

I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Aspectos cinéticos en el ensayo clínico (2)

... y también en este número:
¿Qué puede hacer la
Colaboración Cochrane por los CEIC?

El beneficio de los estudios farmacocinéticos es indudable. Permiten establecer las pautas de administración de los fármacos, identificar factores de riesgo de ineficacia y toxicidad y establecer pautas de administración especiales para conseguir un tratamiento más eficaz y seguro. Sin embargo, suelen requerir numerosas extracciones de sangre, lo que supone molestias o, en poblaciones especiales, incluso un riesgo.

En el artículo anterior se comentaron los objetivos y los tipos de ensayos farmacocinéticos. En esta segunda parte se tratarán algunos aspectos metodológicos¹⁻³ y éticos,⁴⁻⁶ especialmente en niños, que son los que más problemas plantean.

Aspectos metodológicos

Sujetos. La ética del ensayo clínico requiere que el sujeto del ensayo obtenga un beneficio y no sufra ningún perjuicio o, al menos, que el beneficio sea mayor que el perjuicio.

En los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos no hay un fin terapéutico ni un beneficio para el sujeto; el beneficio en este caso es un bien para otros. Incluso, con frecuencia, no se tiene la seguridad de que sus conclusiones vayan a ser aplicables a los pacientes en los que se va a utilizar el fármaco, lo que éticamente haría que no estuvieran justificados. Esto plantea un delicado problema ético que ha sido desigualmente tratado en las diferentes poblaciones: en poblaciones especiales, como el niño, la embarazada o el anciano, no se ha asumido dicho problema ético, siendo extraordinariamente raros los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos en estas poblaciones; por el contrario, en

adultos, la mayor parte de los estudios farmacocinéticos se realizan en voluntarios sanos. Los ensayos farmacocinéticos deberían realizarse en la población en la que se va a utilizar el fármaco, es decir, en pacientes a los que se administra con un fin terapéutico y en los que aporta un beneficio directo que compense los riesgos. Aunque el riesgo de las extracciones sanguíneas es pequeño, en los estudios en voluntarios sanos es particularmente importante asegurar que se reducen al mínimo.

A su vez, los estudios farmacocinéticos en pacientes tienen una distribución muy desigual: antes de la comercialización de un medicamento suele disponerse de estudios farmacocinéticos realizados en pacientes adultos para establecer la pauta de dosificación; por el contrario, son muy escasos los estudios farmacocinéticos en el niño, el anciano, la embarazada o determinadas razas, lo que supone un riesgo para el uso de los fármacos en estas poblaciones.⁴

Los estudios farmacocinéticos en niños han planteado y siguen planteando un particular problema ético y metodológico.^{1,3-5} Durante mucho tiempo se ha producido una sobreprotección injustificada que excluía a los niños de los ensayos clínicos. Esto originaba una falta de información sobre las características farmacocinéticas de los fármacos en esta población de pacientes que ha originado algunos desastres terapéuticos. Esta situación de «huérfano terapéutico» del niño⁷ llevó a la Academia Americana de Pediatría a declarar en 1974 que la investigación en el niño era metodológicamente realizable, éticamente defendible y esencial para el correcto tratamiento del niño.⁸ En 1992, la FDA estableció una nueva normativa sobre la información requerida para utilizar los fármacos en el niño.⁹ Esta normativa impide que el médico pueda utilizar en el

niño los fármacos para los que no haya una adecuada información, obligando indirectamente a que se realicen estudios específicos en el niño.^{3,10}

Modelos farmacocinéticos. *Los modelos compartimentales* siguen siendo los más utilizados a pesar de que son los que requieren un mayor número de muestras. En algunos casos se recurre a *modelos no compartimentales* (basados en el análisis de momentos) o a métodos bayesianos, que pueden ser particularmente valiosos en niños en los que se disponga de menor número de muestras.⁵

La *farmacocinética poblacional*, basada en la teoría del óptimo momento de obtención de las muestras, permite estimar las constantes farmacocinéticas, su variabilidad inter e intraindividual y la influencia de múltiples factores cuando sólo se dispone de escasos datos, tanto en poblaciones homogéneas como heterogéneas.^{3, 11} La farmacocinética poblacional utiliza métodos no lineales paramétricos como el NONMEM (nonlinear mixed-effects model) y no paramétricos como el NPEM (nonparametric expectation maximization).

Los métodos bayesianos y/o no-lineales pueden ser particularmente útiles en niños ya que unidos a los datos farmacocinéticos obtenidos en adultos permiten minimizar el número de muestras requeridas para estimar las constantes farmacocinéticas de forma fiable.^{3,5, 12,13} Se ha propuesto que los métodos estándar compartimentales se utilicen para establecer el modelo farmacocinético y las pautas generales de dosificación, mientras que el análisis de la influencia de múltiples variables en el paciente podría realizarse mediante los métodos NONMEM.¹⁴

Es importante que el protocolo de un ensayo revise los datos preexistentes para ver si permiten reducir el número de extracciones sanguíneas, especialmente en el recién nacido y en los pacientes críticos.^{4,15}

Variables a controlar. Los ensayos farmacocinéticos suelen ser más rigurosos que los farmacodinámicos en el control de variables que puedan influir sobre la cinética de los medicamentos, tales como cantidad de alimentos, tiempo desde la última comida, tipo de alimentos, edad, sexo, peso, raza, antecedentes de drogas y alcohol o cantidad de bebidas con cafeína.²

Muestras de sangre. *El volumen por muestra* depende de los fármacos que se vayan a determinar, del método analítico que se vaya a utilizar y de la necesidad de hacer duplicados. Los métodos inmunoanalíticos suelen requerir volúmenes inferiores a 300 microlitros de suero por determinación y no es habitual realizar duplicados, por lo que basta con 3 ml de sangre para determinar varios fármacos en la misma muestra. La cromatografía líquida suele requerir un volumen mayor de sangre y la realización de duplicados, por lo que se

necesitan muestras de 5 a 10 ml. En los estudios en niños puede ser necesario desarrollar micrométodos que utilicen una muestra capilar obtenida de un dedo o del talón. Sin embargo, estas muestras capilares, además de los riesgos de la extracción, pueden producir resultados erróneos.⁵

Por otra parte, debe valorarse el *volumen total* de sangre extraída. En general, se considera que en adultos no deberían extraerse más de 500 ml de sangre cada 8 semanas² y también que el volumen de sangre total extraído en 24 horas no debería ser mayor del 10% del volumen estimado de sangre circulante.⁵ Si el paciente tiene anemia, la sangre extraída puede agravar este proceso y requerir transfusiones que conllevan igualmente un riesgo.¹⁶ El volumen total de sangre extraída en un estudio farmacocinético dependerá del número de muestras y del volumen de cada muestra; en situaciones extremas deberá elegirse entre extraer más muestras de menor volumen (lo que puede impedir realizar duplicados) o menos muestras de mayor volumen.

El *número de muestras* depende del modelo farmacocinético, de consideraciones prácticas y de consideraciones éticas. Los modelos compartimentales requieren al menos dos determinaciones en cada proceso exponencial, pero la seguridad en la estimación de la constante aumenta de forma importante si se dispone de al menos tres puntos en cada fase (por ejemplo, nueve extracciones en el modelo bicompartimental cuando se administra el fármaco por vía extravascular). Los ensayos iniciales suelen requerir un mayor número de extracciones, ya que no se conoce el modelo farmacocinético al que se va a adaptar el fármaco ni el intervalo de tiempo en que se desarrolla cada fase. Las extracciones se pueden hacer en momentos prefijados o ir analizando los datos de cada paciente para establecer los momentos de extracción para los demás pacientes. En estudios posteriores puede reducirse el número de muestras a las mínimas imprescindibles.

El *momento de obtención de las muestras* también depende del modelo farmacocinético y de consideraciones prácticas. Es frecuente realizar extracciones a las 1/2, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96 y 120 horas, pero el tiempo total depende de la semivida de eliminación. Por ejemplo, en fármacos de semivida corta puede bastar con 12 horas de estudio, mientras que 120 horas de estudio pueden ser insuficientes en fármacos con semivida larga. También depende del modelo; por ejemplo, en fármacos con absorción muy rápida o con fase alfa corta puede ser necesario realizar al menos tres extracciones en la primera hora. También son importantes la conveniencia del paciente (que tenga que permanecer durante la noche o tenga que acudir de nuevo a la unidad) y del personal que realiza las extracciones (es conveniente evitar las extracciones durante el inter-

valo nocturno). En los estudios farmacocinéticos es más importante conocer el tiempo exacto que ha transcurrido desde la toma de la medicación a la extracción de la muestra, que el hecho de que todas las muestras se extraigan al mismo tiempo. Por ello, debe anotarse siempre el tiempo exacto de la toma y el de cada extracción, especialmente en los pacientes ambulatorios. El protocolo debe contemplar estos aspectos para evitar que los datos incorrectos alteren los resultados.

Procedimiento de extracción: la extracción sanguínea es un método invasivo que supone un riesgo para el sujeto del ensayo y para el personal que la realiza. Su riesgo es menor que el de otros métodos diagnósticos o terapéuticos, pero pueden producir dolor, ansiedad y, ocasionalmente, tromboflebitis, transmisión de infecciones, síndrome intraóseo anterior y agravamiento de una anemia preexistente.^{4,5,16} La utilización de una cánula reduce la molestia de las extracciones.⁴ Cuando es necesario hacer punciones venosas seriadas pueden utilizarse parches con un anestésico local. En el recién nacido se han realizado extracciones del cordón umbilical.⁵

Por otra parte, también hay riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas graves del paciente al personal que realiza las extracciones y que manipula las muestras. El protocolo debe asegurar que este personal esté familiarizado con los riesgos y debe considerar las instrucciones adecuadas para evitarlos.⁴ En pacientes hospitalizados se tendrá mucho cuidado con las extracciones que se realicen en una vía por la que esté pasando o suero (lo que puede originar bajas concentraciones por dilución) o el mismo fármaco que se va a determinar (lo que puede producir altas concentraciones por contaminación). Siempre que sea posible debe utilizarse una cánula venosa flexible en una vena de la mano contralateral al lugar por el que se administre el fármaco.⁵

La concentración plasmática es similar a la sérica para la mayor parte de los fármacos y algunos anticoagulantes alteran la concentración de estos, por lo que suele ser preferible extraer las muestras de sangre sin anticoagulantes.¹⁸⁻²⁰

Otras muestras: métodos no invasivos. Uno de los factores limitantes en la realización de los estudios farmacocinéticos, especialmente en niños, es la aversión del paciente, de sus familiares y del propio investigador a realizar múltiples extracciones de sangre. Hay fármacos cuya farmacocinética, y especialmente la influencia de diversos factores sobre ella, puede ser estudiada con métodos no invasivos, como en muestras de saliva, de orina, transcutáneas o de aire espirado.^{4,5,17} En estos casos no están justificadas las extracciones sanguíneas.²¹ Desgraciadamente, hay numerosos fármacos cuyos niveles salivares no reflejan adecuadamente sus niveles sanguíneos.⁵

Otras muestras, como las de bilis, LCR, secreción bronquial o líquido intraperitoneal, no son utilizables para estudios farmacocinéticos,¹ excepto en los pacientes que tengan un drenaje biliar, una conexión ventriculoperitoneal externa, una intubación traqueal o diálisis peritoneal, con las limitaciones que estas situaciones supongan para los resultados.^{1,5}

Conservación de las muestras. La mayor parte de los fármacos son estables a 4°C, es decir, el tiempo necesario para que se realice la determinación inmediata (uno a tres días). Cuando se va a posponer, debe conocerse el tiempo de conservación a temperatura ambiente, en nevera a 4°C, o congelada a -20°C. Si no se conoce, es conveniente separar el suero y congelarlo lo antes posible.

Métodos analíticos. La realización de un ensayo farmacocinético exige disponer de un método analítico sensible y fiable. La *sensibilidad*, es decir, la mínima concentración de fármaco que puede medirse, es particularmente importante para valorar la fase de eliminación ultralenta de los fármacos con distribución tri-compartmental. Si el método es poco sensible las concentraciones no serán detectables y esta fase pasará desapercibida.⁵ La *fiabilidad* del método analítico es igualmente importante, ya que un error analítico de un 10% supone que dos muestras con la misma concentración aparenten tener un 20% más o menos que la otra. Por este motivo, es conveniente que todas las muestras correspondientes a una curva de niveles séricos se determinen en un mismo análisis. El método analítico puede ser particularmente limitante en los ensayos farmacocinéticos con enantiómeros y con metabolitos, ya que las técnicas para su determinación suelen ser más difíciles y complejas.

La ética de los estudios cinéticos

En un artículo publicado en 1987 se planteaba cuántas muestras de sangre eran necesarias para estimar fiablemente las constantes farmacocinéticas en recién nacidos. Sus autores calcularon las constantes farmacocinéticas de la gentamicina y la ceftazidima en recién nacidos en función de las concentraciones obtenidas en 5 a 8 muestras de sangre y volvieron a calcularlas utilizando solamente 2,3 y 4 puntos. Concluyeron que el error en la estimación basada en dos puntos era inaceptable, pero que el error en la estimación basada en tres puntos era irrelevante. Por tanto, si basta con tres extracciones para estimar las constantes farmacocinéticas de estos antibióticos con fase alfa corta en el recién nacido,²² no parece justificado realizar más extracciones.

En otro artículo de 1988 se planteaba si la utilización de muestras de sangre para estudiar la farmacocinética de la antipirina en voluntarios sanos estaba éticamente justificada.²¹ El autor del artículo argumentaba que ya se había demostrado que las determinaciones en muestras de saliva permitían determinar la farmacocinética de la antipirina igual de bien que las muestras de sangre y que las muestras de saliva tenían menor riesgo, por lo que no parecía ético aceptar que se utilizaran muestras de sangre.

En una reciente editorial se planteaba igualmente si era ético realizar 16 extracciones de sangre para determinar el área bajo la curva de ciclosporina en niños.¹⁶ El trabajo en el que realizaban estas 16 extracciones pretendía analizar si algunos procedimientos que estimaban el área bajo la curva de niveles sanguíneos de ciclosporina basándose en unas pocas muestras (de 1 a 6) en adultos eran fiables cuando se aplicaban a niños.²³ Los autores de esta editorial no cuestionaban si el trabajo estaba justificado o no; de hecho lo estaba, ya que su objetivo era reducir el número de muestras que deberían extraerse en el futuro en niños. Lo que se cuestionaba era el hecho de utilizar 16 extracciones de 5 ml de sangre. Argumentaban los editorialistas que ese alto número de muestras era innecesario (ya que el área bajo la curva puede estimarse fiablemente a partir de 6 ó 7 muestras), y podía agravar una anemia preexistente.

Estos ejemplos ilustran el delicado equilibrio en el que se mueven los estudios farmacocinéticos, especialmente en el niño: deben asegurar que los resultados sean útiles y fiables, pero reduciendo al mínimo las molestias o el riesgo que supongan para los sujetos del ensayo.⁴

En conclusión, los ensayos farmacocinéticos suelen realizarse a través de múltiples extracciones de sangre, que pueden ser molestas y que no están exentas de riesgos. Este hecho limita los ensayos farmacocinéticos especialmente en niños y enfermos críticos, lo que aumenta el riesgo de la utilización de los medicamentos en estas poblaciones. En la actualidad se dispone de métodos analíticos y de métodos y modelos farmacocinéticos a los que se debe recurrir para facilitar la realización de los ensayos farmacocinéticos, especialmente en estas poblaciones.

Referencias

1. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 1989;17 (Suppl. 1): 29-67.
2. Spilker B. Pharmacokinetic trials. En: Spilker B (ed.) *Guide to clinical trials* New York: Raven Press, 1991:347-58.
3. Wilson JT, Kerans GL, Murphy D, Yaffe SJ. Paediatric labelling requirements: implications for pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:308-25.
4. Svensson CK. Ethical considerations in the conduct of clinical pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:217-22.
5. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients: clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinetic* 1992;23:10-29.
6. Koren G (ed.). *Textbook of ethics in pediatric research*. Malabar: Krieger, 1993.
7. Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968;72:119-20.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *General guidelines for the evaluation of drugs to be approved for use during pregnancy and for the treatment of infants and children*. Chicago: American Academy of Pediatrics 1974:1-40.
9. Federal Register. 1992;52 (20):47423.
10. Farrar HC, Wells TG, Kearns GL. Paediatric clinical pharmacology: reclaiming the therapeutic orphan. *Expert Opin Invest Drug* 1996;5:7-13.
11. Dodge WF, Jelliffe RW, Richardson CJ, Bellanger RA, Hokanson JA y cols. Population pharmacokinetic models: measures of central tendency. *Drug Investigation* 1993;5:206-11.
12. Autret E, Vasmant D. Determination de la posologie des médicaments en pédiatrie. *Thérapie* 1995;50:381-6.
13. Gerloff J. Optimization of methods and models in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol* 1997;37 (suppl.):4-7.
14. Collart L, Blaschke TF, Boucher F, Prober CG. Potential of population pharmacokinetics to reduce the frequency of blood sampling required for estimating kinetic parameters in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1992;18:71-80.
15. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clin Chem* 1997;43:222-7.
16. Loebstein R, Koren G. Guest editorial: the ethics of multiple blood sampling in children for research. *Ther Drug Monit* 1997;19:251.
17. Bailey B, Klein J, Koren G. Noninvasive methods for drug measurement in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:15-26.
18. Tarasidis CG, Garnet WR, Kline BJ, Pellock JM. Influence of tube type, storage time, and temperature on the total and free concentration of valproic acid. *Ther Drug Monit* 1986;8:173-6.
19. Siebers RWL, Chen CT, Ferguson RJ, Mailing TJB. Effects of blood sample tubes on amiodarone and desethylamiodarone concentrations. *Ther Drug Monit* 1988;10:249-51.
20. Rodríguez-Mendizabal M, Lucena MI, Cabello E, López-Rodríguez B, Sánchez de la Cuesta F. Variations in blood levels of aminoglycosides related to in vitro anticoagulant usage. *Ther Drug Monit* 1998;20:88-91.
21. Svensson CK. Is blood sampling for determination of antipyrine pharmacokinetics in healthy volunteers ethically justified? *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:365-8.
22. Long D, Koren G, James A. Ethics of drug studies in infants: how many samples are required for accurate estimation of pharmacokinetic parameters in neonates? *J Pediatr* 1987;111:918-21.
23. Charlebois JE, Lum BL, Cooney GF, Mochon M, Kaiser BA. Comparison and validation of limited sampling equations for cyclosporine area-under-the-curve monitoring calculations in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 1997;19:277-80.

¿Qué puede hacer la Colaboración Cochrane por los CEIC?

Los ensayos clínicos controlados (EC) constituyen la mejor herramienta de que se dispone para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias, proporcionando el mayor grado posible de evidencia al respecto. Los EC contribuyen a incrementar el acervo de conocimiento científico sólido y fiable que debe sustentar la práctica clínica, cuyo objetivo último es proporcionar a los pacientes el mayor beneficio, con el menor riesgo y de la forma más eficiente posible.

No obstante, para que los EC tengan alguna utilidad como fuente de conocimiento deben ser conocidos y además deben proporcionar información suficiente sobre sus características (diseño y ejecución) y sobre sus resultados. En caso contrario será muy difícil alcanzar una opinión respecto a su validez y relevancia.

Algunos problemas en la difusión de los EC

Varias son las consecuencias negativas que se derivan de no divulgar los resultados de los EC. Una de ellas es el fenómeno conocido como *sesgo de publicación*. A pesar de que se ha intentado relativizarlo,^{1,2} existen pruebas que ponen de manifiesto su especial relevancia. Numerosos estudios han evidenciado que la magnitud y la dirección de los resultados determinan en gran manera la probabilidad de que sean publicados.³⁻¹⁷ Los ensayos que concluyen con resultados «positivos» (es decir, que hallan superioridad de una de las pautas comparadas) tienen no sólo una mayor probabilidad de ser comunicados y publicados sino que, además, son publicados en revistas de mayor difusión e impacto, su publicación es mucho más inmediata y generan un mayor número de citas bibliográficas.

Son múltiples las razones por las que un EC con resultados negativos no es publicado, asumiendo suficiente calidad metodológica. La más común es la infravaloración por parte del propio investigador, lo que le lleva a desistir del esfuerzo que supone preparar y someter un manuscrito al proceso de revisión editorial. También los editores y los revisores de revistas tienen alguna responsabilidad al seleccionar, generalmente por limitaciones de espacio, sólo aquellos EC que consideran de mayor impacto.¹⁸ Tampoco escapa a nadie la res-

ponsabilidad que la industria farmacéutica, promotora de la mayoría de EC con medicamentos en España, pueda tener al respecto, obviando la divulgación de los resultados contrarios a sus intereses comerciales.

El denominado *sesgo de selección* se encuentra muy relacionado con el anterior: los estudios considerados en las revisiones de la literatura científica, de las que se derivan recomendaciones para la práctica clínica, no son representativos, lo que conduce a conclusiones equivocadas acerca de la eficacia de los tratamientos. Así, intervenciones sanitarias que han demostrado ser altamente efectivas, como el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio, han tardado muchos años en ser propuestas y, por el contrario, formas de atención sanitaria ineficaces cuando no claramente perjudiciales, han continuado siendo propuestas durante muchos años, como por ejemplo, el tratamiento con lidocaína en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio.

Cabe considerar finalmente las implicaciones éticas que se derivan de este fenómeno, no sólo para la práctica clínica sino también para la investigación. No difundir los conocimientos puede conducir a formular propuestas de investigación que, en realidad, ya han sido contestadas (*investigación redundante*), sometiendo a los pacientes a riesgos innecesarios, inútiles o injustificados, cuando no claramente perjudiciales.

Las revisiones sistemáticas y la Colaboración Cochrane

En los años 70, el clínico y epidemiólogo británico Archie Cochrane llamó la atención sobre la ignorancia existente acerca de la eficacia real de una gran parte de las prácticas e intervenciones que constituían la base de los sistemas sanitarios, así como sobre la poca evidencia científica de muchos de los tratamientos utilizados.

La Colaboración Cochrane (CC) se ha desarrollado en la década de los 90 como respuesta a este desafío, bajo la asunción de que las intervenciones sanitarias (las decisiones clínicas, educativas, administrativas, etc.) serán más efectivas si están bien fundamentadas, es decir, si están basadas en evidencias ciertas y actualizadas. Para

ello, como reza su lema, se propone *preparar, actualizar y divulgar revisiones sistemáticas de la evidencia científica sobre los efectos de la atención sanitaria*. Se trata de una organización internacional sin ánimo de lucro que intenta ayudar a tomar decisiones clínicas y sanitarias bien fundamentadas, preparando, actualizando y promoviendo el acceso a revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria.

Parece oportuno resaltar la importancia de las revisiones denominadas sistemáticas, es decir, aquellas que mejor pueden garantizar el control de los sesgos y la validez de los resultados mediante estrategias encaminadas a

- la identificación exhaustiva de los EC originales, publicados o no,
- la valoración rigurosa de su calidad y validez mediante criterios explícitos y previamente validados,
- la agregación y presentación de los resultados (técnicas metanálíticas) mediante procedimientos estadísticos acordes con los mejores estándares de calidad científica,
- la actualización permanente, incorporando todas las nuevas evidencia que se produzcan y, finalmente,
- la capacidad de interaccionar con los lectores e incorporar la controversia (críticas, sugerencias, aportaciones, etc.) que la difusión de estos documentos haya suscitado, haciendo de éste un proceso dinámico y transparente.

Existe una amplia bibliografía que profundiza tanto en los objetivos y estrategias de actuación de la CC como en los aspectos relevantes que caracterizan este tipo de revisiones.¹⁹

El resultado de las revisiones sistemáticas de la CC, así como la base de datos con la referencia completa de más de 220.000 EC, son vertidas en un módulo informático conocido como *Cochrane Library*.

Posibles contribuciones de la Colaboración Cochrane a los CEIC

De acuerdo con lo establecido por ley, los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) tienen encomendada la misión de ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los protocolos de ensayo clínico, así como el balance de riesgos y beneficios. Dicha ponderación incluye la evaluación de la *idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad*.

Del redactado legal se deduce que los EC hallan su justificación en función de la relevancia científica (¿qué beneficios para los pacientes o para el conjunto de la sociedad van a obtenerse de su realización?) y de la calidad del diseño propuesto, en la medida que éste permita alcanzar conclusiones válidas y fiables, minimizando los riesgos y molestias para los sujetos participantes, a la vez que justificando las intervenciones previstas en el protocolo.

Por ello, la función del CEIC implica la necesidad de desarrollar una valoración rigurosa y objetiva de la calidad de los EC. Por otro lado, implica también la necesidad de ir más allá de la valoración aislada de un protocolo, considerando la evidencia existente en relación a la pregunta planteada. Dicho de otro modo, desde el punto de vista de la relevancia científica, un protocolo impecablemente diseñado es condición necesaria pero no suficiente para justificar su realización. Evaluar la legitimidad de las propuestas de investigación requiere conocer previamente *lo que se sabe y lo que todavía no se sabe*. No hacerlo puede conllevar, cuanto menos, dejar de identificar la investigación redundante y científicamente innecesaria, aceptando riesgos y molestias inútiles cuando no plenamente injustificados, como la autorización de grupos de control con placebo en situaciones en las que existan alternativas terapéuticas de eficacia probada o bien la comparación de dos o más alternativas que, a la luz de la evidencia disponible, no son equivalentes. Finalmente, requiere también un firme compromiso ético con los pacientes que participen en los EC y con la sociedad en su conjunto, que esperan que de dichos estudios se derive algún avance relevante en el conocimiento científico.

Son varias las propuestas que se han hecho desde la CC a fin de incrementar tanto la calidad como la transparencia en la realización de los EC. La calidad metodológica no es el único imperativo ético en la investigación, sino que también lo es el deber de difundir los resultados que se alcancen en la misma. No hacerlo supone frustrar las expectativas creadas a los sujetos que participan en EC, a los investigadores y a los centros que ponen recursos y pacientes a disposición del EC. Por ello, muchas de estas iniciativas van dirigidas a paliar los sesgos de publicación y de selección antes mencionados, y su impacto negativo en la toma de decisiones clínicas y en la formulación de políticas sanitarias eficientes. No obstante, el éxito de tales propuestas sólo será posible mediante una alianza estratégica y una comunión de esfuerzos entre las diversas partes interesadas en lograr la máxima transparencia en la realización de EC y, por tanto, en el uso eficiente del conocimiento científico. Los CEIC, junto con la administración sanitaria y las asociaciones de usuarios o afectados, se hallan entre ellas.

A continuación se detallan algunas de las propuestas que afectan más directamente al quehacer de los CEIC.

1. La recomendación de un modelo de informe de EC estructurado (por ejemplo, la propuesta del grupo de trabajo CONSORT) que contenga con la suficiente claridad y de forma exhaustiva la información relevante para su adecuada valoración crítica.
2. La adopción de un papel más activo por parte de los CEIC en la salvaguarda de la libertad de los investigadores así como en la incentivación para la publicación de los resultados de los EC. Una forma práctica de llevarlo a cabo sería velando por determinadas cláusulas del contrato de investigación, específicamente las relacionadas con los compromisos relativos a la propiedad de los datos y su confidencialidad y a las condiciones de publicación. Otra, estableciendo mecanismos de incentivación para los investigadores (por ejemplo, carrera profesional), así como mecanismos de seguimiento de los EC aprobados.
3. La exigencia de que investigadores y promotores adopten una actitud responsable mediante la explícita justificación de las propuestas de EC a través de una revisión exhaustiva y rigurosa de los estudios previos existentes. La *Cochrane Library* es una herramienta que puede ser de gran ayuda tanto para diseñar como para valorar una propuesta de investigación. Por una parte, la metodología de la revisión sistemática permite incrementar la calidad de la valoración crítica de los protocolos, contribuyendo a que se realice de forma más rigurosa, estandarizada, homogénea, transparente y objetiva. Por otra, la *Cochrane Library* puede facilitar la valoración de la legitimidad y calidad de los EC propuestos. Así, toda nueva propuesta de investigación debería considerar antes cuál es el estado de conocimientos, identificando las lagunas existentes y evitando, en lo posible, planteamientos redundantes o incluso contrarios a las pruebas de que se dispone.
4. La colaboración con iniciativas conducentes a la identificación de los EC no publicados, como la denominada *amnistía de ensayos clínicos no publicados*, promovida por los editores de aproximadamente cien revistas médicas internacionales.²⁰
5. La colaboración con iniciativas internacionales en curso, dirigida a la identificación de la totalidad de EC realizados en España mediante el acceso por parte de la CC a la información de los protocolos sometidos a valoración ética.²¹

Conclusiones

Los EC y las revisiones de la literatura científica –o

metanálisis– constituyen una fuente primordial de conocimiento científico relevante que debe contribuir al establecimiento de una práctica clínica efectiva así como a la formulación de políticas sanitarias basadas en evidencias ciertas, sólidas y fiables. Para ello, son requisitos imprescindible la calidad de los EC tanto en su diseño como en su ejecución, su oportuna difusión mediante la publicación de sus resultados y su legitimidad desde el punto de vista ético, condiciones que no siempre se cumplen.

La redundancia científica, la falta de calidad y los sesgos de publicación son amenazas importantes para la potencialidad y la razón de ser de los CEIC. Iniciativas como la CC pueden jugar un importante papel para el mejor funcionamiento de estos órganos y para incrementar la transparencia de la investigación experimental.

Es responsabilidad de todos hacer los esfuerzos necesarios para devolver a la investigación experimental en humanos todo el sentido social que tiene o que debería tener.

Referencias

1. Melker HE, Rosendaal FR, Vanderbroucke JP. Is publication bias a medical problem? *Lancet* 1993;342:621.
2. Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. Publication bias. *Lancet* 1994;343:119.
3. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1885-9.
4. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Sacks HS, Lau J. The relationship between study design, results, and reporting of randomized clinical trials in HIV infection. *Control Clin Trials* 1997;18:431-44.
5. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
6. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
7. Moscati R, Jehle D, Ellis D, Fiorello A, Landi M. Positive-outcome bias: comparison of emergency medicine and general medicine literatures. *Acad Emerg Med* 1994;1:267-71.
8. Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials* 1993, Apr 28; Doc No 50.
9. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H Jr. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials* 1987;8:33-53.
10. Chalmers I, Adams M, Dickersin K, Hetherington J, Tarnow-Mordi W, Meinert C, Tonascia S, Chalmers TC. A cohort study of summary reports of controlled trials. *JAMA* 1990;263:1401-5.
11. Chalmers TC, Franck CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publications bias. *JAMA* 1990;263:1392-5.
12. Begg CB, Berlin JA. Publication bias: a problem in interpreting medical data. *Journal of the Royal Statistical Society* 1988;151:419-63.
13. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:107-15.
14. Berlin JA, Begg CB, Louis TA. An assessment of publication bias

- using a sample of published clinical trials. *J Am Statistical Ass* 1989;84:381-92.
15. Simes R.J. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med* 1987;6:11-29.
 16. Simes R.J. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
 17. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
 18. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. *JAMA* 1992;267:374-8.
 19. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:597-9.
 20. Horton R. Medical Editors Trial Amnesty. *Lancet* 1997;350:756.
 21. European contribution to an international register of controlled trials-phase 2. Proyecto BIOMED nº BMH4-CT98-3803.

Gerard Urrútia, Xavier Bonfill. *Centro Cochrane Español. Institut Universitari Fundació Parc Taulí. Sabadell*

Noticias

Novedades editoriales. Dos libros de interés para miembros de CEIC:
 Bauchamp T. *Principios de ética biomédica*. Barcelona: Masson, 1998.
 Boladeras M. *Bioética*. Barcelona: Síntesis, 1998.

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

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
 ISSN 1131-8910
 Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
 CSU Vall d'Hebron
 08035 Barcelona

Tel.: 934 28 30 29
 Fax: 934 89 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, AstraZeneca, 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, Novartis, 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 y Zambon. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.