

---

# Comités éticos de investigación clínica: nuevas funciones para un nuevo escenario

---

María Isabel Lucena, Gianni Tognoni<sup>a</sup> y Felipe Sánchez de la Cuesta

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

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacología Clínica. Instituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Milán. Italia.

Pocos encontrarían injustificado afirmar que la investigación es esencial en cualquier estrategia para mejorar la salud, configurándose además como un elemento clave para el desarrollo de cualquier especialidad médica y como parámetro de la calidad de la asistencia sanitaria que se ofrece. El médico debe sentir la investigación como el fermento necesario para el desarrollo profesional<sup>1</sup>. Parcialmente superada, pues, en los últimos años una fase de debate teórico en nuestro país para situar la investigación clínica en un contexto y una proporción determinados y con una asignación creciente de recursos económicos públicos y privados, el debate se ha trasladado a cuestiones de ordenamiento orientadas a asegurar, de una parte, el escrupuloso respeto a las normas de buena práctica clínica (BPC) y, de otra, a la auténtica promoción de la investigación de la calidad.

La metodología experimental es el estándar obligado para producir conocimiento y dotar a cualquier propuesta de solidez científica. La amplia aceptación de este principio está suponiendo un considerable incremento en la presentación de proyectos de investigación en los hospitales, fundamentalmente de ensayos clínicos (EC)<sup>2</sup>, mayoritariamente promovidos por la industria farmacéutica<sup>3</sup>, con el objetivo habitualmente de confirmar la eficacia de un medicamento o técnica en una indicación concreta. En otras ocasiones, los proyectos de investigación están respaldados por un grupo de trabajo con un determinado nivel de autoridad en la materia o por sociedades científicas.

No existe mejor método para determinar la eficacia y la seguridad de un nuevo fármaco y que proporcione mayor validez interna que el EC controlado y aleatorio, siendo considerado el estándar obligado. No obstante, requiere un minucio-

so diseño y planificación para que sea científicamente válido y clínicamente relevante, y adolece de ciertas limitaciones, fundamentalmente en lo que respecta a la generalización de los resultados que puedan impedir su extrapolación a un paciente concreto<sup>4</sup>. En otras circunstancias no es posible su realización, por lo que tendríamos que plantear otro tipo de estudios observacionales analíticos (cohortes y casos y controles), o bien desarrollar<sup>5</sup> la lógica y la práctica del ensayo  $n = 1$ . Estos diversos enfoques son, en definitiva, un instrumento para el progreso en la investigación y la evaluación de fármacos o acciones terapéuticas.

Con la normativa existente en la actualidad, es francamente difícil que un investigador pueda constituirse como promotor de un EC debido a las exigencias de disponibilidad de tiempo y económicas requeridas para su realización<sup>6</sup>. De este modo, la iniciativa de la investigación en medicina corre un cierto riesgo de transferirse desde los médicos a la industria privada. En este último escenario, no es infrecuente la confusión de los clínicos y la pérdida de perspectiva respecto a la originalidad, oportunidad, ortodoxia metodológica y relevancia científica de estudios en los que finalmente participa.

Por otra parte, el EC ha de seguir las normas establecidas por las autoridades sanitarias y la comunidad científica. El marco legal<sup>7</sup> para la realización de EC lo constituye la Ley 25/1990 del Medicamento, de 20 de diciembre (considerada de tercera generación, ya que tiene como objetivo contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad), y el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de EC con medicamentos y determina las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la realización de los mismos.

En consecuencia, el desarrollo de un fármaco ha adquirido una mayor complejidad legal y ne-

cesita un enfoque multidisciplinario, siendo necesario involucrar a técnicos y científicos de la industria farmacéutica, y haciendo deseable la colaboración entre la investigación académica y la industrial<sup>8,9</sup>, el concurso de los médicos clínicos y los hospitales o de la asistencia primaria<sup>4</sup> donde están los enfermos y, finalmente, de los comités éticos de investigación clínica (CEIC).

### **Papel dominante de la industria farmacéutica**

El aspecto más interesante de la investigación farmacológica es innovar, descubrir y desarrollar fármacos que ofrezcan nuevos mecanismos de acción o beneficios esperados muy significativos, aportando un enfoque original/novedoso en el tratamiento de una enfermedad. No obstante, el interés de la industria farmacéutica es el registro del producto para su utilización en el hombre, y los servicios de salud que son beneficiarios de esta actividad merecen ser también partícipes del proceso del desarrollo clínico de los fármacos.

Por lo general, no se producen nuevos fármacos en los departamentos académicos. Así, puede afirmarse sin complejos que la moderna farmacopea es resultado predominantemente de la actividad de la industria farmacéutica<sup>10</sup>. En este sentido, los datos son abrumadores. El 92 % de las casi 200 nuevas entidades químicas aprobadas por la agencia de regulación de EE.UU. en la década de los ochenta proceden de la industria farmacéutica. Esta circunstancia puede explicar el exiguo número de EC controlados presentados al Fondo de Investigaciones Sanitarias en los últimos años, que constituían sólo un 5 % del total de estudios sometidos a consideración para su aprobación y posterior financiación<sup>11</sup>. De los diseños clínicos revisados en dicho estudio destaca el incremento de los diseños de cohorte (34 %), siendo todavía escaso el número de diseños del tipo casos y controles. No obstante, el escenario ha mejorado, ya que en España durante el período de 1975-1984 en un total de 485 artículos publicados<sup>12</sup> predominaban los trabajos puramente descriptivos (80 %), y no se encontraba ningún caso de diseños del tipo cohortes ni de casos y controles, en tanto que en las revistas extranjeras y durante este mismo período un 7,4 % de los estudios eran del tipo casos y controles, un 9 % de cohortes y un 15 % EC controlados, siendo el resto fundamentalmente descriptivos<sup>11</sup>.

Es tiempo de aceptar la investigación clínica y farmacológica como una parte integral de los servicios de salud (no como una opción extra, sino central) integrada en la naturaleza misma del ser-

vicio<sup>13</sup>, para desarrollar y promocionar estrategias dirigidas a resolver problemas clínicos, asegurar que los medicamentos eficaces sean rápidamente introducidos en el armamentarium terapéutico, sin descuidar cómo se utilizan, y producir un mapa de mejor práctica clínica y efectividad de nuevos tratamientos.

Frente a ello, se constata que mucha de la investigación clínica realizada es de escasa/pobre calidad<sup>14,15</sup>, lo que representa a su vez un problema de enorme dimensión ética por el despilfarro de recursos financieros, humanos cualificados y de innecesaria exposición de los pacientes a la presentación de reacciones adversas, inevitable en este tipo de investigaciones.

El rol predominante de la industria farmacéutica en la investigación farmacológica produce, además, un efecto adicional negativo sobre la investigación independiente al desmotivar su financiación pública. En consecuencia, los servicios asistenciales quedan a merced de la investigación promovida por la industria farmacéutica, que les garantiza una fuente de ingresos y de la que no pueden excluirse. Pero no puede esperarse que ciertos ensayos, como aquellos que comparan terapéuticas alternativas o determinan los fármacos más eficaces y coste-eficientes, sean planteados por la industria farmacéutica. De tal suerte, que necesitamos no perder la perspectiva en una investigación de mayor calidad y enfocada en los aspectos relevantes<sup>16</sup>.

### **Novedad frente a equivalencia**

Un análisis de los 214 nuevos fármacos introducidos en el mercado mundial<sup>17</sup> durante el período 1990-1994 pone de manifiesto una enorme heterogeneidad en el proceso de registro por las diferentes agencias reguladoras de los países más representativos del 60 % de las ventas farmacéuticas globales: EE.UU., Reino Unido, Alemania y Japón, que además disponen de industrias farmacéuticas muy desarrolladas y competitivas.

Esta heterogeneidad es tanto más sorprendente por cuanto se manifiesta en la selección de los productos considerados prioritarios, innovadores (un determinado fármaco, cuyo valor terapéutico se ha demostrado, ofrece al menos una modesta ventaja para el paciente, comparándolo con tratamientos existentes, y/o representa un tratamiento nuevo en un proceso del que no se dispone de alternativa terapéutica) en el momento de lanzamiento en los diferentes países.

La relación entre fármacos innovadores respecto al total registrado es escasa (31 %), pero la calificación de aquello que es innovador es toda-

TABLA I  
CONTRIBUCIÓN DE LOS COMITÉS ÉTICOS A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

<i>Logros</i>	<i>Limitaciones</i>
Establecer una cultura de revisión externa entre los investigadores	Indolencia y permisividad en el proceso de toma de decisiones
Mejorar la calidad metodológica de los EC presentados	Observatorio "pasivo" de la investigación que se realiza
Esfuerzo de adhesión a las normas de BPC	Relegados al papel de "filtro" que autoriza el EC y después se involucra poco
Mejora de la infraestructura científica	
Apertura de la investigación a la sociedad	
Aflorar la "investigación encubierta"	Riesgo de excesiva comercialización de la propia ciencia
Introducción de criterios de transparencia económica	

BPC: buenas prácticas clínicas; EC: ensayo clínico.

vía motivo de controversia. Ejemplos recientes de discrepancia entre la agencia reguladora y la comunidad científica son fármacos recientemente registrados como el interferón  $\beta$ -1b, la tacrina, el docetaxel y el topotecán<sup>18,19</sup>.

En determinadas categorías terapéuticas es más frecuente la repetición; en un estudio realizado en Inglaterra<sup>20</sup>, donde se analizan las propuestas de autorización de inclusión de nuevos medicamentos en el mercado farmacéutico durante el período 1987-1989, se constata que, de las 118 nuevas propuestas de registro, el 60 % (52 de 86) de los productos semiinnovadores se incluían en una de las siguientes categorías: cardiovascular, sistema nervioso central y antiinfecciosos, mientras que correspondían a estos grupos sólo el 41 % (13 de 32) de los productos realmente innovadores, lo que adicionalmente indica una diversificación de los programas de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica.

España no es ajena a esta problemática, como demuestra una revisión reciente de los fármacos autorizados en nuestro territorio<sup>21</sup> durante 1992-1996, donde se constata cómo, en general, los nuevos fármacos introducidos no aportan ventajas terapéuticas importantes (58,4 %), siendo los nuevos fármacos que presentan una contribución excepcional (4 %) o una mejoría terapéutica importante (14 %) destinados para indicaciones poco frecuentes y generalmente de uso hospitalario.

### Comités éticos de investigación clínica

Tal y como se establece en el citado Real Decreto, todos los EC, para poder ser realizados en España, deberán contar con el informe previo del correspondiente CEIC.

La implantación de los CEIC en España, cuyas funciones primordiales son garantizar la validez científica del estudio y el respeto a postulados éticos, salvaguardando los derechos y el bienestar de los sujetos participantes<sup>22</sup>, ha contribuido a (tabla I):

– Establecer una cultura de revisiones externas entre los investigadores. Son comités de revisión que tienen la facultad de aprobar o rechazar un proyecto de investigación. Presupone una toma de decisiones colectiva en el seno de un proceso interdisciplinario abierto, dentro del marco legal y teniendo en cuenta las características locales para llegar a la decisión más acertada y justa. Cabe apuntar, no obstante, una cierta indolencia, permisividad de los CEIC que reflejan tanto factores individuales como elementos locales<sup>23</sup>.

– Mejorar notablemente la calidad metodológica de los protocolos de ensayos clínicos presentados en respuesta a la madurez y experiencia en investigación compartida por administración, comités e investigadores. No obstante, queda aún espacio para el perfeccionamiento<sup>24</sup>. Durante la última década, muchos aspectos éticos de la investigación clínica han mejorado manifiestamente<sup>6,25</sup>, en un esfuerzo de adhesión a las normas de BPC, como son la calidad de la hoja de información al paciente –una forma de abrir la investigación a la sociedad–, el archivo sistemático de la documentación, la información a los pacientes de la existencia de compensación prevista para cubrir los posibles daños y perjuicios que pudieran derivarse de su participación en el ensayo o la comunicación a los CEIC del contrato económico establecido entre investigadores, promotor y centro hospitalario. Además, entre los médicos clínicos ha crecido enormemente el interés por los aspectos metodológicos y técnicos de la in-

vestigación. La creciente participación en ensayos multicéntricos internacionales es reflejo de la mejora de la infraestructura científica de muchos grupos de investigación españoles.

– Un mejor conocimiento de la llamada “investigación encubierta” que se lleva a cabo en los hospitales y la introducción de criterios de transparencia económica. Las relaciones entre investigación científica y sector industrial son estrechas, existiendo una necesaria transferencia de tecnología entre el nivel académico y el productivo que puede conllevar el riesgo de “excesiva comercialización de la propia ciencia”<sup>26</sup>. Los CEIC, al tener la responsabilidad de conocer las relaciones económicas derivadas de la realización de los ensayos clínicos, se han convertido en un primer foro de cultura y sensibilización de los investigadores sobre esta problemática.

El ordenamiento del proceso de evaluación y registro de medicamentos en un único ámbito europeo va a forzar a los CEIC a actuar al tiempo con gran eficacia, pero de forma competitiva<sup>27</sup>. Un ejemplo de los nuevos desafíos que tienen que acometer es la revisión de un protocolo de un estudio multicéntrico por los diferentes CEIC de los hospitales participantes, que lejos de incrementar su calidad supone más bien un entolecimiento en el proceso de aprobación si se realiza alguna modificación, cuando no el propio carácter multicéntrico del estudio “presiona” indirectamente al CEIC obligándole a realizar una valoración rápida del mismo para no “quedarse atrás” respecto a otros centros hospitalarios en los que pudiera estar en curso.

Paradójicamente, el incremento de la responsabilidad y autonomía de los CEIC, que supone aspectos tan importantes como la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes y requiere un seguimiento del EC desde su inicio hasta la recepción del informe final, para asegurar que la investigación se realiza según los protocolos aprobados, no ha tenido reflejo en la práctica, permaneciendo a menudo como observatorios pasivos de la investigación que se realiza en el centro y relegados al papel de “filtro” que autoriza, pero que a partir de este momento se involucra muy poco en la realización del mismo.

### *Distancia entre principios y hechos*

Aunque los objetivos primordiales de la investigación médica han sido intentar comprender los mecanismos de la enfermedad y producir nuevos tratamientos, el análisis riguroso de la efectividad de los nuevos tratamientos ha sido relegado a un

lugar secundario. En consecuencia, muchos tratamientos nuevos han tardado años en alcanzar la práctica clínica, otros ineficaces se han utilizado ampliamente y la medicina se ha basado más en la opinión que en la evidencia científica<sup>13</sup>.

Es una realidad patente que provoca legítima preocupación el elevado número de fármacos comercializados, su excesivo consumo y la gran distancia existente en muchas ocasiones entre los EC controlados y el uso clínico en la práctica diaria<sup>28</sup>. Es, además, fácilmente constatable la tendencia relativamente creciente a colocar productos en el mercado farmacéutico que no han sido suficientemente evaluados, bien porque se han utilizado diseños simples con objetivos discutibles o poco ambiciosos o porque no se han seleccionado correctamente las variables sobre eficacia y, aunque han sido correctamente planificados o ejecutados, no ofrecen las respuestas necesarias<sup>29,30</sup>.

En otras ocasiones, un tamaño muestral inadecuado o una duración limitada del estudio<sup>31</sup> impiden contestar dichas preguntas. Un EC así diseñado carecería, además, de validez ética, ya que situaría a los pacientes participantes en una posición de riesgo injustificado y la extrapolación de sus resultados perjudicaría a poblaciones susceptibles, al prescribírselos tratamientos ineficaces o peligrosos<sup>32</sup>.

Se aprecia, en otras áreas, una discrepancia significativa entre una evidencia experimental altamente prometedora y los hallazgos clínicos contradictorios que son, a pesar de todo, ampliamente aceptados sin haber sido adecuadamente evaluados<sup>33</sup>.

Otro aspecto importante lo constituyen los problemas de extrapolación, de validez externa o capacidad de generalización de los resultados de un EC que se ha llevado a cabo en condiciones de estricto control clínico, sobre poblaciones muy homogéneas<sup>4</sup>. El poder garantizar la representabilidad de los EC es uno de los mayores retos culturales y metodológicos de la farmacología y requiere diseños orientados a examinar no la eficacia, sino la efectividad (rendimiento en condiciones habituales de utilización) de los fármacos. Estos EC ofrecen la ventaja de que escogiendo a la población como objeto directo de la investigación clínica se evalúa el medicamento en las condiciones habituales en las que es prescrito para determinar su impacto epidemiológico en lo que podría ser el “curso natural” de la enfermedad. La idea central es incluir muestras más heterogéneas, pero representativas, de pacientes (lo que exige un número muy elevado) para poder poner de manifiesto efectos benefi-

ciosos, aunque “moderados”, de los tratamientos sobre parámetros de gran relevancia clínica. Al ser dotados los EC de un armazón epidemiológico, tienden a parecerse a una “vigilancia epidemiológica”, a la vez que pueden ser contemplados como un programa educativo permanente. Las fronteras entre investigación clínica y epidemiología se hacen de esta forma menos evidentes<sup>34</sup>.

Otro motivo de preocupación es la constatación de que el flujo de productos “nuevos” de menor calado innovativo<sup>21</sup> no ha disminuido a pesar de las estrategias destinadas a conseguir unos mayores estándares de exigencia en la prescripción médica. Todo ello no hace más que subrayar el hecho desafortunado de que el desarrollo de la investigación clínica está más atento a las exigencias del fármaco y su registro que a la resolución de problemas clinicoepidemiológicos no resueltos.

En todo caso, y en ausencia de evidencia científica, la introducción de una tecnología médica en la práctica clínica es éticamente más aceptable si se realiza en el contexto de un EC controlado y aleatorio que si se prescribe de forma rutinaria a partir de un presumible conocimiento aún no constatado de sus efectos clínicos<sup>28</sup>.

### *Vigilancia de los métodos que producen la evidencia*

El desarrollo de un EC con las exigencias metodológicas actuales requiere la participación de profesionales con vocación investigadora. Su complejidad y carácter interdisciplinario obliga a ensamblar a un grupo heterogéneo y especializado de investigadores, coordinándolos adecuadamente. Sobre todo, exige una minuciosa dedicación y rigurosa metódica en la recogida y análisis de los datos. Monitorizar es un apartado esencial en todo el proceso de producción del conocimiento, pero no debe hacerse con un enfoque reduccionista que el clínico rechazaría –curiosamente el clínico plantea abiertamente un caso difícil en una sesión clínica, pero es habitualmente más reacio a ofrecer detalles sobre la investigación en la que está participando–, sino con la finalidad de sortear las múltiples dificultades que toda investigación genera y hacer germinar al tiempo en el hospital –en demasiadas ocasiones con una visión finalista e inmediata (que aprovecha y aplica los logros de la investigación clínica)– toda una cultura de metodología científica y de responsabilidades compartidas. Esto no puede hacerse si no es desde un cambio en las actitudes y en los comportamientos.

Una implicación práctica inmediata es que los investigadores deben tener una mayor responsabilidad en la planificación y análisis de los protocolos de EC en los que participan.

Tomemos el ejemplo del farmacólogo clínico cuya disciplina combina los conocimientos básicos y la experiencia clínica, ocupándose del estudio científico de los medicamentos en el hombre. Su participación en las tareas del CEIC deriva de las raíces del conocimiento más propio e íntimo de la farmacología clínica. Ya en 1970, la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>35</sup> establecía como objetivos de formación de farmacólogos clínicos la adquisición de “...los conocimientos metodológicos suficientes para poder planificar, realizar y valorar protocolos de investigación clínica con medicamentos ya comercializados o que se encuentren en fase de desarrollo”, pero que a su vez conduce a enfoques integrados, multidisciplinarios con otras especialidades clínicas para facilitar una investigación de excelencia que haga posible después un uso racional de los fármacos. Los farmacólogos clínicos se han constituido, pues, en una parte integral del proceso de desarrollo de nuevos fármacos<sup>36</sup>, siendo su esencia la valoración/medición de la acción de los fármacos en el hombre y ocupan una posición clave en la promoción en la cultura hospitalaria de todo un proceso de metodología y de investigación, y cuyos resultados van a tener como consecuencia una modificación de la práctica de la medicina en este nivel asistencial. Lo que es aplicable al farmacólogo clínico, puede también serlo al CEIC que se convertiría en observatorio activo/inteligente de la cultura que se desarrolla respecto a los siguientes aspectos (tabla II):

*Evolución/calidad metodológica.* Desde esta perspectiva, el farmacólogo clínico debe asumir el desafío de desarrollar y usar nuevos métodos de evaluación de respuestas de fármacos, traspasando las tradicionales fronteras de los métodos más accesibles en las mediciones de respuesta, y animar la realización de diseños de EC innovadores que aceleren o faciliten (mediante la reducción del tamaño muestral) la obtención de datos sin comprometer la calidad de los mismos<sup>37</sup>. Se han sugerido nuevos diseños en los que “grupos satélites” de pacientes con mayores variaciones pronósticas o “satélites de períodos de tratamiento” con variaciones de regímenes de dosificación mayores sean añadidos al núcleo de un diseño confirmatorio (el enfoque poblacional)<sup>38</sup>.

*Relevancia clínica/epidemiológica.* Favorecer el desarrollo de otras estrategias de intervención

TABLA II  
PROSPECTIVA DE LOS CEIC FARMACÓLOGOS CLÍNICOS COMO "OBSERVATORIOS  
ACTIVOS"

<i>Objetivos</i>	<i>Desafíos</i>
Evolución/calidad metodológica	Nuevos métodos de evaluación Diseños innovadores
Relevancia clínica/epidemiológica	Otras estrategias de intervención: ensayo n = 1, estudios poblacionales, diseños factoriales, análisis caso-control
Exploración de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades	Trasladar los conocimientos básicos a la práctica clínica
Valorar las propuestas como material didáctico	Debate sobre diferentes tipos de diseño, sesgos de asignación, etc.
Evaluación del impacto del ensayo clínico en las prácticas locales	Valorar la inclusión de fármacos en el vademécum hospitalario
Monitorización del éxito de los protocolos aprobados	El análisis de la investigación realizada, espejo de los límites de la propia investigación
Instrumentos de crecimiento de la investigación	Publicación de la investigación que el CEIC autoriza

CEIC: comité ético de investigación clínica.

farmacológicas o no en aquellas circunstancias donde se estime que la realización de un EC no sería factible. En esta línea, se enmarca el desarrollo de la metodología de los grandes estudios poblacionales, sin interferencia con la asistencia clínica cotidiana, que ha sido uno de los logros fundamentales en las dos últimas décadas<sup>39</sup>. Para resolver problemas complementarios y con características opuestas, se ha desarrollado la lógica del ensayo n = 1. El tercer componente de esta evolución metodológica de la experimentación es la maduración de la estrategia basada en los diseños factoriales y el uso de técnicas de análisis caso-control.

*Intereses de investigación farmacológica, bioquímica, etc.* Aprovechar una investigación farmacológica para descifrar mecanismos causales, usando los fármacos como herramientas para explorar los mecanismos fisiológicos y la fisiopatología de las enfermedades (p. ej., el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos que intervienen en el incremento de respuesta de los inhibidores de la recaptación de serotonina al asociar pindolol<sup>40</sup> facilitará el diseño de fármacos antidepresivos más eficaces). En los momentos actuales, existe una necesidad de investigadores bien formados y entrenados que sean capaces de trasladar los conocimientos científicos básicos a la práctica clínica. Esto es particularmente necesario en el área de los productos biotecnológicos.

Los farmacólogos clínicos en el seno del CEIC deben ampliar su enfoque pasando desde los aspectos exclusivamente farmacológicos a aquellos que interesan realmente a los clínicos, entre los que cabe citar a modo de ejemplo el averiguar cómo se modifica la función ventricular, el flujo sanguíneo pulmonar<sup>41</sup> o cuál es la cascada de procesos inflamatorios que suceden durante una sepsis.

*Valoración de las propuestas como material didáctico.* Los EC pueden ser considerados como un valioso material didáctico para fomentar el debate sobre los diferentes tipos de diseño de un estudio (es más difícil explicar un diseño factorial que presentar un diseño de EC con esta aplicación), los posibles sesgos de asignación y los parámetros necesarios para la medida de su calidad, así como el tipo de información que debe facilitarse al paciente.

De otra parte, no puede olvidarse que el objetivo de un EC es comparar la efectividad de un nuevo tratamiento frente a una terapia estándar. No obstante, en un contexto como el actual de progresos médicos en rápida expansión se hace difícil determinar en qué medida las mejoras observadas son la respuesta específica a nuevas terapias y, en consecuencia, las opciones terapéuticas (nuevas y antiguas) no se encuentran suficientemente validadas<sup>42</sup>. El grado de certeza para juzgar una terapéutica como eficaz se sustenta, pues, más sobre los valores de los individuos involucrados que en cálculos científicos.

*Instrumentos de evaluación del impacto del EC en las prácticas locales.* Sopesar los aspectos positivos frente a los negativos que comportan los EC con fármacos semiinnovadores es un delicado desafío futuro de los CEIC. Difícilmente puede objetarse que este tipo de fármacos permite obtener progresos significativos, aunque de escasa magnitud, si bien estas ventajas por lo general se limitan a un número determinado de moléculas de un mismo grupo farmacológico (pero no conseguirán ponerse de manifiesto para la molécula número 15). Como riesgo adicional, la participación en este tipo de EC puede estimular la inclusión en el vademécum personal u hospitalario de un número inaceptable de fármacos semiinnovadores, y se resiente, así, la calidad de la prescripción<sup>45</sup>. En el lado opuesto de la balanza, hay que situar consideraciones como el atractivo financiero que puede suponer para el hospital la contratación de médicos investigadores, adquisición de equipos o material clínico útil, o incluso el suministro gratuito del fármaco durante el período de estudio. Además, este tipo de estudios –por lo general multicéntricos– puede brindar al clínico la oportunidad de revisar críticamente actividades rutinarias (p. ej., plantearse si existen diferencias entre centros, en valores analíticos, criterios endoscópicos o de otra naturaleza) y que de otra forma no se cuestionarían. Se favorece así un clima de diálogo para el desarrollo de una mentalidad experimental, epidemiológica y analítica.

No obstante, la preocupación por el despilfarro de recursos económicos y humanos que comporta este tipo de investigaciones ha llevado a las autoridades sanitarias a hacer un llamamiento a la industria farmacéutica para que oriente sus esfuerzos hacia la obtención de moléculas que representen verdaderos avances terapéuticos, que permitan tratar tanto enfermedades que en la actualidad carecen de respuesta como procesos patológicos poco frecuentes y olvidados por la investigación farmacológica.

*Monitorización del éxito de los protocolos aprobados.* El CEIC comparte, en cierta medida, esta responsabilidad conjuntamente con los coordinadores del EC y con los promotores de la investigación. No es infrecuente que haya dificultades tanto en el reclutamiento de investigadores como de pacientes que, en casos extremos, impiden la realización del estudio, o bien comprometen la validez de los análisis estadísticos efectuados con riesgo de obtener resultados no concluyentes, representando un despilfarro de recursos y un abuso de la buena voluntad de los pacientes<sup>14</sup>. Muchos de estos EC no relevantes son posteriormente

publicados, completando un círculo vicioso del que es difícil imaginar una salida.

Los CEIC deben constituirse en motor de investigación relevante, y eficiente con los recursos económicos y humanos. De tal suerte, que el análisis de la investigación que actualmente se realiza en nuestros hospitales pueda servir de espejo que refleje los límites de la propia investigación.

*Instrumentos de confrontación/crecimiento de la investigación.* Cuando un protocolo de EC es debatido genera diferentes opiniones en el seno de un mismo CEIC y el informe final varía, de hecho, de un comité a otro. Existe, por lo tanto, un componente de variabilidad (que afecta a la calidad) en todo el proceso de toma de decisiones realizado por los CEIC<sup>44</sup>.

Se ha llegado a señalar, en esta línea, que si los CEIC son garantes de los derechos del paciente, ¿quién vigila las observaciones divergentes sobre los aspectos éticos de la investigación médica que se produzcan en su seno? Una forma idónea que tiene el CEIC de someter sus deliberaciones al dictamen de la sociedad (auditoría de lo aprobado) es a través de la publicación de la investigación que, en definitiva, ellos autorizan<sup>45</sup>. Desgraciadamente, esta actitud constituye más la excepción que la norma cuando la insistencia *a priori* por parte del CEIC de publicar los resultados es una responsabilidad esencial que tan sólo puede conducir a mejorar la calidad de la investigación<sup>46</sup>. Actuar de forma contraria es una crítica tanto al tipo de investigación que se realiza como a las motivaciones en las que se sustenta.

### **CEIC: observatorio activo/inteligente de la cultura que se desarrolla**

Dado que los fármacos han dejado de ser las “balas mágicas” del pasado, uno de los principales retos en el desarrollo de medicamentos en el momento presente es la enorme variabilidad en la respuesta motivada por factores cinéticos, dinámicos y genéticos de reacciones adversas o tolerancia. Este hecho motiva la búsqueda de polimorfismos: identificando a los pacientes que no responden a determinados fármacos o desarrollan determinadas enfermedades (p. ej., obesidad), polimorfismos que justifican las variaciones en respuesta farmacológica o requerimientos de dosis<sup>47</sup>.

Otro importante desafío que afronta la farmacología clínica es el desarrollo de productos de biotecnología/genética, cuya especificidad de especie determina que sea menos predictiva de lo habitual, “demandando” más estudios de farma-

cología humana. Estos productos que han supuesto avances significativos para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como la vacuna antihepatitis B, la hormona del crecimiento, la eritropoyetina humana, los factores estimulantes, los anticuerpos monoclonales o el interferón alfa, entre otros, requieren, no obstante, de EC con un buen diseño y un particular enfoque en el reconocimiento de reacciones adversas inesperadas.

Si bien es comprensible, en el desarrollo comercial de un fármaco, que se dé una máxima prioridad a la obtención de datos confirmatorios, que justifican su aprobación en el mercado por las agencias reguladoras, la visión del proceso tiene que ampliarse a todo un proceso de aprendizaje de los mecanismos íntimos que pueden justificar en determinadas circunstancias la ausencia de diferencia observada, variaciones en farmacocinética o farmacodinamia en diversos grupos de pacientes o variaciones en regímenes posológicos según factores pronósticos, todo lo que en definitiva constituye una fuerte evidencia de la necesidad de realizar ajustes dosis-respuesta. Este “aprender mientras se confirma” es la estrategia necesaria de desarrollo e investigación de fármacos científicamente orientada<sup>38</sup>.

Así, si tuviéramos que resumir las tres etapas del desarrollo farmacológico, diríamos que la primera se caracterizó por la seguridad, le siguió la era de la efectividad y a ésta una etapa de necesidad de individualización de la terapéutica y dosis-respuesta. En la clínica, sin embargo, y en una dirección totalmente opuesta al intento de individualizar la dosis para contrarrestar la gran variabilidad en la respuesta, se pretende tozadamente unificar al máximo la pauta de dosificación (siendo el paradigma ideal una pauta una vez al día). En este terreno, hay una necesidad evidente de acumular datos que demuestren esta variabilidad y efectuar un cambio en la estrategia terapéutica. Posteriormente, será la propia industria farmacéutica la que se vea forzada a modificar la estrategia. La tradicional falta de atención a estos aspectos ha motivado que ocasionalmente los fármacos se comercialicen a dosis más elevadas (incluso tóxicas) que las que posteriormente se han demostrado eficaces. En sí mismo, los farmacólogos clínicos tienen que ampliar sus intereses y desarrollar/practicar sus conocimientos en una nueva frontera “arena” de su ejercicio dentro de los CEIC.

Los CEIC no pueden permanecer ajenos a este escenario complejo y, en particular, el farmacólogo clínico que ocupa una posición privilegiada para, en íntima interrelación con los clínicos, constituirse en motor de una nueva actitud: “ob-

servatorio activo/inteligente” de la cultura que se desarrolla. Transformando lo que sería una función esencialmente observacional “secretarial” –recogida de reacciones adversas y requisitos legales formales– en una aplicación integral del concepto epidemiológico a la vigilancia sobre culturas y métodos que producen la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Does research make for better doctors? [editorial]. *Lancet* 1993; 342: 1.063-1.064.
2. Diego Sáiz P, Cuaresma Lasheras E, Tristán Antona C, Chaparro de la Barrera PP. Ensayos clínicos en España (1993-1995). Monografías Técnicas, nº 21. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
3. Hampton JR, Julián DG. Role of the pharmaceutical industry in major clinical trials. *Lancet* 1987; 2: 1.258-1.259.
4. Lucena González MI. Ensayos clínicos en la asistencia primaria. En: Carné X, Costa I, editores. Problemas y controversias en torno al ensayo clínico. Monografías Dr. Antonio Esteve, nº 22. Barcelona: Fundación Dr. A. Esteve, 1998; 22: 83-93.
5. Cabello López JB, Abraira V, Gómez García J. El ensayo clínico para un solo paciente. Justificación, metodología y aportaciones bioéticas. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 592-598.
6. Espinosa E, Zamora P, Feliu J. Reflexiones sobre la ley de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 24-26.
7. Ley 25/1990 del Medicamento, de 20 de diciembre, Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE 1990; 306: 38.228-38.246 (22 de diciembre).
8. Erill S. Investigación académica e investigación industrial en el desarrollo de fármacos. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 247-249.
9. Sykes R. Innovation in the pharmaceutical industry. Partnerships with outside organisations will become imperative. *Br Med J* 1994; 309: 422-423.
10. Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 621-628.
11. Gómez de la Cámara A. Análisis de la estructura metodológica de las propuestas de investigación presentadas al Fondo de Investigación Sanitaria. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 445-451.
12. Álvarez-Dardet C, Mur P, Gascón E, Nolasco A, Bolumar F. La investigación clínica en España: tipos de diseño utilizados. *Med Clin (Barc)* 1997; 89: 221-223.
13. Smith R. The scientific basis of health services. Needs a better balance between original and evaluative research. *Br Med J* 1995; 331: 961-962.
14. 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: 1.245-1.248.

15. Winther FO, Hole OP. Scientific quality of clinical research. An analysis of 40 research projects in pharmacology/pharmacotherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 351-354.
16. Altman DG. The scandal of poor medical research. *Br Med J* 1994; 308: 283-284.
17. Kessler DA, Hass AE, Feiden KL, Lumpkin M, Temple R. Approval of new drugs in the United States. Comparison with the United Kingdom, Germany and Japan. *JAMA* 1996; 276: 1.826-1.831.
18. Euromedicines evaluation: the striptease begins [editorial]. *Lancet* 1996; 347: 483.
19. Garattini S. The ethical dilemma of costly new drugs: the case of  $\beta$ -interferon. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 (Supl A): 173.
20. Rawlins MD, Jefferys DB. Study of United Kingdom product licence applications containing new active substances, 1987-1989. *Br Med J* 1991; 302: 223-225.
21. García-Vicente JA, Faixedas MI, Condal M. Evaluation of the new drugs that have been authorized in Spain from 1992 to 1996. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 (Supl A): 40.
22. Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1994.
23. De Abajo FJ, Serrano Castro MA. Problemas prácticos de un ensayo clínico (I). En: García Alonso F, Bakke OM, editores. Metodología del ensayo clínico. Monografías Dr. A. Esteve, nº 11. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1991; 11-20.
24. Moodie P. The role of local research ethics committee audit: differences between committees. *J Med Ethics* 1996; 22: 78-82.
25. García López JF. Impacto de la normativa legal en la calidad de los ensayos clínicos realizados en España. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 770-777.
26. Cami J. Conflicto de intereses e investigación clínica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 174-179.
27. 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 patient's case notes, consent forms, and research records and by interview. *Br Med J* 1997; 314: 1.588-1.590.
28. Lau J, Chalmers TC. The rational use of therapeutic drugs in the 21st century. Important lessons from cumulative meta-analyses of randomized control trials. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 509-522.
29. Nicolucci A, Grilli R, Alexanian AA, Apolone G, Torri A, Liberati A. Quality, evolution, and clinical complications of randomized. Controlled trials on the treatment of lung cancer. *JAMA* 1989; 262: 2.101-2.107.
30. Cavaliere D, Scorpiaglione N, Belfiglio M. Quality assessment of randomized clinical trials on medicinal treatment of diabetic neuropathy. *Diab Nutr Metab* 1994; 7: 287-294.
31. Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Hainess AP, Macfarlane AJ. Is the clinical trial evidence about new drugs statistically adequate? *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 155-160.
32. Griffiths M. "Underpowered" trials. *Lancet* 1997; 350: 1.406.
33. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. From pharmacological promises to controlled clinical trials to meta-analysis and back: the case of nimodipine in cerebrovascular disorders. *Clinical Trials and meta-analysis* 1994; 29: 57-59.
34. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. En: Dukes MNG, editor. Drug utilization studies. Methods and uses. Who Regional Publications European Series 1993; 45: 213-241.
35. OMS. Farmacología clínica: actividades, servicios y enseñanza. Serie de informes técnicos, 446. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1970.
36. Temple RJ. The clinical pharmacologist in drug regulation: the US perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 73-79.
37. Gram L, Smidt D. Innovative designs of controlled clinical trials in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Supl 7): 1-6.
38. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 275-291.
39. Tognoni G, Fresco C, Maggioni AP, Turazza FM, on behalf of the GISSI investigators. The GISSI Story (1983-1996): a comprehensive review. *J Intervent Cardiol* 1997; 10: 3-28.
40. Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997; 349: 1.594-1.597.
41. Gattinoni L, Tognoni G, Brazzi L, Latini R. Ventilation in the prone position. *Lancet* 1997; 350: 815.
42. Lantos J. Ethical issues. How can we distinguish clinical research from innovative therapy? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 72-75.
43. Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Wesseling H, Versluis A. Impact of clinical trials on the adoption of new drugs within a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 325-328.
44. Redshaw ME, Harris A, Baum JD. Research ethics committee audit: differences between committees. *J Med Ethics* 1996; 22: 78-82.
45. Pearn J. Publication: an ethical imperative. *Br Med J* 1995; 310: 1.313-1.315.
46. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *Br Med J* 1996; 313: 1.390-1.393.
47. Dollery C. Clinical pharmacology: future prospects for the discipline. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 137-141.