

Investigación Clínica y Bioética

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

A principios de 1999, *Investigación Clínica y Bioética* solicitó al Prof. Federico Mayor un artículo sobre las implicaciones éticas de las nuevas orientaciones terapéuticas. El Sr. Koichiro Matsuura, actual Director General de la UNESCO, ha aportado un manuscrito sobre dicho tema, inédito y de indudable trascendencia, que *ICB* se honra en publicar en su primer número del año 2000.

Responsabilidad y deberes humanos ante los avances de la ciencia

...y también en este número:
La «*medicina basada en la evidencia*» en el ensayo clínico

A lo largo de la historia se han producido avances científicos e innovaciones tecnológicas que han marcado profundamente la evolución de la humanidad. En la segunda mitad del siglo XX, la rapidez sin precedente del desarrollo de los conocimientos científicos y la aceleración de las innovaciones tecnológicas han provocado profundos cambios y han transformado los paradigmas de nuestra visión de las interacciones sociales.

Hacia mediados de este siglo el mundo comprobó la enorme capacidad de destrucción de ciertas aplicaciones científicas. En la actualidad, además de ese poder, los progresos de la ciencia, sobre todo de la biología y la genética, permiten penetrar en el corazón mismo de la vida, y nos dotan por primera vez del poder vertiginoso de transformar los procesos de formación y desarrollo de cualquier especie, comprendida la humana.

Las investigaciones en estos ámbitos dan lugar a técnicas que afectan a todos los aspectos de la existencia:

- la vida privada (elección de estilo de vida y de consumo, decisiones personales responsables),
- la vida familiar (proyecto de pareja, decisión de reproducirse, relaciones con los demás

miembros de la familia),

- la vida pública, con las ventajas que representa, pero también con las obligaciones que implica, en particular el deber de solidaridad con las personas más vulnerables,
- la vida económica y social, en lo relativo, por un lado, a la protección de la salud y el acceso a la atención médica, y, por otro, a las aplicaciones de las biotecnologías a la agricultura y el medio ambiente.

La toma de conciencia de los efectos humanos y sociales de la investigación científica y de las correspondientes aplicaciones tecnológicas, así como la progresión constante del movimiento bioético, son indudablemente hechos decisivos del final del siglo XX.

En el ámbito de las ciencias de la vida, sólo la ética permite trazar los límites entre lo posible y lo aceptable. El respeto a la dignidad personal, que, según proclama la Declaración Universal de Derechos Humanos, «*es inherente a todos los miembros de la familia humana*», debe prevalecer sobre cualquier otra consideración.

Resulta innegable que la comunidad científica es, en primer lugar, perfectamente consciente del peso de sus responsabilidades. Reconoce la importancia de la opinión pública y considera

que la reflexión ética es parte integral del desarrollo científico. Por su parte los responsables de la toma de decisiones, tanto del sector público como del privado, calculan cada vez más las repercusiones potenciales de los avances de la ciencia y sienten en el mundo entero la necesidad de una reflexión ética, que acompañe las investigaciones científicas y anticipe sus aplicaciones.

En un mundo multipolar caracterizado por una fragmentación sin precedente de enfoques y criterios, resulta más necesario que nunca actuar de modo que surjan valores favorables a una coexistencia tecnológica, ecológica y socialmente viable. Esta situación impone al científico, al responsable de la toma de decisiones y al ciudadano nuevas responsabilidades, que sólo pueden asumirse gracias al debate y a la elaboración de principios capaces de suscitar la más amplia adhesión.

Hoy día hay que actuar basándose en dos conceptos fundamentales, la **responsabilidad** y la **solidaridad**, necesarias no sólo por parte de cada cual en relación consigo mismo, su familia y su comunidad, sino también por parte de la sociedad frente a los individuos, y de los individuos y de la sociedad en relación con las generaciones futuras.

No cabe duda de que la UNESCO tiene una función que cumplir en este campo. Efectivamente, su Constitución le asigna un mandato ético, al afirmar en el preámbulo que la paz *«debe basarse en la solidaridad intelectual y moral de la humanidad»*. Según el artículo I de dicha Constitución, el objetivo principal de la UNESCO es contribuir al mantenimiento de la paz y la seguridad estrechando, mediante la educación, la ciencia y la cultura, la colaboración entre las naciones *«a fin de asegurar el respeto universal a la justicia, a la ley, a los derechos humanos y a las libertades fundamentales»*. Este mandato explica el afán de la Organización por promover una reflexión ética en el plano mundial.

En el campo de la genética y la biología se desarrolla actualmente uno de los debates decisivos sobre la necesidad de barreras éticas contra las desviaciones del progreso científico. Lo que a veces se denomina «revolución genética», ha tenido el mérito de volver a situar en primer plano la importancia del nexo entre la ciencia y la ética.

Uno de los muchos derroteros que sigue la reflexión en este ámbito es el referente a las consecuencias terapéuticas efectivas y potenciales de la investigación, en particular la nueva generación de medicamentos fruto de la ingeniería genética. Estas investigaciones han dado un gran salto adelante a causa de los progresos conjugados de la biología molecular, la informática y la robótica, gracias a las cuales se pudo abordar en gran escala, hace ya varios años, el desciframiento del genoma humano. Las aplicaciones que se deriven permitirán quizá hacer frente a problemas de salud que todavía no tienen solución por los medios conocidos hasta ahora. ¿Va a dar lugar el desciframiento del genoma humano a un nuevo concepto de salud?

La industria farmacéutica muestra gran interés por la farmacogenética. Esta rama de la ingeniería genética, que desarrolla nuevas pruebas para comprender mejor las reacciones individuales a la administración de un medicamento, permite aumentar la eficacia de los fármacos, determinar el tipo de pacientes para los que tal o cual producto puede ser más eficaz y no exponer a otra categoría de enfermos a efectos secundarios indeseables. Así, a la larga, la genética permitirá identificar con mayor precisión a los destinatarios de los medicamentos. Gracias a una mejor comprensión de la biología y el metabolismo, será posible, por un lado, desarrollar medicamentos más eficaces y, por otro, identificar a los pacientes y determinar las enfermedades en que esos productos surtan más efecto. Así se podrá, gracias a la identificación de los destinatarios, no ya tratar la enfermedad, sino prevenirla y reducir en consecuencia los índices de mortalidad y morbilidad: la medicina preventiva experimentará un considerable desarrollo.

Lo que falta por determinar, de hecho, es a quién van a beneficiar esas investigaciones y sus aplicaciones. Si el progreso científico debe beneficiar al mundo entero, ¿qué posibilidades reales tienen los países del tercer mundo de acceder a esas ventajas? Habida cuenta del aumento de los costos de salud, ¿podrán pagar dichos países esos servicios? ¿Es posible practicar razonablemente la terapia génica –intervención terapéutica en el genoma de un individuo, consistente en introducir un gen para paliar una

deficiencia patológica– en los países en desarrollo? ¿Qué se puede hacer para que estos países aprovechen la aportación de los medicamentos fruto de la ingeniería genética, cuyo potencial parece gigantesco? ¿Qué actitud adoptarán las empresas farmacéuticas y los propios Estados ante unas posibilidades terapéuticas cada vez más onerosas? La nueva generación de vacunas producidas mediante ingeniería genética, puede aportar la respuesta terapéutica adecuada para muchas enfermedades extendidas por toda la superficie del planeta, como el paludismo o el SIDA; lo único que falta son los medios de fabricarlas y distribuir las.

Además, el riesgo de desigualdad no sólo surge entre países «ricos» y países «pobres», sino también dentro de cada comunidad nacional o cultural, donde los nuevos tratamientos, sumamente costosos –al menos al principio– pueden dar lugar a nuevas formas de discriminación. Existe el riesgo, por ejemplo, de que el desarrollo de la farmacogenética cree una nueva categoría de enfermos, a los que el médico dirá que no es posible administrarles el medicamento que necesitan.

No sería ético reservar exclusivamente el beneficio de los avances de la genética a los países industrializados o a las personas que estén en condiciones de pagarlos. En lo sucesivo, la salud del ser humano exige un enfoque mundial. Por otra parte, enfermedades como el SIDA han puesto de manifiesto que, en este ámbito, no existen ya límites geográficos.

Por todas estas razones, resulta urgente determinar las orientaciones de una política de promoción de esas terapias en beneficio de los países en desarrollo y los grupos o poblaciones más vulnerables o incluso de todas las culturas y sociedades. Ahora bien, es fácil imaginar las dificultades que plantea semejante política de reparto.

Sin duda existen ya principios rectores y normativas, tanto en el plano nacional como internacional. Pienso en particular en la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*, aprobada por la Conferencia General de la UNESCO en 1997. La Declaración, que es el único instrumento internacional en materia de bioética, se basa en cuatro pilares:

- la dignidad de la persona,
- la libertad de investigación,
- la solidaridad entre los seres humanos, y
- la cooperación internacional.

Al insistir en la importancia de la difusión del conocimiento, afirma la necesidad de suscitar un debate democrático sobre los avances de la genética, para que la sociedad pueda asumir sus responsabilidades.

El artículo 17 de la Declaración estipula, en particular, que «*los Estados deberían respetar y promover la práctica de la solidaridad para con los individuos, familias o poblaciones particularmente expuestos a las enfermedades o discapacidades de índole genética o afectados por éstas. Deberían fomentar, entre otras cosas, las investigaciones encaminadas a identificar, prevenir y tratar las enfermedades genéticas o aquellas en las que interviene la genética, sobre todo las enfermedades raras y las enfermedades endémicas que afectan a una parte considerable de la población mundial*».

Asimismo, por lo que respecta a los países en desarrollo, el artículo 19 afirma que «*en el marco de la cooperación internacional (...), los Estados deberán esforzarse por fomentar medidas destinadas a (...) desarrollar y fortalecer la capacidad de los países en desarrollo para realizar investigaciones sobre biología y genética humanas, tomando en consideración sus problemas específicos*» y «*permitir a los países en desarrollo sacar provecho de los resultados de las investigaciones científicas y tecnológicas a fin de que su utilización en pro del progreso económico y social pueda redundar en beneficio de todos*».

* * *

La ciencia del siglo XXI debe hacer frente a problemas complejos, de dimensiones realmente mundiales. ¿Cómo responderán nuestras sociedades a esos desafíos? ¿Hasta qué punto los individuos y los grupos han de ser considerados responsables y solidarios para con las generaciones actuales y futuras?

En un mundo donde las posibilidades se multiplican sin cesar, necesitamos que las jóvenes generaciones actúen en pro de la paz, el desarrollo y la democracia. Ahora bien, ¿están correcta-

mente preparadas para asumir este papel, no sólo desde el punto de vista intelectual, sino también moral? ¿Les hemos proporcionado los medios necesarios para establecer prioridades, formular juicios de valor y fundar sus decisiones? ¿Les transmitimos el sentido de pertenencia a un único y mismo planeta, en el que la vida depende de ahora en adelante de la solidaridad internacional?

Para dar respuesta afirmativa a estas preguntas, es preciso garantizar un intercambio de datos e ideas con total libertad entre científicos, responsables de la toma de decisiones, especialistas y representantes de todos los sectores de la sociedad civil, con objeto de definir las preguntas, establecer puntos de referencia, proponer

soluciones de recambio y recomendar opciones. Una vez más está claro que sólo la práctica de la democracia y la participación activa de todos los ciudadanos garantizarán el futuro.

La aceleración y mundialización de los cambios que acontecen en la actualidad nos obligan a adoptar una visión global, anticipadora y abierta, si queremos que el mundo de mañana se construya en el respeto de la dignidad humana y no a expensas de ella. Es así como la UNESCO concibe su función de foro intelectual del sistema de las Naciones Unidas: una función de reflexión, sensibilización y alerta en sus esferas de competencia y, en virtud de su mandato ético, al servicio de los derechos humanos y las libertades fundamentales.

Koichiro Matsuura. *Director General de la UNESCO. París*

Novedades editoriales y noticias

Guía de la buena prescripción. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1998. Este manual constituye una guía para la prescripción racional y demuestra que la prescripción de un fármaco es un proceso que incluye muchos otros componentes. Explica los principios de la selección de medicamentos para la práctica habitual. Los ejemplos ilustran como seleccionar, prescribir y supervisar un tratamiento, y como comunicarse de manera eficaz con los pacientes. La adaptación en castellano de la *Guide to Good Prescription* es distribuida por Díaz de Santos S.A. Precio: 1.995 pta.

Comité International de Bioéthique de l'UNESCO. Actes de la cinquième session. Décembre 1998. La quinta sesión del Comité Internacional de Bioética (CIB) de la UNESCO tuvo lugar en Noordwijk, Holanda, del 2 al 4 de diciembre de 1998. El volumen I de las actas recoge los discursos de Federico Mayor, Director General de la UNESCO, y de Ryuichi Ida, nuevo presidente del CIB. En el volumen II se publican los resúmenes de las aportaciones a la reunión sobre «Ética y Medicina Preventiva» y a la mesa redonda sobre «Ética y utilidad de la ingeniería genética en la industria». Entre estos últimos, merece mención la conferencia de PK Manasco titulada *Why are pharmaceutical companies conducting genetic research?* Las actas pueden solicitarse a: UNESCO, 7, place de Fontenoy, 75352 Paris 07 SP.

Correo electrónico. *Investigación Clínica y Bioética* dispone de una nueva dirección: icb@icf.uab.es

Implicaciones de la «medicina basada en la evidencia» en el diseño de ensayos clínicos

La medicina basada en la evidencia (MBE) ha supuesto una completa revolución en la forma de concebir y ejercer la medicina, al promover la búsqueda sistemática de la mejor evidencia disponible ante cualquier situación que exija una resolución.¹ Así, el médico antes de tomar una decisión (preventiva, diagnóstica o terapéutica), deberá buscar activamente la evidencia disponible sobre el tema en cuestión, y posteriormente conjuntarla con su experiencia personal ganada durante años de práctica profesional. De esta manera, podrá tomar, al final, la mejor decisión posible para resolver el problema que presenta su paciente.²

Aunque esta nueva filosofía no está exenta de problemas de índole conceptual y de críticas en su forma de funcionar,^{3,4} la asunción de sus principios ha supuesto un importante revulsivo a la hora de enfocar la práctica médica de diferentes especialidades, lo que en el día a día, va a suponer que en la rutina asistencial se empiecen a utilizar las alternativas terapéuticas que van a producir los mejores resultados clínicos.^{5,6}

Teniendo en cuenta que la incorporación de la MBE a cualquier área relacionada con la clínica, es médicamente deseable y éticamente exigible, en este trabajo vamos a describir cómo y en qué medida, la MBE puede ser aplicada en el diseño de los protocolos de ensayos clínicos (EC). Para lograr este cometido, revisaremos los puntos claves de su elaboración, empleando una lista guía confeccionada en nuestro país,⁷ junto a otra preparada posteriormente, a nivel internacional.⁸ A continuación, se intentará delimitar, de entre todos los apartados existentes en estas guías, aquéllos en los que el uso de la MBE podría ser más interesante para lograr tener una información fidedigna y precisa que, posteriormente, nos ayude a lograr su adecuada y correcta elaboración.

En la tabla 1, se especifican los apartados en los que la MBE pudiera tener un mayor protagonismo y utilidad, y donde ésta podría dar mayores aportaciones.

En la tabla 2, se detallan las preguntas que deberían surgir en el momento de diseñar y elaborar cualquier protocolo de EC, y cómo la MBE podría ayudar a responder la dudas existentes, al aportar la mejor evidencia disponible de cada una de ellas. A la hora de catalogar y clasificar la información hallada, deberían seguirse las clasificaciones existentes sobre su gradación y calidad, empleando a poder ser la evidencia que ofrezca garantías por su alto grado de validez y precisión.⁹

En relación con el apartado sobre la justificación de la realización del EC, será necesario aportar datos sobre la evidencia disponible de la eficacia y seguridad de los tratamientos existentes en el mercado para el manejo de la enfermedad en la que se centra el EC, intentando conocer el grado de control logrado con las terapias disponibles y la incidencia de efectos secundarios que desencadenan (lo que nos ayudará a conocer la verdadera necesidad de nuevas opciones terapéuticas).

En cuanto a la definición del objetivo del EC, será necesario que, tanto el objetivo principal como los secundarios, sean importantes y esté justificada su evaluación y estudio acorde a la evidencia existente de la patología y de los medicamentos del mismo grupo farmacológico que el fármaco

Tabla 1. Puntos en el diseño de un ensayo clínico donde puede ser mayor la aportación de la medicina basada en la evidencia

- Justificación para la realización del ensayo clínico
- Definición de su objetivo: hipótesis, objetivos clínicos y análisis de sub-grupos
- Criterios de selección de los pacientes
- Definición del tratamiento experimental y control
- Variables principal y secundarias de valoración
- Diseño estadístico
- Acontecimientos adversos
- Incorporación de análisis de evaluación económica
- Inclusión de estudios para valorar la calidad de vida asociada a la salud

Tabla 2. Preguntas de cada apartado a las que la medicina basada en la evidencia podría ayudar a contestar

Justificación para la realización del ensayo clínico

- ¿Existe suficiente evidencia de la necesidad de su puesta en marcha?
- ¿Existen datos de un insuficiente control de la patología diana?
- ¿Hay dudas razonables acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos existentes para su tratamiento?

Definición del objetivo: hipótesis, objetivos clínicos y análisis de subgrupos

- ¿Es coherente el objetivo principal del ensayo clínico? ¿Y los secundarios?
- ¿Se justifica la hipótesis del estudio acorde a los conocimientos existentes?
- ¿Debería realizarse un análisis de subgrupos, basándonos en la evidencia disponible?

Criterios de selección de los pacientes

- ¿Están suficientemente acreditados y justificados los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes?

Definición del tratamiento experimental y del control

- ¿Se ha escogido el comparador adecuado?
- ¿Es coherente el tratamiento concomitante permitido?

Variables principal y secundarias de valoración

- ¿Se han escogido las más apropiadas para el estudio?
- ¿Se pueden cuantificar de forma objetiva?

Diseño estadístico

- ¿Se ha realizado una predeterminación del tamaño muestral necesario, fundándose en evidencias claras y fiables?
- ¿Se emplean las pruebas estadísticas más convenientes?

Acontecimientos adversos

- ¿Se emplea el método de recogida más adecuado?
- ¿Se utiliza la técnica de imputabilidad más congruente?

Incorporación de análisis de evaluación económica

- ¿Es el tipo de análisis incluido el más idóneo conforme las variables de eficacia y la perspectiva elegida para el estudio?
- ¿Se han realizado las pruebas más apropiadas a la hora de analizar los resultados?

Inclusión de una valoración de la calidad de vida asociada a la salud

- ¿Se ha empleado el instrumento de medición más ajustado acorde a las características de la enfermedad y los pacientes estudiados?
- ¿Es válido, fiable y sensible a los cambios? ¿Está adaptado y validado en el idioma en el que se desarrollará el estudio?

en estudio. Será necesario especificar y acreditar la elección del objetivo principal (y porqué no se han elegido otros), y habrá que detallar si se realizarán análisis a subgrupos de pacientes, para intentar comprobar si se alcanzan todas las hipótesis del EC en los diferentes subgrupos de pacientes. De nuevo, será importante fundamentar esta decisión en los conocimientos que obtengamos sobre posibles discrepancias en los resultados, dependiendo de diferentes subgrupos de población.

En relación a los criterios de selección de los pa-

cientes, es necesario que la población del estudio esté claramente definida, y que además se haya escogido basándose en las características de la enfermedad diana, recopiladas a través de revisiones sistemáticas de la información accesible. A la hora de fijar los criterios de exclusión, será necesario aportar evidencias de las causas de exclusión de determinados subgrupos de pacientes.¹⁰

Un punto crucial en el diseño de un EC, es el grupo control elegido para ser comparado con el fármaco en evaluación. Será necesario poder justificar, apo-

yado en informaciones fidedignas existentes en la literatura, que el producto escogido como comparador (placebo, medicamento u otra intervención) es el más adecuado para el propósito del estudio. Además, cuando se fije la medicación permitida en el estudio, sería deseable tener claras evidencias de que su empleo no va a interferir a la hora de evaluar los criterios de respuesta de ambos grupos en estudio (tratamiento activo y control).

Otro de los puntos esenciales en todo protocolo de EC son las variables principal y secundarias de valoración de los resultados. Siempre deberá escogerse aquéllas que hayan demostrado, con fehacientes evidencias, que son las más apropiadas para poder conseguir el objetivo fijado. Será necesario justificar claramente las elegidas (cualitativas, cuantitativas, predictivas, etc.), y siempre deberían ser lo más objetivas posibles y tener relevancia clínica. Además, debería existir clara constancia de su validación, es decir que midan lo que realmente se quiere medir.¹¹

En cuanto al diseño estadístico del EC, punto asimismo clave, es necesario realizar siempre una estimación del número de pacientes que será necesario incluir en el estudio para poder obtener conclusiones significativas. Este cálculo tendría que estar basado en evidencias científicas existentes, teniendo que estar plenamente justificado lo que se considera como diferencia clínicamente relevante.¹² Además, siempre sería deseable que se empleasen fórmulas y métodos ampliamente validados, que incluyesen el error comúnmente empleado (habitualmente 5%), el error deseable (normalmente inferior al 20%) y la potencia estadística del estudio, que debería oscilar entre el 80 y el 90%.¹³

Las pruebas estadísticas que se empleen en el EC, tendrían que ser las más adecuadas acorde al tipo de variable a medir y a la hipótesis del estudio, y podría ser de alto valor revisar las pruebas utilizadas en estudios similares realizados y publicados, ya que nos servirían para indicarnos posibles problemas futuros en el análisis y como se podrían solventar de la mejor manera, antes del inicio del estudio. Sería deseable que se aclarase la no realización de determinadas pruebas, basándose en conocimientos sacados de revisiones sistemáticas de otros EC publicados.¹⁴

Uno de los aspectos más olvidados a menudo en el diseño de un EC, es la notificación, recogida y evaluación de los acontecimientos adversos (AA)

acaecidos durante su desarrollo. Dado que en un EC, la seguridad mostrada es tan importante como la eficacia encontrada, será necesario utilizar el método de recogida de AA que esté más y mejor validado y que haya demostrado más sensibilidad, tras realizar una revisión sistemática de la literatura. Además, deberá emplearse el método de imputabilidad que esté más contrastado y que sea más específico para la patología y los pacientes bajo evaluación en el EC.

Si el EC va a incorporar un análisis de evaluación económica dentro de su protocolo, será imprescindible elegir el tipo de análisis más conveniente a realizar (minimización de costes, coste-efectividad o coste-utilidad), basándose en la patología en estudio, los agentes decisores que posteriormente emplearán los resultados del AEE y la evidencia hallada en la literatura sobre AEE realizadas a fármacos del mismo grupo terapéutico. Por otra parte, sería necesario que la evaluación de los resultados del AEE se efectuará de la forma más correcta, empleando el análisis incremental de ambas opciones (y no sólo el cociente medio coste/efectividad de cada alternativa), y que se reportase su intervalo de confianza de forma conjunta.¹⁵

La medición de la calidad de vida asociada a la salud (CVAS) es un parámetro que cada vez tiene más importancia, tanto en la evaluación de nuevos medicamentos como en la investigación de servicios sanitarios y en la asignación de los recursos sanitarios. Por estos motivos, cada vez es más frecuente incluir estudios de este tipo dentro de los protocolos de EC. Sin embargo, si se quieren obtener resultados firmes y precisos, será necesario emplear los instrumentos que hayan presentado mayor validez y fiabilidad y que hayan sido más sensibles al cambio en estudios efectuados de calidad de vida en la misma enfermedad diana del estudio (o en patologías similares), cuando se hayan utilizado poblaciones similares a la que se incluirá en el EC. Será totalmente imprescindible, que antes de emplear un instrumento para medir la CVAS, se verifique apropiadamente que está adaptado y validado al idioma del país donde se va a realizar el EC. De otra forma, será difícil dar credibilidad absoluta a los resultados que se obtengan.¹⁶

El empleo rutinario de la MBE y su forma de aportar evidencias sólidas y robustas sobre la información existente (tanto la publicada como la propia experiencia de cada uno), va a ser de gran ayuda a la hora de diseñar y elaborar un protocolo de EC. Su uso nos va a permitir disponer de

la mejor evidencia sobre las características de la enfermedad diana (diagnóstico, pronóstico, tratamientos, etc.) y sobre las intervenciones (farmacológicas o de otra índole) que van a ser evaluadas en el protocolo de EC.

Referencias

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Guerra-Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la medicina práctica. *Med Clin (Barc)* 1996;107:377-82.
3. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence of evidence-based medicine". *Am J Med* 1996;107:377-82.
4. Soto J. Medicina basada en la evidencia: pero ¿en qué evidencia? *Med Clin (Barc)* 1998;110:539-41.
5. Goldner EM, Bilsker D. Evidence-based psychiatry. *Can J Psychiatry* 1995;40:97-101.
6. Grimes DA. Introducing evidence-based medicine into a department of obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1995;86:451-7.
7. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1993;100:780-7.
8. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
9. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995;105:740-3.
10. Chalmers TC, Smith HJ, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized controlled trial. *Control Clin Trials* 1981;2:31-49.
11. Galende I, Tristán C. Problemas prácticos en un ensayo clínico (II). En: F. García Alonso, OM Bakke (eds) *Metodología del ensayo clínico*. Barcelona. Doyma, 1991:21-30.
12. Carné X, Moreno V, Porta M, et al. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Barc)* 1988;92:72-7.
13. Pocock SJ. Current issues in the design and interpretation of clinical trials. *Br Med J* 1985;290:39-42.
14. Mora i Ripoll R. Cómo mejorar la calidad estadística de los artículos presentados a revistas biomédicas: lista de comprobación para los autores. *Med Clin (Barc)* 1999;113:138-49.
15. Haycox A, Drummond M, Walley T. Pharmacoeconomics: integrating economic evaluation into clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:559-62.
16. Badia X, Carné X. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. *Med Clin (Barc)* 1998;110:550-6.

Javier Soto Alvarez. Searle División Farmacéutica. Monsanto España S.A. Madrid

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^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 3029
Fax: 934 89 4109
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, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pharmacia-Upjohn, Phoenix International España, Roche, Rhône-Poulenc Rorer, Rovi, Schering España, Searle, Sero, Servier, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest y Zambon. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.