

## El ensayo clínico pragmático

... y también en este número:  
Dudas y experiencias de un «ajeno»

Un ensayo clínico comparativo puede tener diferentes objetivos. Un objetivo puede consistir en confirmar en el ser humano los resultados de la experimentación preclínica con un nuevo medicamento o comprobar una nueva indicación de un medicamento previamente registrado; en estos casos, el ensayo será diseñado de forma que permita una demostración de eficacia con la máxima fiabilidad. Un objetivo distinto es, una vez comprobada la eficacia de un nuevo tratamiento, comprobar su interés práctico en las condiciones habituales en la clínica. Se trata de un ensayo de carácter «pragmático».

De hecho, según la definición de Schwartz y Lellouch, el propósito de un ensayo pragmático es alcanzar una «decisión terapéutica». Estos autores plantearon ya en 1967 la conveniencia de distinguir dos tipos de ensayos clínicos: los de carácter explicativo y los de carácter pragmático.<sup>1</sup> Ambos conceptos fueron desarrollados en *L'essay thérapeutique chez l'homme*, publicado en 1970 y traducido al inglés diez años después.<sup>2</sup> Pocock indicó que la *orientación explicativa* parecía adecuada para los ensayos clínicos de fase I y II, y que la *orientación pragmática* podía ser válida para los de fase III. Tal vez el ensayo pragmático es más adecuado para lo que ha venido en denominarse fase IV.<sup>3</sup>

### Un ejemplo teórico

Schwartz y Lellouch plantearon un ensayo teórico en el que se pretendía demostrar que el fármaco **S** poseía una acción sensibilizante a la radioterapia (**R**) cuando se administraba durante tres semanas antes del inicio de la misma. Un ensayo explicativo exigiría una comparación entre el fármaco **S** y un placebo. Como se expone en la figura 1, este diseño condicionaría retrasar

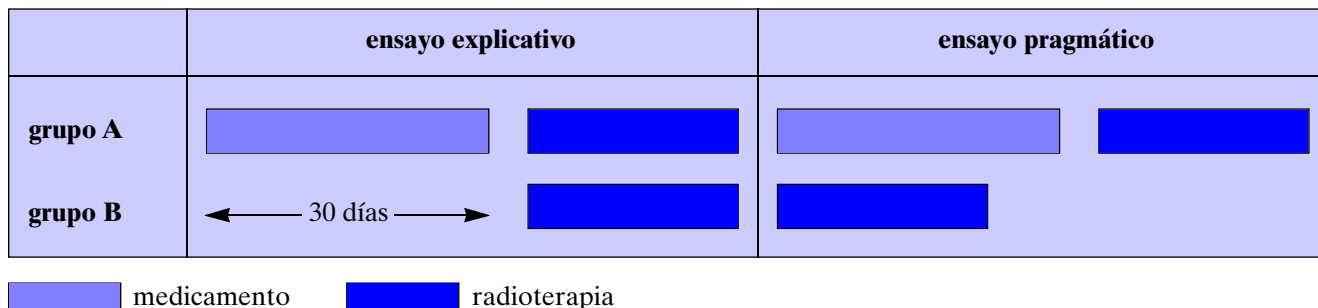
la radioterapia tres semanas (**-R**). Si se admite que este retraso puede ser perjudicial, pueden darse las siguientes alternativas:

- la administración previa del fármaco sensibilizante proporciona resultados iguales o peores que la radioterapia iniciada con retraso; dicho fármaco no mejora la radioterapia iniciada con retraso;
- la administración previa del fármaco sensibilizante proporciona resultados mejores que la radioterapia iniciada con retraso; este resultado no permite afirmar que **S + (-R)** sea mejor que la radioterapia iniciada precozmente (**R**).

Pero el ensayo se podría plantear de otra manera: si se administra **S** antes de la radioterapia ¿se alcanzan mejores resultados que tratando a los pacientes sólo con radioterapia? Con este procedimiento se comparan dos tratamientos: no es preciso retrasar la radioterapia para alcanzar dos grupos comparables. Pero los resultados que se obtengan sólo permitirán deducir que **S** tiene acción sensibilizante si **S + (-R) > R**, dado que en la comparación participan **R** y **-R**.

En el primer diseño se trata de comprobar una hipótesis: es un ensayo explicativo. El ensayo explicativo exige la comparación con un placebo o con una medicación de eficacia conocida. Los pacientes deberán ser muy homogéneos, para asegurar que ambos grupos son comparables. La demostración de eficacia se alcanzará mediante pruebas estadísticas de hipótesis.

En el segundo caso se busca una decisión terapéutica: diseño pragmático. En el ensayo pragmático se comparan dos tratamientos, o un grupo tratado con un grupo sin tratar. Los pacientes que se incluyan en el ensayo pragmático serán los representativos de los que se encuentran en la práctica clínica. El método de valoración se basará en el análisis de decisiones.



**Figura 1. Comparación de radioterapia sola con radioterapia precedida durante 30 días de un medicamento sensibilizante a la radioterapia.**

El ensayo explicativo permite comprobar si el fármaco posee acción sensibilizante de la radioterapia, pero sólo proporciona conclusiones prácticas si  $S + (-R) - R$ , dado que *a fortiori* el tratamiento combinado [ $S + (-R)$ ] no puede ser mejor que la radioterapia iniciada precozmente. Con el ensayo pragmático se decidirá cual es el mejor tratamiento, pero sólo permite concluir que el fármaco tiene acción sensibilizante si  $S + (-R) > R$ . Es decir, el ensayo explicativo proporciona siempre una respuesta al problema científico, pero sólo da una respuesta práctica en determinadas ocasiones; en el ensayo pragmático se dan las condiciones opuestas.

### El diseño de un ensayo pragmático

Un ensayo clínico pragmático se desarrolla en las condiciones habituales de la práctica clínica. Esta exigencia condiciona su diseño experimental.

**Tratamiento.** En el ensayo pragmático, la dosis será la adecuada para cada paciente. Las condiciones del tratamiento serán individualizadas, aunque deberán basarse en criterios definidos previamente. La comparación con un placebo no es un procedimiento adecuado. El ensayo pragmático pretende demostrar los efectos de un medicamento y los efectos asociados a su administración. No obstante, Schwartz indicó que «...eliminar el efecto placebo no siempre es el procedimiento más adecuado, y en ciertas situaciones pragmáticas es positivamente indeseable».<sup>3</sup>

**Pacientes.** En un ensayo pragmático se trata de decidir si los pacientes que habitualmente reciben un determinado tratamiento podrán o no ser tratados con mejores resultados con otro tipo de medicación. Los resultados pueden incluso ser válidos para los pacientes de un hospital, pero no para los de otro, ya que existen diferencias entre los pacientes de diferentes hospitales.

**Criterios de inclusión y exclusión.** En los ensayos explicativos, los criterios de inclusión y de exclusión se aplican estrictamente, de forma que se consiga una pobla-

ción homogénea. Los ensayos pragmáticos son menos estrictos, resultando una población heterogénea, representativa de los pacientes a los que se aplicarán las conclusiones del ensayo.

**Asignación aleatoria.** En los ensayos pragmáticos (como en los explicativos) la correcta asignación al azar de los pacientes a los grupos experimentales es imprescindible, debiendo efectuarse una vez se ha comprobado que cumplen con las condiciones requeridas para ser incluidos en el ensayo.

**Enmascaramiento.** Generalmente, en un ensayo pragmático es difícil asegurar el correcto enmascaramiento de los tratamientos; para obviar este problema, se deben emplear criterios de valoración objetivos; si los parámetros de carácter subjetivo son decisivos, se aplicarán a ciegas por un tercer observador.

**Abandonos.** En un ensayo clínico se incluyen pacientes en los que se pueda prescindir de un determinado tratamiento y que no presenten contraindicaciones a la medicación estudiada. En el curso del ensayo, algunos pacientes abandonan el tratamiento por diversos motivos: reacciones adversas, temor al tratamiento, sabor desagradable, incomodidades, cambio de domicilio. Considerando estas premisas, es posible concluir que

- en un ensayo explicativo, se comparan pacientes en los que se ha podido prescindir de la medicación estudiada (ausencia de tratamiento) con pacientes que «han podido» ser tratados de acuerdo con lo previsto en el protocolo, y
- en un ensayo pragmático se comparan pacientes que no han sido tratados y pacientes que han recibido la medicación, pero que posteriormente pueden haber dejado de ser tratados.

Así pues, en un ensayo explicativo se alcanzará una conclusión acerca de dos tratamientos definidos estrictamente mediante los resultados de dos grupos de pacientes definidos arbitrariamente y en un ensayo pragmático se alcanzará una conclusión acerca de dos tratamientos definidos con poca precisión mediante

los resultados obtenidos en dos grupos de pacientes representativos de aquellos en los que se aplicarán las conclusiones del ensayo. Este segundo concepto coincide con lo que ha venido en denominarse «intención de tratamiento», desarrollado por Peto en 1976.<sup>4</sup> En 1983, Pocock indicó que *this pragmatic approach is so metimes called intention to treat*.<sup>3</sup>

**Criterios de valoración.** En un ensayo con orientación pragmática se utilizan siempre criterios clínicos: sintomatología, calidad de vida o supervivencia. Si se considera que la muerte puede estar relacionada con el proceso estudiado sólo de forma indirecta (como puede suceder en caso de cáncer o de insuficiencia cardíaca), es preciso aceptar que el criterio elegido puede carecer de significado biológico. En un ensayo explicativo se utilizan frecuentemente variables subrogadas.

**Método de comparación.** En los ensayos pragmáticos, la probabilidad de error de tipo I es irrelevante, es decir, si no existen diferencias entre las intervenciones estudiadas, resulta indiferente escoger una u otra; por lo tanto se acepta tan grande como sea posible, es decir,  $\alpha = 1$ . En estos ensayos siempre se decidirá por un tratamiento, independientemente de la diferencia que exista entre ellos; si  $A = B$ , se elige el medicamento estándar, con lo cual, la probabilidad de cometer un error de tipo II es igual a cero. Pero se debe evitar elegir el peor de los dos tratamientos: la probabilidad de cometer un error de tipo III será la menor posible.

**Cálculo del número de pacientes.** La mayor dificultad en un ensayo explicativo estriba en elegir  $\alpha$  y  $\beta$ ; si ambos parámetros son pequeños, las exigencias son elevadas y, en consecuencia, el tamaño de la muestra debe ser grande.

En un ensayo pragmático, dado que sólo es preciso tener en cuenta un tipo de error, siempre se necesitan menos pacientes que en un ensayo explicativo. Por ejemplo, en un ensayo de prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, asumiendo una incidencia de la variable estudiada (mortalidad o reinfarto) del 10%, para demostrar una reducción del riesgo del 5% respecto a placebo se precisarán 568 pacientes por grupo, asumiendo los niveles de significación habituales ( $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,10$ ). En un ensayo pragmático, serán suficientes 146 pacientes por grupo para, en comparación con un grupo no tratado, adoptar una determinada medida profiláctica con una probabilidad  $\beta = 0,05$  de cometer un error de tipo III. Si se escoge una probabilidad  $\alpha < 0,01$ , el mencionado número de pacientes por grupo deberá multiplicarse por 2.000.<sup>3</sup>

**Valoración de los resultados.** En los ensayos pragmáticos se sigue el mismo modelo de valoración que en los explicativos, pero con algunas variaciones.

- descripción más precisa de la muestra y de los tratamientos,
- análisis de todos los factores pronósticos,
- análisis de la comparabilidad de los grupos, y
- cálculo de los resultados obtenidos en cada grupo, recomendándose el tratamiento que da mejores resultados, sin aplicar pruebas de significación estadística.

Es decir, se acepta que la probabilidad de cometer un error de tipo III (elección de la alternativa terapéutica menos eficaz) es igual a 0,05 (ó igual a 0,01) y no se aplican pruebas de significación estadística. No obstante, Schwartz ya indicó en 1970 que, para asegurar una extrapolación correcta, la valoración de los resultados de un ensayo pragmático debería efectuarse aplicando la teoría de las decisiones.

**Tabla 1. Revisión de 45 ensayos pragmáticos registrados en Medline entre 1966 y 1998**

	número de ensayos
<b>período</b>	
1976 -1980	2
1981 -1985	3
1986 -1990	8
1991 -1995	18
1996 -1998	14
<b>indicación</b>	
respiratorio	6 (6 × 1)
cirugía,obstetricia,digestivo	15 (5 × 3)
neurología,reumatología	8 (4 × 2)
psiquiatría,odontología	6 (3 × 2)
geriatria,infecciosas	4 (2 × 2)
otras	6 (1 × 6)
<b>comparación</b>	
con tratamiento habitual	17
métodos asistenciales	7
con otro fármaco	6
con placebo	6
métodos quirúrgicos	5
métodos diagnósticos	3
métodos psicoterapéuticos	1
<b>país</b>	
Reino Unido	20
Francia	14
Italia	2
Unión Europea	6
otros	1
sin información	2

## Teoría estadística de las decisiones

En la teoría estadística de las decisiones se emplean muestras aleatorias a fin de tomar decisiones en situaciones de incertidumbre respecto a diferentes acciones, entre las cuales se considera que unas pueden ser mejor que otras. El análisis de decisiones es un método lógico basado en la teoría de la probabilidad y en la teoría de la utilidad. El método puede resumirse como un proceso de cuatro pasos.

1. Formular el problema con un árbol de decisiones.
2. Cuantificar las probabilidades de cada alternativa.
3. Cuantificar las utilidades de dichas alternativas.
4. Determinar la decisión más apropiada: elección del proceso cuya utilidad es más favorable.

Siguiendo un ejemplo de Simes,<sup>5</sup> en un ensayo comparativo entre doxorubicina y mitoxantrona en cáncer de mama avanzado, a la respuesta clínica favorable se la da una «utilidad» = 1, y a la respuesta clínica desfavorable, una «utilidad» = 0. De la «utilidad» se sustrae el «costo» en caso de que aparezcan reacciones adversas:  $TOX_1$  para «nausea y vómitos» y  $TOX_2$  para «alopecia». La «utilidad» de cada tratamiento es una función de la probabilidad de respuesta clínica favorable ( $r$ ), y de la probabilidad de aparición de náuseas/vómitos ( $t_1$ ) y de aparición de alopecia ( $t_2$ ). La diferencia de las utilidades esperadas [  $E(U)$  ] se resume en la siguiente fórmula:

$$E(U) = r - t_1 TOX_1 - t_2 TOX_2$$

siendo  $r$  la diferencia en las frecuencias de respuesta y  $t_1$  y  $t_2$  las diferencias de las probabilidades de manifestaciones tóxicas con ambos tratamientos.

El análisis de decisiones presenta los resultados de forma que permiten formular una recomendación terapéutica, evitando las conclusiones derivadas de los niveles de significación estadística.

## Ejemplos de ensayos clínicos pragmáticos

Se ha efectuado una revisión de los artículos registrados en Medline entre 1966 y 1998 en los que constaban las palabras clave *clinical trial* y *pragmatic* en el título o en el resumen. Se encontraron 419 artículos, de los cuales en 45 pudo concluirse que el autor (o los autores) intentaba informar acerca de los resultados de un ensayo clínico calificado como pragmático. En la tabla 1 se resumen las principales características de estos ensayos. La frecuencia acumulada en períodos de cinco años muestra un incremento progresivo del número de estos ensayos. No obstante, el número total es reducido: utilizando la clave *clinical trial*, en Medline se registran en el mismo período 1.219.821 referencias. Es decir, sólo uno de cada 30.000 ensayos clínicos es de carácter pragmático.

En estos ensayos, las indicaciones se extienden prácticamente a todas las especialidades médicas. En 17 ensayos se efectuó una comparación con el tratamiento habitual; en 7 se compararon diferentes procedimientos asistenciales, en 6 se compararon dos medicamentos y en otros 6 la comparación se efectuó entre un medicamento y un placebo; en los 9 restantes se compararon métodos quirúrgicos, diagnósticos o psicoterapéuticos.

De los 45 ensayos mencionados, 40 se efectuaron mediante distribución al azar de las intervenciones estu-

**Tabla 2. Características de los ensayos explicativos y de los ensayos pragmáticos**

	ensayo explicativo	ensayo pragmático
variables	efecto del tratamiento en «condiciones de laboratorio»	beneficio del tratamiento en la práctica clínica
criterios de inclusión	homogéneos, con muchos criterios de exclusión	todos los pacientes susceptible de ser tratados
formación de grupos	asignación aleatoria	asignación aleatoria
factores diferenciales	acción del medicamento exclusivamente	cualquier factor asociado al tratamiento
criterios de evaluación	$H_0$ : aceptación o rechazo	medicamento de elección
tipos de error	tipo I y tipo II	tipo III
tamaño de la muestra	para controlar dos errores	para controlar un error

diadas; en un ensayo se utilizó un diseño cruzado y otro fue de carácter retrospectivo; en tres ensayos no se dispuso de esta información. En 8 ensayos se indicó que se había utilizado algún tipo de enmascaramiento.

La probabilidad de cometer un error de tipo III sólo se menciona en dos ensayos; el cálculo del tamaño de la muestra sólo se expone en uno. En 33 ensayos, el número de pacientes incluidos oscila entre 14 y 800 (media: 211 pacientes); en tres ensayos oscila entre 2002 y 3135 y en seis no se menciona; en tres ensayos la muestra consistió en diferentes colectivos de médicos.

Los ensayos se efectuaron predominantemente en el Reino Unido y en Francia (34 ensayos en total). Nueve de los 45 ensayos se publicaron en el *British Medical Journal*.

## Conclusiones

El ensayo clínico pragmático no es un ensayo en el que se utilice un diseño deficiente: las exigencias metodológicas son tan exigentes como en los de carácter explicativo. En la tabla 2 se resumen las características diferenciales de ambos tipos de ensayos. Los puramente explicativos y los puramente pragmáticos representan posiciones extremas: en ocasiones son adecuados para solucionar determinados problemas, pero con frecuencia es necesario adoptar un procedimiento intermedio.

Aunque en ninguno de los ensayos registrados en Medline se han aplicado de forma estricta los principios

formulados por Schwartz y sus colaboradores, la revisión efectuada permite deducir que el ensayo pragmático puede ser utilizado en cualquier problema terapéutico que implique adoptar algún tipo de decisión, y es una herramienta adecuada para comparar métodos psicoterapéuticos, diagnósticos o quirúrgicos, en los que la posibilidad de enmascaramiento es muy reducida.

El escaso número de ensayos pragmáticos publicados refleja en parte la poca atención que se ha concedido al ensayo clínico como herramienta para alcanzar decisiones sanitarias.

**Agradecimientos.** Olav Bakke y Muriel Vray aportaron valiosos comentarios a la versión inicial de este artículo.

## Referencias

1. Schwartz D, Lellouch J. *Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials*. *J Chron Dis* 1967;20:637-48.
2. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. *Clinical trials*. London: Academic Press, 1980.
3. Pocock SJ. *Clinical trials. A practical approach*. Chichester: Wiley, 1991.
4. Peto R, Pike MC, Armitage P et al. *Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design*. *Br J Cancer* 1976;34:385-612.
5. Simes RJ. *Application of statistical decision theory to treatment choices: implications for the design and analysis of clinical trials*. *Statistics in Medicine* 1986;5:411-20.

Las referencias de los 45 ensayos clínicos pragmáticos registrados en Medline están a disposición de los interesados.

---

Carles Vallvé. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona*

## Noticias

**XVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.** Madrid, 18, 19 y 20 de noviembre de 1999. El programa científico incluye cuatro mesas redondas: *Desarrollo de productos por biotecnología y terapia génica; Investigación y práctica clínica; Financiación y gestión de los recursos de investigación; Unidades de fase I*. Secretaría técnica: Ana González Limón, Sección de Congresos, Facultad de Medicina, Universidad Central de Madrid. Tel.: 91 394 16 15. Fax: 91 394 13 14. E-mail: [congress@euemax.sim.ucm.es](mailto:congress@euemax.sim.ucm.es)

## Dudas y experiencias de un «ajeno»

**H**asta hace muy poco tiempo mis relaciones con el ejercicio de la medicina (aparte de mi circunstancia de enfermo reincidente, de la que no es cosa de hablar ahora) se reducían a dos y muy especiales: una, la de ser nieto de un médico, el doctor Leopoldo Pombo, que entre otros haberes tuvo el de ser el primero que aplicó en Madrid los rayos X; y la otra relación, la de haber prestado hace muchos años, claro está, el servicio militar, (la «mili») en la Agrupación de Sanidad de Melilla y, como cabo, haber mandado la guardia de su Hospital Militar.

Pero he aquí, que ahora, jubilado y a vuelta de tantas cosas, me encuentro en el Comité Ético de Investigación Clínica Regional de la Comunidad, como único miembro que no es profesional de la salud, ni funcionario de dicha Comunidad, sino al contrario, por mi condición de «ajeno a las profesiones sanitarias y no vinculado laboralmente al Servicio Regional de Salud» según dice la Orden firmada por la Consejera de Sanidad y Servicios Sociales.

Al cabo de tres años de desempeñar las funciones para las que fui nombrado me sugieren que exponga mis impresiones por escrito; no me atrevo a insistir en mi primera negativa a la solícita invitación, y pensando que mi experiencia puede ser útil para alguien y tal vez explique los fallos de mi comportamiento, me pongo a la tarea sin saber muy bien qué tengo que decir.

Sí se que debo empezar afirmando que la experiencia ha sido, está siendo, útil para mí puesto que me ha enriquecido. Pero mis dudas están en si al mismo tiempo ha sido provechosa para los demás, que es lo que de verdad cuenta. He de reconocer que más de una vez he sentido ganas de tirar la toalla por pensar que las horas que dedico a estudiar los ensayos (en lo que a mi compete, como ahora hablaré) y la asistencia a las sesiones (largas e intensas, aunque sólo una vez al mes) en las que apenas tengo oportunidad de intervenir, pueden no suponer ningún beneficio a la comunidad, y no me refiero ahora al ente autonómico, sino a la sociedad. Por eso, es decir para tratar de aclarar esa duda, es por lo que, de alguna manera, esta exposición personalísima tiene algo de autoanálisis.

Veamos lo de ayuda a los demás. Mi papel en el comité ético es, de alguna manera y por debajo de toda pretensión, algo parecido al de un defensor del paciente, no de cualquier paciente sino de aquel que por serlo de una determinada situación clínica está a punto de some-

terse a un ensayo que puede ser bueno para él o bueno para otros enfermos como él. ¿Cobaya humana? Los médicos suelen rebelarse ante esa fácil y demagógica acusación y seguramente tienen motivos para hacerlo, pero creo que no está de más que alguien que lo vea con ojos que no son de sanitario pueda, si tiene la sospecha, lanzar el aviso preventivo. La verdad es que en este terreno apenas si tengo que intervenir porque mis compañeros de comité, con su conocimiento de la cuestión, su experiencia y su sentido ético son celosísimos de que los seres humanos no sean utilizados como animales de laboratorio, y si alguna vez ven el peligro de que así sea, tratan de ahondar en el estudio de los protocolos para, si es preciso, rechazarlos.

Quizá es esta la ocasión para decir que una de las gratas impresiones adquiridas es la de ver la fe que estos médicos, tienen en los ensayos clínicos. El Doctor Fernando García Alonso, una autoridad en estas cuestiones según creo, ha escrito, en alguno de los papeles que nos pasa la secretaria del comité, que «el ensayo clínico es la mejor herramienta conocida para evaluar la eficacia de una intervención terapéutica». Me parece que mis compañeros del Comité Ético comparten esta afirmación.

Pero sí puede darse el caso de que lo que es lícito y admisible en el fondo, no lo sea en la forma, que también está prevista a partir de los códigos y declaraciones de Nuremberg y Helsinki, que tantas veces se citan. Quiero decir que puede ocurrir y ocurre que la presentación que se haga del ensayo, especialmente en la hoja de información, no sea la correcta o se sobrepase en el afán persuasorio de conseguir la conformidad del paciente, lo que debe ser siempre fruto de su libre decisión, sin ser presionado por tentadoras panaceas ni abrumado por una información que rebasa sus conocimientos. Es en este último aspecto en el que son más frecuentes mis intervenciones, precisamente por mi condición de profano de la medicina y por lo tanto de palabras y expresiones del lenguaje clínico que siendo elementales para médicos, farmacéuticos o enfermeros resultan herméticos para los pacientes. Es verdad que los miembros del comité son los primeros en verlo así la mayoría de las veces, pero en otras, precisamente porque los están usando a todas horas, no se dan cuenta que términos como «placebo», «ensayo doble ciego», «randomizar», «bradicardia», «hiperlipemia», «histerec-tomía», «endometrio»..., necesitan una simple explicación (que en muchas ocasiones falta) o sencillamente su versión a un lenguaje más de la calle. No hay que obligar

a que el paciente consulte el diccionario, sobre todo en determinadas situaciones físicas, y menos cuando muchas de esas palabras ni siquiera están el diccionario, como he tenido ocasión de comprobar. De don Eugenio D'Ors se cuenta que cuando terminaba de escribir un artículo se lo leía a su cocinera y le preguntaba si lo había entendido, y si contestaba que sí, el escritor se decía a sí mismo: «oscurezcámoslo». Pero el gran D'Ors no era periodista; yo prefiero siempre decir «aclarémoslo», aunque la aclaración parezca y sea obvia. Los doctores sabrán perdonarme.

Por otra parte es oportuno decir que en algunos casos la falta de claridad no procede de los vocablos, sino de su adecuado empleo; quiero decir que, en ocasiones, la hoja de información resulta farragosa o confusa para el paciente, lo que suele ser más frecuente cuando se trata de textos traducidos, no siempre con acierto, de otros idiomas.

Insistiendo en el carácter personal de este artículo y pidiendo a la vez perdón por hablar de «mis cosas», estoy obligado a decir que al pedir más claridad en el texto de comunicación con el paciente he encontrado siempre el apoyo de los médicos del Comité que, de paso, me han instruido con tanta cordialidad como paciencia en mi ignorancia, que naturalmente va siendo menor en muchas cuestiones, con lo que es evidente ese enriquecimiento personal a que me he referido al principio; tanto en la medicina aplicada, en su terminología y en sus contenidos, como a la condición humana de los que aplican esa medicina. Y aquí he de decir que se une mi satisfacción personal con mis intereses profesionales, aunque ya sea un jubilado, a sabiendas de que la medicina es uno de los temas que más interesan a la mayoría de los lectores, como han demostrado repetidas encuestas; pero convencido también de que cuando los que nos llamamos comunicadores hablamos de salud y enfermedad contraemos una tremenda responsabilidad por la facilidad de pecar de ligereza, aunque haya excelentes profesionales que son maestros en el lenguaje científico a la vez que asequible. Aprender es cosa de toda la vida.

Lo que es obvio decir pero no me importa decirlo, es que confío plenamente en que los miembros del comité sabrán descubrir, en el caso de que pudiera darse, si el objeto del ensayo es el comercial de vender una medicina semejante a otras ya existente sin añadir ninguna bondad al tratamiento. Naturalmente, ni en el más mínimo grado podría yo denunciar tal situación, pero no puedo evitar el pensamiento de que podría pasar algo así si no hubiese, a través de los Comités, estos controles médicos de los que yo no puedo ser más que mero observador.

En cambio sí hay otra cuestión en la que a veces he de intervenir, aunque no sea más que para llamar la atención, aunque suelen adelantarse mis compañeros de Comité, especialmente, como es lógico, el que es miembro en su condición de abogado y vinculado laboralmente a la Comunidad: me refiero a la obligada referencia a los derechos del paciente en su trato legal y de manera concreta al seguro que debe respaldarle durante el ensayo clínico; referencia que debe figurar en la hoja de información de una manera clara en consonancia con la ley. Es un aspecto aparentemente marginal, pero en realidad importante porque nos recuerda, que aunque disminuido, el paciente sigue siendo una persona con la plenitud de sus derechos.

Todavía no puedo terminar sin exponer otra duda que no he podido vencer plenamente; es la de si el paciente tendrá capacidad para dar una respuesta positiva o negativa para participar en el ensayo aunque la hoja de información al paciente sea clara, concreta y bien definida y aunque la entienda perfectamente; puede entender lo que le van a hacer, saber cómo se lo van a hacer, asumir los posibles riesgos... pero ¿basta eso para decidirse? Es de suponer que si tiene médico de cabecera acudirá a él para pedir consejo; pero si no lo tiene ¿quien la ayuda en su desamparo? Es esta una cuestión que puede ser menor en muchos ensayos, pero que no lo es cuando la enfermedad es grave, los riesgos notables o las molestias muchas, y sobre todo cuando urge dar una respuesta. Me pongo en el papel del enfermo (lo que me es fácil por las veces que lo he desempeñado en mi vida) y pienso que tener que tomar una decisión de importancia puede ser un nuevo mal añadido, sobre todo en determinados trances. Me gustaría que quienes se ocupan de regular estos ensayos tuvieran en cuenta este aspecto de la cuestión visto desde el lado del paciente.

A pesar de esta objeción, que no llega a serlo, creo en definitiva que todo esto es para mi, como antes decía, una experiencia interesante al permitirme participar, aunque sea mínimamente, en una tarea que no debe tener otro objetivo que el de combatir el dolor, mejorar la existencia, contribuir al bienestar y, en fin, alejar lo más posible el final del partido vital que, eso sí, siempre acaba con un tanteo en el marcador favorable a la muerte. Y es hermoso ver que toda esta batalla en defensa de la vida humana se hace siempre salvaguardando y defendiendo los derechos del hombre cuyo ejercicio comporta algo tan importante como la dignidad.

He de dar gracias a quienes me han dado esta oportunidad de estar más cerca del hombre desde un ángulo que me era inédito.

## Instrucciones para los solicitantes de autorización de ensayo clínico y de Producto en Fase de Investigación Clínica (PEI)

Tras su constitución, la Agencia Española del Medicamento asume todas las funciones anteriormente encomendadas a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**Obtención de la normativa.** Puede obtenerse en el Servicio de Información de la Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo, Paseo del Prado 18-20, 28014 Madrid, o en la página web de la Agencia: <http://www.agemed.es>

**Solicitud de autorización de ensayo clínico.** Debe dirigirse al Ilmo. Sr. Director de la Agencia Española del Medicamento y se acompañará del protocolo de ensayo y sus anexos, del comprobante del pago de tasas y de la documentación completa de al menos uno de los centros que vayan a participar en el ensayo: compromiso del investigador, aprobación del CEIC y conformidad de la dirección.

**Hoja resumen del ensayo clínico.** Todas las solicitudes deben acompañarse de la *hoja resumen* del ensayo clínico. El formato de dicha hoja puede obtenerse en el Servicio de Información de la Agencia.

**Autorización de ensayos clínicos.** La Agencia dispondrá de cinco días hábiles para validar la solicitud y admitirla a trámite. Aceptada la solicitud, la Agencia emitirá resolución expresa de autorización o denegación (o solicitará las aclaraciones necesarias) en un plazo aproximado de 30 días naturales y, en cualquier caso, dentro

de los 60 días que establece la legislación vigente.

**Autorización de ensayos clínicos multicéntricos.** Se emitirá una única resolución por ensayo clínico. El promotor no iniciará el ensayo en un centro hasta disponer de la documentación relativa al mismo. El promotor notificará a la Agencia cada nuevo centro que se incorpore al ensayo, indicando claramente número del mismo, código del promotor, denominación del centro, y nombre del investigador principal y del CEIC. La Agencia registrará la información en su base de datos y sellará la entrada de la documentación, sin que se considere necesario emitir resolución o acuse de recepción específicos para cada centro.

**Solicitud de autorización de Producto en Fase de Investigación (PEI).** Se solicitará al Ilmo. Sr. Director de la Agencia Española del Medicamento, acompañándola del expediente y del comprobante del pago de tasas.

**Autorización de Productos en Fase de Investigación Clínica.** Se aplicarán los mismos plazos que los indicados en el apartado «autorización de ensayos clínicos».

**Tasas.** La autorización de ensayo clínico devenga una tasa de 15.000 pesetas y la de Producto en Fase de Investigación Clínica, una tasa de 320.000. Ambas están exentas de tasas por renovaciones o modificaciones.

CLIN/AEC-001 (01/04/1999) (resumen)

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Xavier Carné, Joan Costa, Jesús Frías, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Ángela Idoipe, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1998

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 93 428 30 29  
Fax: 93 489 41 09  
Suscripción: 2.500 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana también contribuyen a su publicación. Además *ICB* recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall-Prodesfarma, Amgen, Asta, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, Hoechst Marion Roussel, ICN Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Miquel, Pharmacia-Upjohn, Phoenix International España, Roche, Rhône-Poulenc Rorer, Rovi, Sanofi-Winthrop, Schering España, Schering Plough, Searle, Serono, Servier, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.