 1681-1683.
7. Altman LK. The Ingelfinger rule, embargoes, and journal peer review-part 2. *Lancet* 1996; 347: 1459-1463.
8. Horton R. Ruling out Ingelfinger? *Lancet* 1996; 347: 1423-1424.
9. Medicina y medios de comunicación. Monografía de Dr. Antonio Esteve, n.21. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1997.
10. de Semir V. Comunicación a la 8 Conferencia de la International Federation of Science Editors. Barcelona, 1995.
11. de Semir V. What is newsworthy? *Lancet* 1996; 347: 1063-1066.
12. Nelkin D. Selling science: how the press covers science and technology. New York: Freeman and Co, 1995.
13. Freestone DS, Mitchell H. Inappropriate publication of trials results and potential for allegations of illegal share dealing. *Br Med J* 1993; 306: 1112-1114.
14. Hazinski TA. Which research results should the public believe? (carta) *N Engl J Med* 1995; 332 :963.
15. Horton R. Medical Editors Trial amnesty (commentary) *Lancet* 1997: 350.
16. Rowan R. The high stakes of risk communication. *Preventive Medicine* 1996; 25: 26-29.

DISCUSIÓN

J.M. MIRÓ: Me habría gustado que hubieses profundizado en las limitaciones del periodismo científico más que en las de los ensayos clínicos. En la actualidad se dispone de gran cantidad de información sobre todos los ensayos clínicos que se realizan en nuestro país y en el extranjero, gracias a que Internet da acceso a múltiples revistas, *Nature*, *The New England Journal of Medicine* o *The Lancet*, con información de los artículos días antes de publicarse. Por tanto, se dispone de información, pero el problema está en las limitaciones para publicar esta información: los problemas de espacio en la revista o periódico, el ofrecer al redactor jefe noticias de interés para los lectores y la problemática de la validación de la información recibida. La decisión de publicar o no una noticia en un medio de comunicación dependerá de ese juego espacio, valoración de información, impacto social y ventas. Me gustaría conocer tu opinión al respecto.

O. VILARROYA: De una forma general, la limitación fundamental del periodista científico es la rapidez con la que deben redactarse los artículos. Si hoy llega el comunicado de prensa o *press release*, al día siguiente deberá aparecer el artículo comentando la noticia en el periódico. Eso puede constituirse en un verdadero juego malabar para el que no tiene una formación científica o médica determinada, con el agravante de la dificultad en comprobar dicha información. Generalmente se recurre al autor o a personas conocidas que pueden ayudarte a adquirir una visión más objetiva. La segunda limitación es la capacidad para entender lo que uno va a explicar, puesto que, el escribir de una manera que el lector lo pueda entender resulta una tarea mucho más fácil dentro de las funciones de la profesión. Otra dificultad importante es convencer al redactor jefe de que la noticia es válida, es decir, hay que saber vender la noticia de una manera más o menos espectacular. Se persigue que la información aporte algo nuevo o *cambiante*, que sea *chocante* y *cercana* (las tres "ces"). Convendría recordar aquí que en muchos periódicos quien escribe los titulares no es el que redacta el artículo. Existen numerosos ejemplos en los que un artículo bien escrito y con un contenido correcto ha generado polémica como consecuencia de un titular extremadamente sensacionalista.

S. ERILL: Querría comentar que la intervención de Óscar Vilarroya ha traído de nuevo el tema de los beneficios e intereses en el entorno de los ensayos clínicos. Si bien esta mañana se ha comentado la existencia de intereses económicos y científicos, no se ha mencionado un tercer elemento que es la vanidad del investigador. Para un autor ver publicado su trabajo puede contar mucho, con una influencia quizá comparable a la de los beneficios económicos y científicos. Adicionalmente, dentro del apartado de los beneficios económicos, se ha indicado también la existencia de intereses de los editores de las revistas. A este respecto, tal vez no haya quedado claro y convendría insistir en que los comunicados de prensa los confeccionan las propias revistas científicas, es decir algunos *press releases* de carácter tan estrafalario como a veces han aparecido, provenían de revistas extraordinariamente respetables que se rebajan hasta estos extremos con el fin de conseguir una mayor difusión, más suscriptores o mayor notoriedad. Por tanto, debemos ser conscientes de que es un hecho que existe, que va en aumento y con el que debemos aprender a convivir.

O. VILARROYA: Y yo añadiría que además actúan con hipocresía, porque por ejemplo *The Lancet* emite este tipo de comunicados de prensa mientras a las pocas semanas publica una editorial criticando el extremado sensacionalismo de los medios de comunicación. Sí, realmente esto es cierto; existen unos intereses económicos muy fuertes sobre todo en estas grandes revistas, que se vislumbran en la manera de vender la información a los medios de comunicación general.

V. MORENO: Efectivamente creo que el investigador tiene una vanidad, que creo es importante satisfacer, aunque desconozco en qué medida las revistas de prensa general españolas están interesadas realmente en publicar los avances científicos. Relacionado con esto y según la experiencia de nuestro servicio, tengo la sensación de que los periodistas sólo se interesan por los temas científicos durante los meses de agosto, cuando no disponen de otro tipo de noticias.

C. AGUIRRE: Estoy de acuerdo con esta apreciación, ya que estas noticias médicas aparecen preferentemente los días de verano o Navidad, cuando la gente está más relajada y no

- existen otras noticias que ocupan habitualmente un lugar privilegiado en los medios de comunicación.
- O. VILARROYA: Vuelvo a insistir en que las principales fuentes de información, aunque se disponga de Internet y de diferentes bases de datos, son casi exclusivamente los comunicados de prensa de las revistas de prestigio. Respecto a la más fácil publicación de noticias científicas durante los periodos de vacaciones, no tiene por qué ser especialmente así. A menos que se produzcan acontecimientos de gran impacto social que limitan la inclusión de artículos de ciencia, si se dispone de información interesante se puede vender la noticia a su redactor jefe para aparecer, por ejemplo, en la portada de sociedad. Sin embargo, puede suceder que en casos de falta de información el periodista vaya a buscarla.
- M^a V. CAMPS: ¿Cómo cambiará el papel del periodista si perdura esa nueva dinámica de informatización y comunicación que se está introduciendo últimamente? Si el punto de partida son las fuentes de información, en mi opinión no hay que pedirle al científico que se adapte a una nueva comunicación, sino que eso lo tiene que hacer el mediador, es decir, el periodista. Y si no lo hace, posiblemente aparezcan otros grupos, que tal vez ya existan, que serán los que cumplan la función de mediación sin ser periodistas ni científicos. Tal vez me equivoque, pero creo que cuando la gente accede a Internet no le interesa tanto leer un periódico, sino que le interesa un tema específico que busca. Esto me parece que revolucionará bastante el periodismo.
- O. VILARROYA: Sí, es cierto. Ante una revolución digital creo que no sobreviviría ninguno de los periodistas actuales. Sirva de ejemplo lo que comentó el director de un periódico catalán: "A mí la información no me cuesta un duro, lo que me cuesta es el papel". O sea, aunque sorprenda, la información se relega por detrás de aspectos como el papel, el llegar al público, el vender una suscripción por Internet o a todo lo que cueste dinero. El periodista digital, por decirlo de alguna manera, más que un puro mediador será un experto en aglutinar la información y proveer dicha información a los diferentes grupos de interés en temas específicos que se están creando y a los que la gente accederá para informarse.
- J. PONS: Siguiendo con el tema de las fuentes de información del periodista científico, recuerdo que en un mismo número del *The New England Journal of Medicine*^a, se publicaron dos artículos sobre la resistencia del *Pneumococcus*. Uno realizado por un grupo de investigadores de Atlanta y otro por un grupo de Barcelona. La misma semana, un periódico español de gran difusión comentaba la noticia en una pequeña columna, pero sorprendentemente sólo citaba el grupo americano. ¿Cómo puede explicarse esta contradicción?
- O. VILARROYA: Estoy convencido de que el periódico español recibió un comunicado de prensa directamente de la revista médica americana donde sólo se citaba el trabajo del grupo de Atlanta.
- R. DAL-RÉ: Lo que se acaba de comentar es penoso y está muy relacionado con lo que quería preguntar. Es por todos conocido que los periodistas en general obtienen la información científica de las grandes revistas extranjeras que se han mencionado. Si realmente se pretende incluir la noticia que contenga alguna de las tres "ces" que has comentado en tu presentación, ¿habrá alguna oportunidad en el futuro próximo de que también se comenten en la prensa general artículos de revistas españolas a fin de potenciar la tercera "c", de *cercano*?
- O. VILARROYA: Tienes razón en que el porcentaje de publicación de noticias en la prensa basadas en trabajos de investigadores españoles es muy bajo. Sin embargo, tienes que reconocer que los propios científicos discriminan las revistas científicas españolas, dando únicamente relevancia a lo que aparece publicado en estas publicaciones internacionales de referencia.
- R. DAL-RÉ: Una cosa es que los científicos opinen que estas revistas recogen lo más interesante, pero otra es considerar que lo que se publica en ellas sea lo único de interés. Por ello creo que habría que fomentar lo *cercano*.

^aVolumen 333, número 8 de 1995.

Difusión selectiva de los ensayos clínicos. Lo que conoce la industria, lo que conoce el prescriptor

Fernando de Andrés-Trelles

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

La metodología de los ensayos clínicos se ha ido refinando hasta convertir los mismos en potentes instrumentos de “investigación científica” generadores de evidencia fiable, útil como soporte en la toma de decisiones. Ocasionalmente, el resultado de un o unos pocos ensayos es tan concluyente que justifica el cambio rápido de determinados patrones de prescripción. En esas circunstancias los retrasos en la difusión del ensayo pueden suponer perjuicios objetivables. Por ejemplo, se ha calculado¹ que si el tratamiento trombolítico del infarto de miocardio (para el que existe buen soporte de ensayos clínicos) estuviese más difundido en el Reino Unido, podrían salvarse hasta mil vidas al año (véase Carcas²). Pero es más habitual que cada ensayo clínico sea sólo una respuesta parcial en el contexto de problemas amplios. Por ello es importante que todos los ensayos clínicos relativos a un tema determinado estén disponibles antes de extraer conclusiones. Sin embargo, es un hecho que la mayoría de los ensayos clínicos no se publica y que una vez finalizados éstos, y dependiendo de los resultados, algunos tienen mayor probabilidad de ser publicados que otros (véase más adelante el sesgo de no publicación). Además, algunas de las publicaciones de ensayos clínicos son inadecuadas, lo que limita aún más la disponibilidad en la literatura de ensayos suficientemente válidos. En este sentido, existe una esperanzadora tendencia a uniformar el contenido y el formato de las publicaciones y los informes sobre ensayos clínicos que progresivamente contribuirá a solucionar este problema (así, el “CONSORT Statement”, p. ej. Vallvé y Arnaiz³). La armonización es fundamental para poder realizar análisis globales, incluyendo metaanálisis. Co-

mo es lógico sólo los ensayos correctos (los que contestan a su “pregunta” de forma fiable) “merecen” ser publicados. Pero todos deberían ser accesibles, incluso los que no la contestan, y no sólo para evitar la repetición de errores, sino porque no puede excluirse que generen otro tipo de información útil o elementos para suscitar nuevas hipótesis (sin contar con posibles datos sobre efectos adversos). En particular deberían poder ser conocidos los ensayos que se interrumpen antes de tiempo y las razones de la interrupción. Cabe sospechar que las interrupciones no planificadas de los ensayos clínicos no se produzcan de un modo aleatorio y postular que pudiera existir un “sesgo de la no finalización”.

El sesgo de no publicación. La política editorial de las revistas científicas

El sesgo de no publicación, a veces descrito como de no publicación de resultados negativos (si bien los resultados negativos no son el único factor que disminuye la probabilidad de que un trabajo sea publicado a igualdad de otros factores), es bien conocido (véase p. ej. Dickersin⁴). En parte puede relacionarse con que la naturaleza atractiva de los resultados puede primar en el interés editorial sobre la calidad del método con que se han conseguido (por desafortunado que ello sea para la imparcialidad de la ciencia es fácil ponerse en el lugar del editor que ha de mantener las ventas/influencia de su publicación). Aunque es difícil de cuantificar, el sesgo de no publicación se ha puesto de manifiesto repetidamente.

Un caso muy gráfico es el estudio de Koren y cols.⁵ sobre la aceptación para publicar de comunicaciones enviadas a una reunión de una sociedad canadiense de pediatría que trataban sobre el riesgo del consumo de cocaína

para el desarrollo del embarazo y para el recién nacido. Comprobaron que, sólo fueron aceptados menos del 10% de los estudios con resultados negativos (a pesar de ser de mejor calidad metodológica), mientras que se aceptaron más del 50% de los positivos (es decir, de los que evidenciaban daño por la cocaína). Es presumible que otros autores con estudios de resultados negativos no se hubiesen planteado siquiera enviar sus comunicaciones para ser revisadas. Así, entre las explicaciones más frecuentemente mencionadas del sesgo de no publicación están el desinterés del editor y la desidia del investigador ante resultados poco atractivos.

Entre las fuentes más habituales de información sobre ensayos clínicos (además de las organizadas por el propio laboratorio promotor, a veces en reuniones en lugares exóticos, a muchos kilómetros de distancia del lugar de residencia del prescriptor) están las publicaciones periódicas médicas especializadas. Algunas de las más prestigiosas son capaces de crear opinión y modificar conductas de prescripción mediante los ensayos clínicos que publican y, a veces, las valoraciones editoriales que los acompañan. Merecen, sin embargo, algún comentario. El peso del “prestigio” condiciona a algunas revistas a retrasar la publicación de los ensayos hasta momentos en que se haya creado expectativa o, por ejemplo, hasta que puedan publicarse simultáneamente varios ensayos complementarios o, simplemente, hasta que les toque el turno, lo que debido a la enorme cola puede suponer una espera prolongada. Curiosamente, hasta entonces, por la *exclusividad* editorial de todo el estudio, la información es retenida. Se han dado casos (en relación con efectos adversos de medicamentos) en los que el investigador ha debido pedir permiso al editor antes de poder explicar sus estudios ante organismos reguladores con el fin de facilitar la toma de decisiones para proteger a la población. Por otro lado, en las citadas publicaciones es habitual que aparezcan sólo los estudios de impacto previsible (en general los iniciales). Un inconveniente de las publicaciones científicas en general es que sólo publican lo que les es enviado. La aparición en ellas supone interés por parte del “propietario” del ensayo clínico.

La industria farmacéutica

Buena parte de la investigación sobre medicamentos concretos (incluyendo la realización de ensayos clínicos) es realizada por las com-

pañías farmacéuticas o encargada por éstas. Estructuras como la universidad, tradicionalmente defensora de la investigación destinada a contribuir al conocimiento *público y altruista* y al desarrollo de la ciencia como fin en sí mismo, dependen cada vez más para su investigación sobre fármacos de fondos de la industria (véase p.ej. Wilkie⁶). El protocolo de muchos de estos ensayos clínicos es confidencial y, aunque los resultados deben (en la mayoría de los casos por obligación legal) ser comunicados a las autoridades sanitarias (en España a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios), la publicación de los mismos muchas veces queda regulada en contratos del promotor (en este caso de la industria farmacéutica) con los investigadores participantes. Incluso, cuando se establece desde el principio la intención de publicar los resultados, la forma (y el foro) de la publicación suele estar bajo el control del promotor.

Éste es el que elige a los investigadores (es “el que paga”). Debe hacerlo siguiendo criterios racionales en razón de su disponibilidad, eficiencia, fiabilidad, rentabilidad, etc. Pero es evidente que a los centros que realizan ensayos clínicos no les es desfavorable (para seguir consiguiendo ensayos) que una proporción apreciable de los mismos produzca resultados positivos.

Buena parte de los ensayos clínicos promovidos por las industrias farmacéuticas están encaminados a conseguir el registro de un nuevo medicamento. Son consecuencia tanto de decisiones estratégicas (un antiepiléptico potencialmente de amplio espectro ensayado sólo en una forma muy rara de epilepsia con el fin de encontrar una indicación para entrar en el mercado) como de múltiples ensayos más o menos “piloto” en el sentido de “ir de pesca”. El lector del informe de tales ensayos, que desconoce estos detalles, puede hacerse una idea equivocada del medicamento (por bien publicado que esté el ensayo) o, cuando menos, sorprenderse de por qué se han soslayado los ensayos obvios con el mismo.

Las “agencias” reguladoras de medicamentos

Dentro del proceso que produce, regula y utiliza los medicamentos, el otro único interlocutor que conoce (o tiene capacidad para conocer) la práctica totalidad de la evidencia disponible sobre los medicamentos (sobre todo hasta que pasan finalmente al mercado) es el

“regulador”, es decir, la autoridad/organismo que los evalúa para el registro. La documentación de alguna de las solicitudes presentadas para registro a través de la nueva Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos en Londres (EMA) ha llegado a pesar (para un sólo estado evaluador, no para los quince) 683 kg repartidos en 200 volúmenes, embalados en 54 cajas con una altura total de 9 metros (y no es infrecuente que durante el desarrollo de la evaluación sean requeridos datos adicionales!). Evidentemente sólo una mínima parte de toda esa información (proporcionada por la industria al regulador para que éste autorice al prescriptor para recetar el medicamento a sus pacientes) llega a publicarse. Incluso buena parte de la misma es considerada estrictamente confidencial.

Las distintas autoridades reguladoras varían en la cantidad de información que proporcionan sobre los fármacos que autorizan. Los países de la UE proporcionan al menos una “ficha técnica” (destinada al prescriptor) y un prospecto para el paciente, pero el razonamiento que justifica las recomendaciones de la ficha técnica (ensayos clínicos que se han considerado, etc.) raras veces están descritas en detalle en la propia ficha, por lo que el prescriptor necesita información adicional si quiere hacer sus propios juicios, a no ser que espere a que se publiquen los ensayos, lo cual, al menos de forma global, no suele darse.

Algunos países⁷, incluyendo los EE.UU. con la FDA, pero entre los europeos únicamente Suecia, son más transparentes en relación con la evidencia que manejan para regular sus medicamentos. La EMA produce el “EPAR” (informe público europeo de evaluación). En relación con la tradición europea supone un avance incuestionable, pero (además de por otras deficiencias que este autor* cree que van corrigiéndose una vez superada la fase inicial del nuevo sistema) el EPAR ha sido criticado por insuficiente y “por falta general de transparencia”⁸. En el momento actual, la EMA está reexaminando cómo debe regular la accesibilidad a la información de que dispone (o le ha sido confiada).

Está claro que un grado importante de transparencia debe ser la norma, aunque haya

excepciones notables (por ejemplo, para proteger intereses industriales legítimos -procesos de fabricación, etc.- o para garantizar la confidencialidad de los sujetos de los ensayos clínicos). No sólo es un derecho del público y una necesidad del prescriptor interesado en conocer la evidencia que apoya los medicamentos que emplea; también es importante para la credibilidad de las propias agencias evaluadoras, particularmente en un momento en el que determinadas agencias pierden parcialmente su dependencia presupuestaria de los fondos públicos y empiezan a depender de los que ellas mismas contribuyen a recaudar de las propias industrias evaluadas. No es tampoco tranquilizador que la conexión burocrática de la propia EMA con la Comisión Europea en Bruselas se realice a través de la Dirección General de Industria y no de otras direcciones más relacionadas con la sanidad. Ni lo es que uno de los procedimientos europeos de registro (el llamado “mutuo reconocimiento”, en el que la EMA no está implicada en principio) permita que la compañía cuyo medicamento es objeto de evaluación pueda elegir (de entre los 15 posibles) el estado miembro que hará la evaluación inicial con el consiguiente riesgo teórico de competición entre agencias evaluadoras para atraer productos que evaluar. El tiempo dirá si la oportuna transparencia contribuye a minimizar las teóricas tentaciones y aumenta el acceso del prescriptor a la evidencia.

Conferencias de consenso. Boletines independientes de medicamentos

Ocasionalmente, grupos de expertos de prestigio son reunidos en “conferencias de consenso” para evaluar la evidencia disponible y sacar conclusiones sobre el empleo de medicamentos. Es hasta cierto punto irónico que la evidencia deba ser avalada por el “prestigio” de determinados expertos, pero lo cierto es que la metodología de las citadas conferencias es con frecuencia irrefutable y su función importante.

Existen también numerosos (algunos excelentes) boletines “independientes” (de la industria y de las autoridades sanitarias, aunque algunos reciben subvenciones de éstas últimas), a veces ligados a asociaciones de consumidores, cuyo fin es publicar información objetiva sobre medicamentos. En general proporcionan información elaborada más que descripción detallada de ensayos individuales. También ellos tienen dificultades para hacerse

*En el momento de redactar este texto (Octubre de 1997) el autor es miembro del “CPMP”, el Comité Científico de la EMA. También forma parte de la “CONEM”, comité consultivo del actual sistema español de registro de medicamentos.

con la información primaria: parte de las quejas de falta de acceso a la información en las agencias reguladoras reflejadas en el apartado anterior fue originariamente formulada por la ISDB, una asociación que agrupa boletines independientes de varios países⁷.

Tomar la iniciativa

Aunque la contribución de las conferencias de consenso y de los boletines independientes del apartado anterior (además, por supuesto, de la de las publicaciones médicas con comités editoriales rigurosos) es incuestionable, tiene la limitación de que comienza demasiado tarde. Sólo examina evidencia (ensayos clínicos) ya disponible y, por tanto, sólo puede valorar si la "pregunta" inicialmente planteada por otros ha sido adecuadamente respondida con los resultados obtenidos. Y muchos estudios han sido diseñados fundamentalmente para regular el desarrollo comercial de medicamentos concretos.

La sociedad (pacientes, prescriptores, editores, expertos, grupos científicos, autoridades sanitarias) debería tomar la iniciativa y contribuir con más frecuencia (promoviendo o haciendo promover) al diseño y realización de ensayos clínicos que respondan a las preguntas que les gustaría ver resueltas a ellos: centradas en un problema sanitario relevante más que en un medicamento. La información generada por

tales estudios, además de más fácil de difundir ampliamente, que es el objeto de este artículo, sería habitualmente de mayor utilidad. La industria farmacéutica, con sus condicionantes, sí es creativa. El resto de la sociedad debería imitarla en este sentido en lugar de limitarse a quejarse de sus limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kettley D, Wood KL. Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 342: 891-894.
2. Carcas Sansuán J. Impacto de los ensayos clínicos en la práctica clínica. *Investigación Clínica y Bioética* 1997; 21: 1-4.
3. Vallvé C, Arnaiz JA. El cuestionario CONSORT: requisitos para la publicación de ensayos clínicos. *Investigación Clínica y Bioética* 1997; 22: 5-8.
4. Dickersen K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-1389.
5. Koren G, Graham K, Shear H, Einerson T. Bias against the null hypothesis: The reproductive hazards of cocaine. *Lancet* 1989; 1440-1442.
6. Wilkie T. Sources in science: who can we trust? *Lancet* 1996; 347: 1308-1311.
7. Berdelay D. An ISDB survey to assess the degree of transparency of drug regulatory agencies. *Int. J. Risk Safety in Med* 1996; 9: 151-155.
8. Editorial. Time to lift the veil of secrecy. *Int. J. Risk Safety in Med* 1996; 9: 131-132.

DISCUSIÓN

P. SALVÁ: Yo también tengo las inquietudes que has manifestado con respecto a los ensayos clínicos, tal vez mal llamados negativos y que por diferentes razones, intereses comerciales o de desarrollo, cambios de estrategia de la empresa, etc., no llegan a publicarse. ¿Crees que podría existir alguna solución para acabar con estos sesgos, es decir, que de alguna manera pudieran conocerse los resultados de los ensayos clínicos negativos?

F. DE ANDRÉS: La sociedad en su conjunto, pacientes, prescriptores, editores, científicos y autoridades sanitarias, deberían tomar la iniciativa y contribuir con más frecuencia a la promoción, el diseño y la realización de ensayos clínicos que respondieran a las preguntas que plantean los problemas sanitarios relevantes de la actualidad. Ello contribuiría a aliviar el continuo "farmacocentrismo" de al-

gunas de las decisiones que se toman. Puesto que en España no disponemos de instituciones como los *National Institutes of Health* u otras organizaciones internacionales que se formulan sus propias preguntas y tratan de obtener la evidencia para resolverlas, me ha gustado mucho oír esta mañana que el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) se disponía a financiar estudios de este tipo. En lugar de criticar y quejarnos de la situación actual, lo que deberíamos hacer es tratar de obtener la evidencia suficiente que nos permitiese responder a las preguntas que nos plantea la terapéutica en nuestro país.

X. CARNÉ: En España estamos viviendo un proceso de cambio en el registro de los medicamentos desde un modelo en que, por decirlo de una manera simplificada, son básicamente los funcionarios los que tienen la información sobre los fármacos, hacia un

modelo en el cual una agencia, independiente de la autoridad política, tiene la facultad de divulgar la información hacia expertos externos que son contratados *ad hoc* para la realización de las correspondientes evaluaciones de los medicamentos. En este contexto me gustaría saber su opinión respecto a algunos comentarios sobre el modelo existente en España al que se ha acusado de vivir cierto "síndrome de Estocolmo" con las compañías farmacéuticas, puesto que el evaluador que siempre es el mismo está evaluando a los mismos y acaba siendo absorbido por el propio evaluado, por lo que a la larga prácticamente forman parte de un mismo ente. En el futuro, con el nuevo modelo que se está proponiendo, en el que parece que la información va a circular más abiertamente, ¿es previsible evitar este problema? Por otro lado, la experiencia demuestra que los *metodólogos* suelen ser más rígidos a la hora de exigir evidencia que los propios *clínicos*. Mi segunda pregunta se refiere a que, si la información sobre los medicamentos a través de la futura agencia española circulará a través de expertos, ¿está previsto procurar mantener un equilibrio entre la contribución de ambos grupos de profesionales, los metodólogos y los clínicos?

F. DE ANDRÉS: No dispongo de información suficiente sobre la futura agencia española de evaluación de medicamentos como para poder responder a tus preguntas.

F. GARCÍA-ALONSO: El sistema actual de evaluación de medicamentos en manos de los funcionarios es casi insostenible por su elevado coste, limitado además por la imposibilidad de contratar más personas para la adecuada realización de este trabajo. La solución alternativa, siguiendo el modelo de la mayoría de países, es contar con expertos externos dentro del propio sistema sanitario, entre los que se establecería un contrato de confidencialidad y a los que se asignaría una contraprestación económica por la evaluación de la documentación solicitada. Ello puede ser muy positivo, aparte de la mayor eficiencia del sistema, porque por un lado mejorará considerablemente la calidad de la evaluación y, por otro, permitirá una participación de todo el sistema sanitario en el proceso de evaluación. Nuestra gran apuesta es conseguir que la gente se sienta orgullosa y se interese por participar como experto con la agencia española del medicamento. Al igual que sucede con otras comisiones de evaluación como las

del FIS, a la vez que son criticadas, parece que la gente se disputa el poder participar en ellas, tal vez debido a la posibilidad de acceder a determinada información. En los EE.UU. pertenecer a los paneles de expertos de la *Food and Drug Administration* es considerado uno hecho de máximo prestigio por cualquier médico.

S. ERILL: Creo que no se debería mitificar tanto la no publicación de ensayos clínicos por parte de la industria farmacéutica. Es evidente que en algunos casos los estudios no se publican siguiendo determinados intereses comerciales, pero, en otros, la causa puede ser un problema de diseño. Imaginemos un ensayo de fase IIB o fases III iniciales, en el que además del fármaco experimental se incluye un comparador conocido y un placebo. Si el ensayo no detecta diferencias entre el producto de referencia y el placebo, ello puede ser debido a un error del estudio, por lo que nadie tendrá ningún interés en publicarlo. Otro aspecto a destacar y de gran trascendencia desde un punto de vista económico es el de los datos ocultos no publicados. Se trata de datos no conocidos sobre productos que nunca se han comercializado por fracasar durante los estudios de toxicología en animales. Esta información se oculta para dificultar el acceso a nuevos productos por parte de los competidores, es decir, las otras compañías tendrán que invertir tiempo y dinero en la investigación de determinadas líneas de una nueva estructura química, cuando tal vez ya existía una empresa conocedora de la toxicidad de dichas sustancias. Es muy difícil exigir que se hagan públicos estos datos, aunque sean de una trascendencia extraordinaria en el proceso de investigación. Por último, también quisiera comentar que la industria farmacéutica pretende buscar soluciones para problemas de este tipo. Por ejemplo, Stuart R. Walker, profesor universitario, creó en Gran Bretaña el *Centre for Medicines Research*, apoyado por la asociación de empresarios farmacéuticos británicos, con el que colaboran una serie de empresas tanto americanas como europeas, entre las cuales hay dos españolas. Una de las actividades del centro se basa en recoger datos, de forma anónima, sobre los proyectos de investigación de las distintas industrias farmacéuticas y que éstas jamás publicarían. La extraordinaria fiabilidad del centro en cuanto a respetar el anonimato de la información, hace que

se generen unos resultados de gran trascendencia a nivel general y que, a su vez, pueden influir en las decisiones sobre un determinado proyecto de investigación de las propias empresas participantes.

F. DE ANDRÉS: Estoy fundamentalmente de acuerdo con lo que se ha comentado, aunque querría insistir en que se trataría de poder acceder a los estudios que no se publican, más que de forzar su publicación. Es obvio que si yo fuese editor de una revista rechazaría la publicación de resultados que, a pesar de ser metodológicamente perfectos, tuvieran poca relevancia para los lectores de la revista. Me gustaría añadir además, que se aprecia un cambio en algunas de las pautas de comportamiento, incluso refirién-

dome a los estudios preclínicos. Un ejemplo se refleja en el caso de un investigador experimental que mandó recientemente una carta al *New England Journal of Medicine*² en la que comentaba que, si bien nunca había tenido ningún tipo de problemas para la obtención de muestras de fármacos para la realización de estudios experimentales, había recibido la negativa por parte de Rhône-Poulenc Rorer cuando se propuso estudiar el todavía desconocido mecanismo de acción de riluzol. Podría deducirse un cambio negativo en la actitud y el comportamiento de las empresas.

²Rogawski MA . Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1994; 331:273.

Ensayos clínicos en la asistencia primaria

M^a. Isabel Lucena

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario.
Facultad de Medicina. Málaga.

Introducción

Pocos encontrarían injustificado afirmar que la investigación es esencial en cualquier estrategia para mejorar la salud, y que es además un elemento clave para el desarrollo de una especialidad médica. Una reflexión serena acerca de las aportaciones de la investigación clínica en el quehacer diario del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades concluiría, por otra parte, que una buena porción de estos avances encuentran su diana en el ámbito de la atención directa a los pacientes por parte del médico de cabecera o de familia. Sorprendentemente, sin embargo, la estructura de la atención primaria (AP) tiene una participación escasa o irrelevante en el proceso de diseño, materialización y evaluación de la mayoría de los estudios cuyos resultados tienen como consecuencia una modificación de la práctica de la medicina en este nivel asistencial.

Un repaso a las principales revistas españolas de Medicina Familiar y Comunitaria pone de manifiesto que la AP se encuentra en un período de creciente actividad^{1,2}, con líneas pertinentes, predominando los estudios descriptivos (93%) sobre organización y prestación de servicios de salud, siendo la investigación metodológica proporcionalmente muy escasa (6,5%). Este último dato es superponible (7%), no obstante, a lo que sucede en otras revistas internacionales del área^{3,4}. De los proyectos de investigación presentados al Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) en 1989⁵ y 1991⁶ tan sólo el 3,9% y 3,8%, respectivamente, del total de solicitudes estaban en relación con la AP. En EE.UU. hace algo más de una década la situación no era mejor, ya que se destinaban a la Medicina Familiar un 0,06% del total de recursos federales para investigación sanitaria⁷. En esta línea, de los 298 protocolos de ensayo clínico presentados en 1989 a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sólo 4 estaban diseñados para su realización en AP⁸ que es, paradójica-

mente, el ámbito donde se origina más del 90% del consumo y representa el 75% del gasto farmacéutico. Para tener una idea de la magnitud de esta variable, baste recordar que el presupuesto de un distrito para medicamentos es de aproximadamente 3.500 millones ptas/año. En realidad, la AP es un laboratorio natural⁹ en el que se generan los principales problemas con el uso de los medicamentos: gran volumen de prescripción, rápida aceptación de nuevos fármacos, falta de información independiente y objetiva y escaso nivel de investigación¹⁰. Incorporar la investigación sobre la propia práctica en la cultura de los centros de salud -hacer un diagnóstico de la situación clínica real- permite generar hipótesis que científicamente evaluadas sirvan para mejorar las decisiones. La cultura necesaria es la del "actuar", no sólo la del informarse o actualizarse.

El diagnóstico de la situación lleva inevitablemente aparejada la formulación de una diversidad de cuestiones en este orden: ¿es útil y oportuna la realización de ensayos clínicos en atención primaria? y, si la respuesta es afirmativa, ¿por qué no se realizan? Y, finalmente, ¿que puede hacerse para mejorar o invertir esta situación?

¿Es útil y oportuna la realización de ensayos clínicos en atención primaria?

"La sabiduría es encontrar respuestas en las cosas sencillas".

La AP ha sido considerada tradicionalmente el medio ideal para llevar a cabo una investigación dirigida a la "solución" de problemas que se manejan de forma cotidiana en condiciones no controladas¹¹⁻¹³, y, no obstante, sobre la atención especializada recae todavía el peso de la investigación clínica de medicamentos. Esta situación contrasta con la que mantienen países de nuestro entorno, probablemente más sensibilizados por tener mayor experiencia y tradición en el modelo de asistencia primaria,

como es el caso del Reino Unido¹⁴, en el que se incrementa anualmente el número de ensayos clínicos (EC) realizados en AP, que cubren un amplio abanico de aspectos clínicos, entre ellos la valoración de medidas no farmacológicas, la provisión de cuidados de salud y estrategias preventivas. Así mismo en Italia, un país con unas características socioeconómicas y culturales similares al nuestro, están en marcha experiencias de EC, por ejemplo sobre factores de riesgo cardiovascular o control de la hipertensión en el anciano, que suponen una participación determinante de la AP^{15,16}.

Ya en 1990 un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Farmacología Clínica en Europa¹⁷ anticipaba la necesidad de investigación farmacológica y, en concreto, EC en AP con el argumento de que muchos problemas de salud (hipertensión, arteriosclerosis, diabetes, infecciones agudas, hipertrofia prostática benigna, osteoporosis, osteoartritis, problemas psiquiátricos menores y demencia senil), valoración de la medicación a largo plazo o de tratamientos sintomáticos, encuentran su lugar idóneo de análisis en el ámbito de la AP.

El EC es el mejor método para determinar la eficacia y la seguridad de un nuevo fármaco y el que proporciona mayor validez interna en comparación con otros métodos de investigación clínica. Cuando el EC se lleva a cabo en condiciones de estricto control clínico, sobre poblaciones muy homogéneas y bien definidas, y está orientado a obtener conocimiento científico sobre la eficacia (magnitud del efecto en condiciones óptimas de utilización), se denomina "explicativo". La verificación de una hipótesis biológica se lleva a cabo en una población arbitraria que se utiliza como un medio más que como un fin en sí. En estas condiciones se plantean problemas de extrapolación, de validez externa o de capacidad de generalización. Las diferencias con la práctica diaria se presentan fundamentalmente a tres niveles: exclusión de ciertos grupos de pacientes (ancianos, niños, embarazadas, pacientes con patología asociada o sometidos a otros tratamientos o incumplidores), un número reducido de pacientes y una duración limitada del tratamiento, que hace difícil la extrapolación de los resultados de los EC a la AP donde el escenario es más variado. La diferencia será tanto mayor cuanto más se alejen las condiciones reales de las ideales.

A finales de los años sesenta, Schwartz y Lellouch¹⁸, y posteriormente Lasagna¹⁹, apun-

taron la necesidad de realizar investigación en condiciones próximas a la práctica habitual y llamaron "pragmáticos" a este tipo de estudios -intentarían resolver empíricamente qué conducta es la más apropiada ante una situación clínica concreta- y, en cuanto que las circunstancias de uso son más parecidas al medio natural, "naturalísticos". Estos EC están orientados a examinar no la eficacia sino la "efectividad" (rendimiento en condiciones habituales de utilización) de los fármacos.

Dotar a los EC de un armazón epidemiológico con el objetivo de explorar no ya la eficacia de los tratamientos sino su impacto epidemiológico en lo que podría ser el "curso natural" de la enfermedad²⁰, ofrece la ventaja de que escogiendo a la población como objeto directo de la investigación clínica (con un carácter de muestra más amplia y heterogénea, en suma, representativa de la población a la que va ir dirigido el tratamiento) se evalúa el medicamento en interacción con todos aquellos factores, sean propios del paciente, del proceso morboso o incluso de la situación local del sistema sanitario, que en su conjunto pueden influir considerablemente en el rendimiento del fármaco (el grado de cumplimiento terapéutico, el miedo a los efectos adversos, el escepticismo ante lo nuevo o una fracasada experiencia personal). Esta actitud pragmática debería inspirar las fases finales de desarrollo de un medicamento para acabar de definir su verdadera utilidad. En esta línea, se inscribe la estrategia de desarrollo e investigación de fármacos científicamente orientada (aprender mientras se confirma)²¹, incorporando nuevos diseños en los que "grupos satélites" de pacientes con mayor variación pronóstica o con mayores variaciones en los regímenes de tratamiento son añadidos al núcleo de un diseño confirmatorio (el enfoque poblacional).

Otra consideración adicional es que estamos asistiendo en los últimos años a una demanda creciente (que por el momento es especialmente significativa en países de nuestro entorno) de cambio de especialidades farmacéuticas a especialidades de mostrador o de libre dispensación. Dichos cambios pudieran requerir la realización de nuevos EC²², para evaluar entre otros elementos la eficacia de dosis bajas o la posibilidad de interacción con otros fármacos, enfermedades asociadas o estilo de vida (consumo de alcohol, dietas, tabaco), que en condiciones de uso de libre dispensación resultarían más frecuentes. El ámbito de la AP sería, de igual modo, el escenario ideal para su realización.

Contexto de la Atención Primaria

Como se ha venido señalando, el contexto de la AP es único tanto en el patrón de enfermedades como en la presencia de variables demográficas de los pacientes tipo, que raramente son incluidos en los EC realizados en el marco hospitalario.

Conforme avanzaba la reforma de la AP, a los Centros de Salud se han ido incorporando médicos con un perfil de formación, actitud y capacidad favorable para el desarrollo de actividades de investigación. Este potencial humano se enriquece al modificar la práctica de la medicina desde una organización individualista a la formación de equipos en los que se puede establecer un debate y generar interrogantes. No obstante, y como en otras áreas de la Medicina, creer que la titulación en Medicina Familiar y Comunitaria da la patente de investigador es una ingenuidad. La investigación debe ser sentida como el fermento necesario para el desarrollo profesional. Se ha apuntado, acertadamente, que el desarrollo de un EC con las exigencias metodológicas actuales requiere la participación de profesionales con vocación investigadora²³.

Los *beneficios potenciales* que para el médico de familia se derivan de involucrarse en la realización de EC son evidentes. La incorporación de la metodología científica en su quehacer diario incrementa el rigor del diagnóstico y control de los pacientes y fomenta un espíritu crítico en la interpretación de los resultados de EC o de la información sobre nuevos fármacos. Las tareas de investigación son el complemento ideal para dignificar y consolidar la especialidad de Medicina Familiar incrementando la autoestima de sus profesionales y permitiéndoles alcanzar la relevancia profesional, académica, social y científica que les corresponde²⁴.

Implícitos en estos cambios conceptuales emergen los *beneficios* para la sociedad. En efecto, la incorporación de la cultura investigadora a la AP es un componente de gran valor para resolver el reto de sistemas sanitarios conteniendo el gasto pero al mismo tiempo mejorando la calidad de la asistencia sanitaria. Simultáneamente, debe animarse la ejecución en AP de únicamente aquellos EC claramente necesarios, ya que ello supone una optimización de recursos²⁵. Un análisis previo de los problemas de salud que requieren mayor manejo terapéutico y de la eficacia de los tratamientos disponibles facilitaría la elaboración

de una lista de EC necesarios para dar respuesta a cuestiones clínicas relevantes (existe, por ejemplo, una carencia de datos comparando terapéuticas alternativas, estudios para determinar cuáles son los fármacos más eficaces y coste-eficientes) No puede esperarse que estos EC sean planteados por la industria farmacéutica. Obviamente, ello no significa un menosprecio a la innovación farmacológica.

La Sociedad de Medicina Familiar y Comunitaria ha hecho ya algunos avances en este sentido al establecer criterios estrictos para aceptar su participación en la realización de EC, incluyendo aspectos tanto acerca de la validez científica del estudio y respeto a los postulados éticos como respecto de la relevancia para la práctica en AP, excluyendo expresamente los EC promocionales.

¿Por qué no se realizan ensayos clínicos en la asistencia primaria?

“La primera limitación de una idea es su realidad” (Platón).

La respuesta a esta pregunta puede venir dada desde múltiples vertientes: los profesionales que la integran, las áreas de gestión o gerencias, la industria farmacéutica y el mismo EC en su planteamiento y desarrollo.

La reforma de la AP, permanentemente inacabada en España, se inicia con el gobierno de la UCD después de la Conferencia de Alma-Ata (1978) y la creación de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria y hace algo más de una década, una vez establecido el marco legal (RD 137/84), se inauguran los primeros Centros de Salud pilotos, creándose inicialmente una gran expectativa. En este período ha primado el desarrollo e implantación progresiva de la reforma para consolidar el modelo de asistencia a la población, quedando en un plano muy secundario la labor investigadora. Junto a este argumento se pueden esgrimir otros para explicar la escasa participación de la AP en las tareas de investigación, como son: la extrema debilidad de la especialidad, dado que se ha homologado el título a médicos de cabecera sin formación específica, la escasez de recursos, o una ausencia de planificación a largo plazo en la que las actividades de investigación tengan cabida. Significativamente, el *currículum* investigador de un centro de salud tiene un peso casi irrelevante en su acreditación docente.

Un documento recientemente aprobado por la Asamblea General de la Organización Médi-

TABLA I
FACTORES LIMITANTES DE LA INVESTIGACIÓN PROSPECTIVA EN ATENCIÓN PRIMARIA

<p>ORGANIZACIÓN Desjerarquización Falta de tiempo disponible Masificación de las consultas Ausencia de planificación a largo plazo Directrices economicistas Ausencia de incentivo investigación (económico y curricular) Falta de coordinación y colaboración entre niveles asistenciales:</p>	<p>EQUIPOS DIRECTIVOS Ausencia formación específica en estos temas Desconfianza hacia la realización de ensayos clínicos: entretener consultas generar demora consumo de recursos Desconocimiento de los beneficios investigación sobre hábitos prescriptores y como fuente de ingresos</p>
<p>INFRAESTRUCTURA, carencias de Presupuestos y equipos Hemeroteca, espacios físicos</p>	<p>INDUSTRIA FARMACÉUTICA Dificultad para reconocer investigadores Negociación contractual rudimentaria Precariedad pruebas diagnósticas y herramientas metodológicas</p>
<p>TIPO DE PROCESO MORBOSO Prevalencia procesos psicossomáticos y funcionales Desventaja frente al especialista en el manejo de procesos específicos Factores sociales y culturales</p>	

ca Colegial sobre las “Líneas directrices de la coordinación entre Atención Primaria y Atención Especializada” enumera un catálogo de elementos insatisfactorios para el profesional de AP como son: el exceso de trabajo, la falta de tiempo para reunirse, la presión de los pacientes, masificación de las consultas, excesiva burocratización, ausencia de incentivación-remuneración económica, ausencia de motivación profesional, escasa o nula participación en las decisiones de su centro asistencial e inervaloración de unos niveles asistenciales hacia otros.

En este orden de cosas, la escasez de recursos para investigar en AP es justificada por los responsables del FIS⁶ en base a la carencia de formación metodológica del personal y a la, hasta cierto punto, imprecisión de sus competencias, junto a la dificultad de identificar en este ámbito un liderazgo de opinión con la importancia que ello tiene para el éxito del estudio²⁶.

En la tabla I se enumeran algunos de los factores que pudieran actuar como un obstáculo para la investigación prospectiva en AP.

A las restricciones -ya mencionadas- que impone una organización asistencial, en cierta medida desjerarquizada, con objetivos estratégicos impregnados de “inmediatez” y directrices frecuentemente populistas (que hagan “visible” la intervención de salud a la población

atendida), hay que sumar las limitaciones derivadas de las carencias en infraestructura en los centros de salud: biblioteca, hemerotecas o espacios físicos para el archivo de la documentación generada por el estudio o el almacenamiento en lugar seguro de la medicación, y la ausencia del necesario impulso de los equipos directivos, que no tienen por qué conjugar su capacidad de gestión con una especial sensibilidad para promocionar la investigación de calidad²⁷.

La industria farmacéutica es consciente de la dificultad actual para realizar EC en AP, ya que a la problemática dibujada hay que añadir el que la negociación contractual se encuentra en fase muy rudimentaria, de manera que no existen siquiera modelos contractuales. En un momento de gran dinamismo y apertura de fronteras a la investigación, la agilización de los trámites en la gestión de los contratos económicos es esencial si no se quiere perder competitividad.

Finalmente, el tipo de proceso atendido en AP tiene una enorme importancia para considerar en qué medida el EC puede verse afectado en sus conclusiones. Aunque no conviene olvidar que una AP de excelencia significa el diagnóstico de procesos potencialmente graves en estadio precoz e indiferenciado, en este nivel asistencial son más frecuentes los

trastornos neuróticos o depresivos enmascarados por síntomas orgánicos que en la atención especializada, y con mayor probabilidad diversos factores sociales o culturales, pueden actuar como variables de confusión.

En la tabla II se recogen las peculiaridades de la investigación clínica en el ámbito de la AP.

¿Cómo se puede mejorar o invertir esta situación?

“Los ensayos clínicos de mañana comienzan hoy”

No puede esperarse que cualquier actuación que se emprenda para incrementar la investigación prospectiva en ciencias de la salud produzca resultados inmediatos. No cabe, pues, demora en acometer dichas actuaciones que, en el caso específico de la AP, podrían ser:

a) Formación, información y entrenamiento en los aspectos metodológicos de los participantes en la investigación: médicos, enfermeras.

b) Establecimiento de grupos estables de investigación en AP: la AP y la cooperación en EC.

c) Financiación.

Formación, información

El desarrollo de las actitudes y de la capacitación en metodología de investigación^{14,28} es el objetivo final de las medidas formativas, que son de muy diferente naturaleza y se resumen en la tabla III.

Formación de grupos estables de investigación

Un precedente adecuado para el fomento de la investigación en AP puede ser la formación de grupos estables de investigación¹⁵. Para ello bastaría con acomodar estructuras de organización ya asentadas, como puede ser la incorporación efectiva al equipo de AP del especialista en farmacología clínica (como asesor del medicamento). Este grupo de investigación actuaría bajo el presupuesto de que lo que “se debe hacer” no se trate de imponer desde el exterior. Resulta significativo que las primeras voces que han apuntado la necesidad de realizar investigación en AP provengan de especialistas en farmacología clínica^{8,10,15,29}, aunque la propuesta no es nueva, ya que también se ha pronunciado en este sentido la OMS en un documento para el desarrollo de la Farmacología Clínica en la AP en Europa¹⁷.

TABLA II
PECULIARIDADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL ÁMBITO DE LA ATENCIÓN PRIMARIA

-
- ACCESIBILIDAD Y CONTINUIDAD (película del proceso)
 - Régimen de los pacientes ambulatorio
 - Ambigüedad y falta de certeza:
 - Estadios precoces del proceso
 - Formas leves (dificultad de establecer diferencias con placebo)
 - MAYOR PREVALENCIA DE PROCESOS ASOCIADOS
 - Menor respuesta al tratamiento
 - Mayor presentación de reacciones adversas
 - DIFICULTADES NOSOLÓGICAS
 - PRECARIEDAD EN RECURSOS DIAGNÓSTICOS
 - CONTROL MENOS ESTRICTO DE LAS VARIABLES
 - Estandarización de los procedimientos
 - Calibración de los instrumentos de medida
 - Evaluación de la respuesta, seguimiento de los pacientes
 - Mayor variación entre observadores
 - Cumplimiento, modificaciones estilo de vida o dietéticos
 - Interconexión permanente
 - CONFLICTOS ÉTICOS
 - Relación médico-paciente duradera
 - Invitación a “intervenir terapéuticamente” cuando puede ser útil no actuar
 - Asignación aleatoria, elección del tratamiento control, especialmente si es placebo.
-

La Atención Primaria: un medio único para la cooperación en EC. La AP es un medio muy atractivo para la realización de EC al ofertar multitud de datos de una población amplia y representativa de la población receptora potencial del medicamento.

Incluir una muestra más heterogénea pero representativa, con criterios de selección de los pacientes amplios³⁰ –permitiendo incluso variaciones de un centro a otro– (el límite a estos criterios es que el médico no esté seguro de que el paciente se beneficiará de los tratamientos en estudio), y poner de manifiesto efectos beneficiosos aunque “moderados” de los tratamientos sobre parámetros de gran re-

TABLA III
PROPUESTAS DE APOYO A LA
INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

FORMACIÓN

Pregrado:

Farmacología clínica obligatoria
Área conocimiento Medicina Familiar
y Comunitaria

Postgrado:

Metodología de investigación
Aspectos éticos y legislativos

Vocabulario común:

Definiciones
Criterios
Sistemas de clasificación

INFORMACIÓN

Fiable, independiente e inmediata:
revista, boletín

Registro de ensayos clínicos relevantes
para la atención primaria

Aplicar filosofía de la colaboración
Cochrane

PROMOCIÓN DE ACTIVIDADES DE
INVESTIGACIÓN

Inseparable de la asistencia y docencia
Medios humanos: numerosos y
cualificados

Participación activa en el proceso
terapéutico: CEIC, comisión farmacia
Valor curricular (carrera profesional)

Presupuestos, infraestructuras
(instalaciones y equipamientos)

Cooperación con otros centros de
investigación (REUNI)e

Instituciones públicas (universidad) o
privadas

Foro de interacción científica: sección
científica de la semFYC

levancia clínica, requiere la inclusión de un elevado número de pacientes en un breve período de tiempo y, consiguientemente, la participación de muchos centros. Este enfoque exige, a su vez, la sustitución del protagonismo individual del investigador por el del grupo.

Un ejemplo de cooperación es la que se ha alcanzado en los grandes ensayos clínicos de las series GISSI e ISIS. Estos estudios han permitido reclutar un gran tamaño muestral de pacientes hospitalizados para comparar nuevas estrategias terapéuticas sin interferir la práctica habitual³¹ (se pretendía no ya compatibilizar la investigación con la rutina, sino im-

bricar ambas). De tal suerte que uno de los grandes retos del GISSI fue producir resultados científicos fiables en el marco de la rutina asistencial. La aportación más significativa de esta concepción, en cierta medida revolucionaria, es el hecho de establecer un entramado permanente constituido por el grupo de investigadores, que puede, a partir de este momento, “entrar en juego” cada vez que se decide resolver un problema terapéutico definido y se dispone de un protocolo. Así entendido, el EC tiende a parecerse a una “vigilancia epidemiológica” y puede ser considerado como un programa educativo intensivo y permanente.

Un inconveniente de los EC multicéntricos es la heterogeneidad de los investigadores en lo que se refiere a la adherencia a la metodología del estudio o inclusión de pacientes. Un elemento que resulta trascendental es su “viabilidad”, esto es, la menor interferencia posible con la práctica. Una desviación constante en los ensayos clínicos multicéntricos es la sobreestimación del número de pacientes que podrán ser incluidos³² (existe una gran discrepancia entre el número de médicos que acepta participar en un estudio y el escaso número de ellos que realmente incluye pacientes). Un buen ejemplo lo constituye el estudio de Tognoni y cols.³³ para el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada, en el que de los 806 médicos que aceptaron participar sólo 63 reclutó e hizo el seguimiento de al menos un paciente. Las causas apuntadas por los autores serían: a) Una débil participación de los médicos en el diseño de la investigación. Esto puede corregirse ofreciéndoles la oportunidad de discutir las versiones del estudio y adaptarlas a las exigencias de su práctica. b) El cambio del papel del médico prescriptor (de confidente y consejero a una posición de incertidumbre) al participar en un EC puede originarle una resistencia instintiva a incluir pacientes (p. ej., por ser necesaria la retirada del tratamiento durante un período previo al inicio del estudio)³⁴.

Con frecuencia existe una evidente disparidad entre el rigor exigible para confirmar el diagnóstico, repercusiones sistémicas y gravedad de un proceso antes de iniciar el tratamiento, con lo que se realiza en la práctica. Además, el proceso de reclutamiento puede complicarse al producirse durante el estudio cambios en la categoría diagnóstica a la que inicialmente el paciente fue adscrito.

Otros requisitos a considerar para llevar a cabo con eficacia EC en la AP se recogen en la tabla IV.

TABLA IV.

Aspectos a considerar para el éxito de los ensayos clínicos en atención primaria

Objetivos: claros, bien definidos, relevantes para la práctica clínica

Viabilidad: conseguir la menor interferencia posible con la práctica

Definición de la población:

Heterogénea, representativa

Permite variaciones de un centro a otro

Estimaciones realistas de inclusión

Aleatorización:

Siempre, si éticamente justificada

Centralizada

Recoger variables basales pronósticas: estratificación

Pauta del tratamiento:

Sencilla (mejora cumplimiento y posterior aceptación)

Carácter ciego, mantenerlo si es posible (tercer evaluador)

Reforzar cumplimiento y valorarlo

Parámetros de evaluación:

Objetivo, fácil de medir

Refleje interés directo para el paciente

Coordinación del grupo:

Establecer liderazgo

Reuniones de los investigadores

Discusión de las versiones del estudio

Adaptándolas a las exigencias de su práctica

Tamaño muestral: amplia cooperación de investigadores: red permanente

Seguimiento

Simplificar

Reducir número de formularios, visitas y monitorizaciones

Cuaderno de recogida de datos: información relevante

Disponer de personal entrenado: enfermería

Análisis estadístico: por "intención de tratar"

Aspectos éticos

Comités Éticos de Investigación Clínica: competitivos, eficaces

Hojas de información al paciente y de consentimiento informado: redactadas según nivel cultural y realidad asistencial

Explicar al paciente las opciones de tratamiento una vez finalizado el estudio

Incentivos económicos al médico:

compensación, ofreciéndoles la oportunidad de entrenamiento metodológico; evitar conflicto de intereses

En ocasiones, las necesarias exigencias de rigor metodológico pueden llegar a ser un obstáculo innecesario al desarrollo de la investigación³⁵. Esto es especialmente cierto en estudios con fármacos ya comercializados para la indicación objeto de evaluación. Sería muy conveniente introducir criterios de flexibilidad para favorecer la viabilidad de estos estudios, fundamentalmente en aquellos en los que el promotor sea el propio investigador³⁶.

Financiación

Es un hecho conocido que los recursos económicos que se asignan a investigación en ciencias de la salud en España están alejados de lo que dedican otros países de nuestro entorno³⁷. Sin embargo, la relación entre producción científica y recursos económicos es especialmente favorable en nuestro país debido a que las peculiaridades de nuestra estructura sanitaria posibilitan que se extraiga un gran provecho a los medios rutinarios de diagnóstico y tratamiento. Ello no es óbice para que cualquier estrategia de apoyo a la investigación pase por un aumento significativo de la financiación tanto pública como -mediante los cambios legislativos pertinentes- privada. En este contexto, "los sueños se convierten en realidad dependiendo de las voluntades de todos los involucrados en investigación en salud".

Agradecimientos.

Gran parte de las reflexiones que se vierten en este trabajo han sido inspiradas por entrevistas diversas con profesionales de la medicina primaria, de la Administración, de la industria farmacéutica y de la universidad. A todos ellos mi agradecimiento por su colaboración sincera y desinteresada. Los errores de apreciación o de planteamiento que hayan podido deslizarse son responsabilidad exclusiva del autor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Villa J, Carré Llopis MC, Argimon Pallás JM. Tipos de estudio publicados en la revista Atención Primaria (1984-1990). *Aten Primaria* 1993; 12: 9-14.
2. López-Miras A, Pastor-Sánchez R, Gervas J. Investigación en atención primaria: contenido de los artículos publicados en revistas científicas. *Aten Primaria* 1993; 11: 340-343.
3. Jones R. International family practice research. *Fam Pract* 1990; 7: 75-76.
4. Geyman JP, Berg AO. The journal of family practice 1974-1988. Window to an evolving academic discipline. *J Fam Pract* 1989; 28: 301-304.

5. Ricoy JR, García-Iñiesta E, Martín E, Pozo F. Investigación financiada por el fondo de investigación sanitaria durante 1989. *Med Clín (Barc)* 1990; 95: 739-742.
6. Gómez de la Cámara A, Gabriel R, Pozo F, Marín E, Ricoy JR. Análisis de los proyectos de investigación sobre atención primaria presentados al fondo de investigación sanitaria durante 1991. *Aten Primaria* 1993; 11: 8-15.
7. Rakel RE. Family medicine: the need for research. *JAMA* 1983; 249: 75-76.
8. Serrano Castro MA. Evaluación de fármacos y ensayos clínicos en atención primaria. *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7(Suppl.2): 27.
9. Tognoni G, Bonati M. Second-generation clinical pharmacology. *Lancet* 1986; 2: 1028-1029.
10. Vedia Urgell C. An experience within primary health care. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18 (Suppl.C): 15-16.
11. Anónimo. Research: the role of the general practitioner. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33: 469-471.
12. Levenstein JH. Research in general practice. *South Afr Med J* 1981; 59: 296-298.
13. Falk WA. Research in general practice. *Can Med Assoc J* 1979; 120: 1198-2000.
14. Silagy C. Developing a register of randomised controlled trials in primary care. *Br Med J* 1993; 306: 897-900.
15. Cabello Porras MR, Tognoni G, Lucena González MI, Sánchez de la Cuesta F. Farmacología clínica en atención primaria: un desafío necesario. *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 299-302.
16. Avanzini F, Alli C, Bettelli G, Colombo F, Conforti L, Pirone F, et al. Feasibility of a large prospective study in general practice: an Italian experience. *Br Med J* 1987; 294: 157-160.
17. WHO Working Group on Clinical Pharmacology in Europe. Clinical Pharmacology and primary health care in Europe: a gag to bridge. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 315-318.
18. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chron Dis* 1967; 20: 637-648.
19. Lasagna L. A plea for the "Naturalistic" study of medicines. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 153-154.
20. de Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Universidad de Valladolid ed., 1993; 83-105.
21. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharm Therap* 1997; 61: 275-291.
22. Anónimo. Over-the-counter drugs. *Lancet* 1994; 343: 1374-1375.
23. Betés de Toro M. Reflexiones sobre los ensayos clínicos en España. *Med Clín (Barc)* 1994; 102: 456-457.
24. Jiménez Villa J. Evolución de la investigación en atención primaria. *Aten Primaria* 1993; 11:115-116.
25. Anónimo. Therapeutic trials and society. Making the best use of resources. *Drug Ther Bull* 1986; 24:37-38.
26. de Abajo FJ, Serrano-Castro MA. Problemas prácticos en un ensayo clínico (I). En: *Metodología del Ensayo Clínico*. García-Alonso F, Bakke OM (ed). Monografías Dr. Antonio Esteve nº 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991; 11-20.
27. Lucena MI, Andrade RJ, Blanco E, Sánchez de la Cuesta F. Reflexiones sobre la ley de ensayos clínicos. *Med Clín (Barc)* 1997; 108: 317.
28. Pozo F, Lázaro P, de la Cal MA y Centro Coordinador REUNI. Una estrategia de investigación en el sistema nacional de la salud (III): Red de Unidades de Investigación del Sistema Nacional de la Salud (REUNI). *Med Clín (Barc)* 1996; 107: 500-508.
29. Galende I, Vigil D, Sacristán JA, Soto J. Ensayos clínicos con medicamentos en Atención Primaria. *Medifam* 1994; 4: 295-300.
30. Tognoni G, Franzosi MG, Garattini S, Maggioni A. The case of GISSI in changing the attitudes and practice of italian cardiologists. *Stat Med* 1990; 9: 17-27.
31. Waldron HA, Cookson RF. Avoiding pitfalls of sponsored multicentre research in general practice. *Br Med J* 1993; 307: 1331-1334.
32. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984; 3: 409-420.
33. Tognoni G, Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Corso R, et al. Randomised clinical trials in general practise: lessons from a failure. *Br Med J* 1991; 303: 969-971.
34. Wise P, Drury M. Pharmaceutical trials in general practice: the first 100 protocols. An audit by the clinical research ethics committee of the Royal College of General Practitioners. *Br Med J* 1996; 313: 1245-1248.
35. Espinosa E, Zamora P, Feliu J. Reflexiones sobre la ley de ensayos clínicos. *Med Clín (Barc)* 1996; 106: 24-26.
36. Decoster G, Buyse M. Phase IV clinical trials: purposes, design, and a limited place for good clinical practice. *Drug Inf J* 1995; 29: 79-86.
37. Taylor D. Prescribing in Europe—forces for change. *Br Med J* 1992; 304: 239-242.

DISCUSIÓN

I. GALENDE: Con referencia a los problemas existentes en atención primaria para realizar investigación clínica y que tú muy bien has apuntado, yo añadiría otros dos que son comunes con la investigación en la atención especializada: uno es el de los contratos (formato del contrato, las firmas, el pago, etc.) y otro el de la selección de investigadores. A este respecto, sirva el ejemplo ocurrido en la Comunidad de Madrid donde, con posterioridad a la valoración de la idoneidad del equipo investigador por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), se ha dado el caso de designarse otro investigador principal por parte de un gerente de área. Por otro lado y sobre el dato que has presentado de que en dicha Comunidad se realizan en atención primaria sólo el 4% de los ensayos clínicos, creo que deberíamos ser algo más optimistas, puesto que este porcentaje corresponde al número de ensayos que notifican los promotores. Por ello, habría que considerar la existencia de cierto decalaje de tiempo desde que los ensayos se autorizan hasta que se notifican. Según los datos del CEIC de la Comunidad de Madrid correspondientes a 1995-96, casi un 16% de los ensayos clínicos se realizan en atención primaria, con una participación media de 7,5 centros de salud y 3 áreas sanitarias en cada estudio (existen 11 áreas sanitarias en esta Comunidad). Esto supone que del total de 377 centros sanitarios (centros de salud, ambulatorios, consultorios, centros de salud mental, etc.), un 22% están actualmente participando en algún ensayo clínico, sin incluir lógicamente los estudios observacionales que se pueden estar llevando también a cabo. Por último, quisiera destacar que las propuestas de Maribel Lucena para mejorar la situación en la atención primaria me parecen muy adecuadas, entre las que destacaría el tema de la formación y el establecimiento de redes de investigación. Esta última propuesta constituye uno de mis mayores empeños, aunque no es nada fácil. A pesar de todo, si bien la participación de los centros de salud en nuestra Comunidad es muy amplia, la inclusión de profesionales de atención primaria en todos los CEIC, que sin pretender ser corporativista conviene comentar que no son médicos, no puede decirse que hasta el momento haya servido para facilitar la investigación clínica en el área, sino muchas veces todo lo contrario.

C. BROTONS: Hasta la reforma de la atención primaria de finales de los años setenta, se practicaba una medicina que tanto desde el punto de vista asistencial, como científico o académico podría definirse de “hospitalocéntrica”. Sirva de ejemplo el caso de determinadas enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes o las dislipemias; a pesar de ser mayoritariamente diagnosticadas y tratadas en atención primaria, existían unidades especializadas para su tratamiento en los centros hospitalarios. En la actualidad, cuando la reforma de la atención primaria ya está bastante desarrollada, la investigación sobre estas enfermedades debe llevarse mayoritariamente a cabo en los centros de atención primaria en lugar de en los hospitales. En segundo lugar, se ha comentado la necesidad de un adecuado entrenamiento metodológico por parte de los profesionales de la atención primaria. En mi opinión, y aparte de alguna otra especialidad, las promociones de medicina familiar y comunitaria reciben una importante formación metodológica (salud pública, medicina comunitaria, estadística, epidemiología, etc.). Si bien se trata de médicos que potencialmente pueden realizar ensayos clínicos, tal vez existan otras limitaciones que interfirieran en el correcto desarrollo de la investigación clínica. Ya se ha comentado previamente el caso de la Comunidad de Madrid y los problemas surgidos por el intervencionismo de determinados gerentes de área, por ejemplo. Por último, si hasta ahora eran los CEIC hospitalarios los que tutelaban a los centros de asistencia primaria para la realización de proyectos de investigación, en la actualidad se están creando CEIC de atención primaria, como el caso de la Fundación Jordi Gol en Catalunya. ¿Piensas que la creación de CEIC de hospital y de atención primaria independientes es una alternativa adecuada, o estarías más de acuerdo en crear comités éticos mixtos en los que participaran profesionales de los diferentes ámbitos asistenciales?

M.I. LUCENA: Si bien la formación actual de los médicos de atención primaria es mucho más especializada y puede considerarse que reciben un elevado entrenamiento sobre diversos temas de investigación, la verdad es que realizar una investigación de calidad exige, por diferentes motivos, una verdadera vocación investigadora. Se ha demostrado que, en un centro de salud, que puede estar

constituido por una media de 15 profesionales, como máximo tres de ellos manifiestan interés por involucrarse en proyectos de investigación. A pesar de ello, creo que el número podría considerarse suficiente a la hora de generar un entramado de investigación para poder desarrollar estudios de calidad. Con respecto al tema de los CEIC en atención primaria, de mi conversación con el presidente de la Fundación Jordi Gol deduje que uno de sus objetivos era solucionar los problemas económicos derivados de la participación de los centros de atención primaria en los ensayos clínicos. Quizá desde esta perspectiva podría ser interesante la existencia de este tipo de instituciones, más aún si sirvieran también para solventar otro tipo de problemas que rodean el mundo de la investigación y la asistencia en la atención primaria. Independientemente de lo que has comentado, creo que los médicos de atención primaria deberían estar representados en todas aquellas actividades del ámbito sanitario y hospitalario, como comisiones de farmacia, CEIC, etc. Ello podría facilitar el intercambio de información y aproximaría las actividades y posturas, a veces muy distantes, entre el hospital y la atención primaria.

G. URRÚTIA: Me gustaría añadir que un editorial publicado por el *British Medical Journal*^a se establecía que sólo un 15% de las intervenciones sanitarias diagnóstico-terapéuticas que se emplean habitualmente han sido previamente validadas de forma experimental (aunque más recientemente, unos investigadores de Oxford publicaron un artículo en la revista *The Lancet*^b en el que concluían que este porcentaje era aproximadamente del 80%). Por tanto, nadie puede discutir la legitimidad y conveniencia de realizar estudios experimentales para comparar no sólo pautas de tratamiento novedosas, sino también aquellas que están siendo utilizadas ya como práctica estándar y que no han sido convenientemente validadas. Al respecto y retomando el hilo sobre la problemática de investigar desde la atención primaria, me gustaría exponer el ejemplo de un profesional del *Consorci Hospitalari del Parc Taulí*, de

Sabadell, que frecuentemente participa diseñando y liderando diversos ensayos clínicos en el ámbito de la atención primaria sobre el tratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y que son presentados a evaluación por el CEIC. Estos estudios emplean principios activos en las mismas indicaciones y condiciones de uso que las previamente autorizadas, pero comparan la eficacia de distintas pautas combinadas, tanto en cuanto a la duración como al número de fármacos asociados. Algunos de los principales problemas que se plantean ante este tipo de ensayos clínicos son el de la cuestionable necesidad de disponer de una póliza de seguros (aunque exigida por algunos CEIC) para la que no se dispone de recursos, así como las dificultades para llevar a cabo adecuadamente el proceso de consentimiento informado, dado que la enorme presión asistencial limita su correcta obtención reduciéndolo a un mero trámite.

M. I. LUCENA: Creo que además de estos problemas, en atención primaria surge también el de la disponibilidad de la medicación. Para ensayos clínicos con fármacos ya comercializados empleados en sus indicaciones y en los cuales no existe un laboratorio promotor, considero que debería ser el sistema sanitario correspondiente el que respondiera de la póliza de seguros, siendo el investigador quien actúa de promotor y el que se responsabiliza de proveer la medicación. Me gustaría matizar con respecto al elevado porcentaje de procedimientos no validados en la asistencia médica, que los veredictos ciertamente pesimistas que dibujan un escenario de práctica clínica desolador, señalando que sólo el 10-20% de los tratamientos formulados están basados en una evidencia científica, han sido tomados con escepticismo y criticados en su metodología. Estudios recientes aportan unas cifras más en concordancia con lo que la experiencia clínica sugería. En ellas, el 82% de los tratamientos se basaba en una evidencia científicamente documentada mediante estudios clínicos, aunque estos datos deberían ser refrendados en los diferentes niveles asistenciales.

C. AGUIRRE: A Maribel Lucena me gustaría preguntarle cómo se resuelve el problema de la custodia de los medicamentos en la atención primaria. Sobre el comentario de Carlos Brotons de que hasta la reforma de la asistencia primaria la medicina era "hospitalocéntrica", yo añadiría que desde mi experiencia creo

^aSmith R. Where is the wisdom ... ? The poverty of medical evidence. *Br Med J* 1991; 303: 798-799.

^bEllis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346:407-410.

que todavía lo sigue siendo, puesto que con el descenso de la ocupación hospitalaria, los médicos de hospital intentan captar pacientes a través de los centros especializados hospitalarios.

M. I. LUCENA: En mi opinión, el mismo servicio de farmacia de los centros de salud podría hacerse cargo del almacenamiento, custodia y dispensación de la medicación de los ensayos clínicos.

I. GALENDE: Cuando Carlos Brotons ha mencionado los problemas de la Comunidad de Madrid referidos a los gerentes de área, quisiera recordar que es común para todos los ensayos clínicos, porque la conformidad por parte de dicho gerente de área en los estudios en atención primaria equivale a la firma del director del centro en los estudios hospitalarios. Este documento, junto al compromiso del investigador y la aprobación del CEIC es exigido por

el Ministerio de Sanidad para todos los ensayos clínicos, sean hospitalarios o extrahospitalarios, por lo que no se trata exclusivamente de un problema de la Comunidad de Madrid. En cuanto a los estudios con fármacos comercializados y para las indicaciones aprobadas en su registro, convendría recordar que según la normativa vigente no se requiere póliza de seguros. El Real Decreto especifica la obligatoriedad del seguro para estudios con productos en fase de investigación clínica, para los de nueva indicación terapéutica y para los realizados con voluntarios sanos o ensayos sin interés terapéutico. Y, por último, en referencia con la medicación, en nuestra comunidad se han acreditado servicios de farmacia para cada área sanitaria, los cuales a través de los farmacéuticos responsables, se encargan de la recepción y la dispensación de las muestras de los ensayos clínicos.