
La buena práctica clínica y la caja de Pandora (y III). La fiabilidad de los datos

Carles Vallvé

Servei de Farmacologia Clínica. Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona.
Ciutat Sanitària i Universitària Vall d'Hebron. Barcelona.

La revisión del protocolo por un comité ético y la obtención del consentimiento informado son los procedimientos previstos en la Unión Europea¹ para proteger los derechos de los pacientes incluidos en un ensayo clínico. Para proteger a la población a la que posteriormente se aplicarán los resultados del ensayo, será necesario considerar la validez científica del protocolo y se deberán tomar medidas que conduzcan a demostrar la fiabilidad de los datos que se obtengan en el mismo. Estas medidas consisten en la adopción de procedimientos de "garantía de la calidad" por parte del promotor del ensayo y en la realización de inspecciones por parte de las autoridades sanitarias.

El ensayo clínico, como la misma práctica de la medicina, es un proceso dinámico. En el ámbito de la medicina, el "control de la calidad" sólo es posible en el laboratorio clínico: se obtiene una alícuota de una muestra biológica y la prueba se puede repetir en otro laboratorio si las condiciones de conservación han sido adecuadas. Pero no es posible repetir la exposición a un medicamento para comprobar que ha determinado mejoría de la enfermedad. Tampoco es posible repetir el proceso diagnóstico una vez ha curado la enfermedad. Para comprobar la validez de los datos que constan en un cuaderno de recogida de datos, es necesario recurrir a medidas indirectas: por ejemplo, cotejarlos con los que constan en la historia clínica del paciente, lo que presupone admitir que en ésta se reproduce exactamente la realidad clínica. Por este motivo no se habla de "control de la calidad", sino de "garantía de la calidad".

La garantía de la calidad implica, por parte del promotor, la disponibilidad de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) y la realización de auditorías. Es evidente que el responsable de la aplicación de los procedimientos de garantía de

calidad no puede estar directamente implicado en la realización del ensayo.

¿Por qué es necesaria la garantía de la calidad? Simplemente, para descartar la posibilidad de errores y para descartar la posibilidad de fraude.

Errores y fraudes en los ensayos clínicos

Es tan difícil evitar errores metodológicos en el ensayo clínico como errores diagnósticos en la práctica médica. Los errores metodológicos no pueden subsanarse mediante la aplicación de procedimientos de garantía de la calidad. Pero estos procedimientos pueden descubrir los llamados "errores humanos".

Si se introducen por duplicado los datos de un cuaderno de registro en una base de datos informatizada, y la introducción es efectuada por dos personas diferentes, es muy difícil que se produzcan los mismos errores, de forma que al confrontar ambas bases de datos se podrá comprobar que las divergencias se deben a errores de lectura o de transcripción cometidos por los responsables de la introducción de los datos. Lo sorprendente es que si se toma una muestra de datos al azar del documento depurado y se coteja con el documento original, no es imposible que se descubran nuevos errores, cometidos bien en la lectura, bien en el registro de los mismos. Este procedimiento permite mantener el porcentaje de errores a un nivel muy bajo, es decir, que, con una probabilidad elevada, no influirán cuantitativamente en los resultados del ensayo.

Como ha indicado Dal-Ré, aunque en España no se han hecho públicos casos de fraude en ensayos clínicos, es lógico pensar que ocurren². De hecho, en EE.UU., Australia y el Reino Unido, en los últimos 15 años se han descrito multitud de casos de fraude en ensayos clínicos³. Esta discrepancia se debe probablemente a que en España, como en otros países, no existen procedimientos que determinen la conducta del pro-

motor del ensayo en caso de fraude o de sospecha de fraude. Los procedimientos de garantía de la calidad pueden permitir descubrir precozmente la existencia de fraude y, en caso dado, adoptar las medidas correctoras necesarias. Una actitud *estricta* en la monitorización de ensayos clínicos es quizás el mejor medio para evitar el fraude o, en ocasiones, para corregir errores: al revisar los cuadernos de registro de casos de un ensayo controlado se comprobó que según edad, sexo e iniciales, 2 casos debían de corresponder a un mismo paciente; dado que los restantes datos eran prácticamente idénticos (con la excepción de las fechas de registro), surgió la sospecha de que el paciente había sido incluido de manera fraudulenta en el ensayo; en una entrevista con el investigador se comprobó que se trataba de una paciente que 5 días después de haber sido incluida en el ensayo, desarrolló lesiones dermatológicas de características idénticas a las que motivaron su inclusión en el ensayo. Esta situación no estaba prevista en el protocolo, por lo que el investigador consideró que se trataba de un nuevo proceso patológico y que era adecuado incluir a la paciente de nuevo en el ensayo. Si se hubiera tratado realmente de un caso de fraude, hubiera sido necesario, bien: *a*) interrumpir el ensayo, excluir al investigador clínico del desarrollo del producto y comunicar esta decisión al correspondiente comité ético, lo que puede resultar contrario (al menos aparentemente) a los intereses del promotor, o bien *b*) excluir al paciente, comprobar la validez de los datos de todos los casos restantes y monitorizar de forma estricta el ulterior desarrollo del ensayo.

Como es lógico, en estos casos no es posible ofrecer normas rígidas de conducta.

Los procedimientos normalizados de trabajo

Se ha mencionado que los PNT tienen en investigación clínica el mismo valor que el Código de Circulación en la carretera. Si no existe una normativa previa, no es posible decidir imparcialmente si se ha cometido o no una infracción.

El Real Decreto 561/1993 exige que el promotor disponga por lo menos de los siguientes PNT⁴:

a) Identificación y calificación del investigador principal y sus colaboradores; *b*) archivo de la documentación esencial del ensayo clínico; *c*) monitorización, incluyendo verificación de los datos originales; *d*) suministro de la medicación en estudio; *e*) notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados, y *f*) comprobación de que el sujeto ha otorgado su consentimiento informado para participar en el ensayo.

Posiblemente la adecuada realización de un ensayo clínico exige también disponer de normas adicionales, como la destinada a uniformizar el contenido y la estructura de los informes de ensayo clínico⁵, que actualmente se está elaborando en el contexto de la *International Conference on Harmonization*, cuyo objetivo es estandarizar las exigencias de las autoridades sanitarias europeas, japonesas y estadounidenses en materia de registro farmacéutico.

Pero resulta sorprendente el gran número de PNT que han sido elaborados por las unidades de garantía de calidad de los grandes promotores de ensayos clínicos: no es excepcional que un laboratorio disponga de más de 40 PNT, en los que se detallan en forma telegráfica hasta las más simples operaciones que deben realizarse en el curso de un ensayo clínico como, por ejemplo, la forma de ordenar la impresión de un determinado número de cuadernos de recogida de datos ("revisar una prueba de imprenta antes de ordenar la impresión de todos los ejemplares requeridos"). Existen pocas dudas de que los PNT son un excelente instrumento para uniformizar actividades dentro de un Departamento de Investigación y Desarrollo, pero no es extraño que determinadas disposiciones tengan poco que ver con la calidad del ensayo clínico.

El *recuento de pastillas* es un buen ejemplo de la afirmación anterior. En 3 estudios publicados en 1989 se demostró la escasa o nula utilidad de esta medida. Pullar et al⁶, utilizando pequeñas cantidades de fenobarbital añadido a la formulación galénica, comprobaron que el recuento de muestras exagera ampliamente el grado de cumplimiento. Rudd et al⁷ analizaron la variancia del recuento de muestras, concluyendo que evidenciaba la existencia de fraude por parte del paciente. Cramer et al⁸ lo compararon con las concentraciones plasmáticas del fármaco y la supervisión continua de la dosificación, y dedujeron que el recuento no demuestra si el paciente toma una dosis mayor, menor o igual a la prescrita. No obstante, en la actualidad, esta es una actividad que se encuentra prevista en casi todos los protocolos de ensayo clínico.

La *documentación del investigador (Investigator's Study File)* debe estar a disposición de las autoridades sanitarias para que, en caso de inspección, éstas puedan cerciorarse de que conoce el protocolo del ensayo y las recomendaciones que se deben seguir para desarrollarlo correctamente. Resulta sorprendente que un PNT disponga que el monitor del ensayo o el adjunto de investigación clínica (CRA) deba cerciorarse de que el investigador archiva correctamente las co-

pías de los escritos que *él mismo* ha dirigido al promotor del ensayo. En realidad, es norma habitual que el promotor prepare en un archivero adecuado la documentación que el investigador debe tener disponible en caso de inspección, lo que podría ser juzgado como un intento de desinformar a las autoridades sanitarias.

Lo tratado en las visitas de monitorización debe quedar reflejado en un informe del monitor o del adjunto de investigación clínica (CRA): estos informes tienen el valor de mantener al promotor del ensayo al tanto del desarrollo del mismo, permiten comprobar si se presta al ensayo toda la atención requerida y si se cumplen las diferentes decisiones que ha sido preciso adoptar en su desarrollo. La tendencia de que en el centro donde se realiza el ensayo se disponga también de un *cuaderno de monitorización (monitoring log)*, en el que quede constancia de la fecha de las visitas de monitorización, junto con las firmas del monitor o del CRA y del investigador clínico, parece un procedimiento burocrático que sólo evidencia la falta de confianza del promotor en sus colaboradores, y que difícilmente puede contribuir a incrementar la calidad de un ensayo.

Auditorías e inspecciones

Varios promotores de ensayos clínicos disponen en España de unidades de garantía de calidad que realizan auditorías de ensayos clínicos; se ha calculado que el coste de la implantación de las normas de buena práctica clínica supone un incremento del 8 % en el presupuesto de I + D⁹. Otros promotores efectúan auditorías en el marco de programas internacionales de garantía de la calidad¹⁰. Como es lógico, la eficiencia de estas medidas depende del respaldo que reciban por parte de las autoridades sanitarias. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios inició en 1992 un programa de inspecciones de ensayos clínicos que, lamentablemente, no pasó de su fase piloto: sólo se efectuaron varias inspecciones de ensayos de bioequivalencia y una inspección a un investigador clínico por sospecha de fraude¹¹.

La falta de una vigilancia adecuada puede resultar en que, en las carreteras de la investigación clínica, pronto veamos a promotores e investigadores clínicos que no muestran el debido respeto a las señales de tráfico. No sería extraño que en estas circunstancias, alguien, parodiando a la *General Accounting Office* de 1976, llegara a afirmar que “el control estatal del ensayo con nuevos medicamentos no protege adecuadamente a los sujetos humanos incluidos en los mismos ni al público en general”¹².

La calidad científica de un ensayo clínico

Que un ensayo se realice de acuerdo con las normas de buena práctica clínica, así como que el promotor disponga de procedimientos normalizados de trabajo, no proporciona ninguna información acerca de la calidad científica del protocolo del ensayo clínico. Tampoco ayuda al comité ético a evaluar la eficiencia científica del protocolo, es decir, a evaluar “la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible del sujeto”, según definición del Real Decreto.

Para evaluar la calidad de un ensayo clínico se han propuesto diferentes métodos: *a)* un esquema de revisión de protocolos¹³; *b)* una lista de palabras clave¹⁴; *c)* una lista de preguntas¹⁵, y *d)* dos procedimientos ponderados de evaluación^{16,17}.

Es importante tener en cuenta que la *Food and Drug Administration* acepta que un ensayo clínico aporta “evidencia sustancial” acerca de la eficacia de un producto sólo cuando es posible calificarlo como “adecuado y bien controlado”¹⁸, es decir, cuando: *a)* los objetivos están claramente expuestos; *b)* el diseño experimental permite una comparación válida con el grupo de control; *c)* el procedimiento de selección de pacientes demuestra adecuadamente que los sujetos padecen la enfermedad que se estudia; *d)* el método de asignación de los pacientes a los tratamientos asegura la formación de grupos comparables; *e)* se adoptan las medidas necesarias para reducir al máximo los sesgos de los sujetos y de los observadores y en la valoración de resultados; *f)* la respuesta de los pacientes se registra mediante métodos adecuados y bien definidos, y *g)* los resultados del ensayo se analizan de forma adecuada.

En todo caso, estas exigencias (y también los procedimientos normalizados de trabajo, que aseguran que se han cumplido en forma adecuada) se basan en la teoría de que el conocimiento científico se obtiene a partir de la observación, que permite extraer enunciados singulares. Cuando los enunciados singulares se repiten suficientes veces, se infieren enunciados universales; es la *teoría inductivista* del conocimiento científico¹⁹. Si se acepta, como propone Feyerabend, que todo método implica una simplificación indebida, si aceptáramos que no existen reglas para definir *a priori* el conocimiento científico y que la idea de un método fijo se apoya en una concepción ingenua del hombre y de su entorno social, deberíamos preguntarnos si el método del ensayo clínico no es interpretado y utilizado como un dogma y que, si se sigue, es sólo por razones de comodidad²⁰.

Pero, sin ir tan lejos como Feyerabend, tal vez sería necesario preguntarse, por los motivos expuestos, si algunos aspectos de la garantía de la calidad en el ensayo clínico, tal como se practica actualmente, no constituyen más un impedimento que un estímulo real para el progreso del desarrollo farmacológico.

Agradecimiento

El autor agradece al Prof. J.R. Laporte la cuidadosa revisión y los valiosos comentarios aportados a los 3 artículos de "La buena práctica clínica y la caja de Pandora".

BIBLIOGRAFÍA

1. CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 361-372.
2. Dal-Ré R. Comités Éticos de Investigación Clínica: algo más que el cambio de nombre. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 580-582.
3. Lock S. Research misconduct: a résumé of recent events. En: Lock S, Wells F, editores. *Fraud and misconduct in medical research*. Londres: BMJ Publishing, 1993; 5-24.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Madrid: BOE 1993; 114: 14.346-14.364.
5. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note of guidance on structure and content of clinical study reports. Draft 13. 28 de marzo, 1995.
6. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 163-168.
7. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Titus C, Mitchell WD, Marshall G. The natural story of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 169-176.
8. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Oulette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3.273-3.277.
9. Vilumara A. Coste económico en el seguimiento de las BLP y PBC. En: *Calidad de vida y farmacoeconomía*. Barcelona: Esame, 1996: 40-44.
10. Dal-Ré R, García-Losa M. Auditorías en la investigación clínica con fármacos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 311-313.
11. Avendaño C. Inspecciones de ensayos clínicos. I Congreso Nacional de Medicina Farmacéutica. Madrid: AMIFE, 1993.
12. General Accounting Office. Report to Congress. Federal control of new drug testing is not adequately protecting human test subjects and the public. 15 de julio de 1976.
13. Perrier CV, Assai JP, Donath A, Roux JL. Directives pour la rédaction d'un protocole de recherche. *Méd Hyg* 1975; 33: 461-462.
14. Clinical Trials Unit. Department of Pharmacology and Therapeutics. London Hospital Medical College. Aide-mémoire for preparing clinical trial protocols. *Br Med J* 1977; 1: 1.323-1.324.
15. Spriet A, Simon P. *Methodology of clinical drug trials*. Basilea: Karger, 1985.
16. Vallvé C. Buena Práctica Clínica. Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. Madrid: Farmaindustria, 1990.
17. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
18. Food and Drug Administration. Draft guideline for the format and content of the clinical data section of an application. (Docket no 85D-0467). Enero de 1986.
19. Chalmers AF. ¿Qué es esa cosa llamada ciencia? Madrid: Siglo XXI, 1989.
20. Feyerabend PK. *Adiós a la razón*. Madrid: Tecnos, 1987.