



PRINCIPIOS BÁSICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Joan-Ramon Laporte

PRÓLOGO

En la primera edición de este Manual, en 1993, se incidía en la relevancia que la investigación clínica sobre la propia práctica asistencial y sobre la identificación de factores y grupos de riesgo y la forma de evitarlos, tiene en la práctica clínica. Tan evidente es ello, que no es posible pensar en una investigación clínica de excelencia que no tenga su reflejo práctico en la clínica diaria. Pero para que esa investigación alcance los niveles máximos, y precise y establezca la mejor forma del conocimiento, requiere del método científico como referente de todas las normas y reglas que permitan alcanzar el conocimiento válido.

La investigación clínica debe entenderse en un contexto social y global, en donde una de las principales funciones del clínico sea la de conseguir la mayor eficiencia científica y técnica para lograr de la forma más propicia responder a todas las cuestiones que se le presentan en el ejercicio de su actividad. No existe duda alguna de que el amplio desarrollo que la Medicina ha alcanzado en las últimas décadas se debe, sobre todo, al empuje que la investigación clínica ha tenido en todas las áreas y al correcto proceder con que se han puesto de manifiesto los avances médicos.

La segunda edición de esta publicación no sólo mantiene sus contenidos sobre la evaluación de los efectos de los medicamentos y de ensayos clínicos controlados, sino que se adentra en la importancia que el contexto cultural, genético y climático tienen, en la consideración que debe hacerse de los valores de la práctica médica y de investigación, y en la validez de los metaanálisis de ensayos clínicos y de los ensayos clínicos en un solo paciente.

Hoy nadie duda que la intuición y la autoridad carecen de valor para sustentar el conocimiento científico y sólo es el método basado en la observación controlada y en la comprobación el que puede hacer avanzar ese conocimiento. En estos "Principios Básicos de Investigación Clínica" encontramos las respuestas para que la aplicación de los procesos necesarios y la interpretación de los datos resultantes se realice de la forma más eficiente.

Estoy seguro que esta publicación es especialmente importante en el campo de la investigación clínica y no sólo por su estructura, sino porque la riqueza de su contenido y la espléndida bibliografía consiguen que el planteamiento intelectual que su autor, el Prof. J. R. Laporte, buen conocedor de esta materia, ha plasmado haga que su aplicación sea fácil y útil para el que necesite acercarse con rigor científico a la investigación clínica.

Dirigido fundamentalmente a los profesionales sanitarios interesados en el apasionante campo de la investigación clínica, el libro nos conduce a lo largo de sus ocho capítulos al conocimiento de los métodos científicos que contribuyen a la planificación de la investigación y a valorar de forma crítica los trabajos científicos que la literatura médica nos ofrece actualmente. Nos facilita la comprensión del método científico y nos hace que su complejo y difícil desarrollo esté al alcance del no iniciado.

Prof. Alfonso Moreno

Presidente del Consejo
Nacional de Especialidades
Médicas

NOTA INTRODUCTORIA

Comentaba en el Prólogo a la 1ª edición que nos cuesta distinguir las técnicas de los métodos y aceptar que la buena investigación clínica es la que se realiza con método riguroso. Este método reposa en cuatro pilares: que la pregunta o cuestión formulada sea relevante, que esté enunciada de manera precisa y operativa, que sea abordada o respondida con el mejor medio disponible en cada circunstancia, y que evite redundancias o repeticiones de cuestiones que ya han sido examinadas por otros investigadores. Añadía que es imprescindible una dosis de curiosidad y de entusiasmo por lo que se examina.

Como se ha dicho con frecuencia, el ensayo clínico es, entre los métodos de investigación clínica, el "patrón oro", el que, gracias a su característica inherente (la distribución aleatoria), está sujeto a menores posibilidades de sesgos. Esta consideración no ha cambiado. Sin embargo, mayor validez interna del método no implica mayor relevancia de los resultados obtenidos. Actualmente es común examinar protocolos de ensayos clínicos bien diseñados, cuyo "único" problema es que pretenden evaluar aspectos de escaso interés farmacológico, terapéutico, epidemiológico o sanitario. ¿Qué interés tiene la evaluación del quinto fármaco de una serie en una indicación para la que ya hay cuatro análogos que le han precedido en su desarrollo? ¿Qué interés tiene la evaluación de un nuevo hipocolesterolemia o de un nuevo fármaco para la osteoporosis si no se conocen, respectivamente, el impacto de la hipercolesterolemia como factor de riesgo de cardiopatía isquémica o la epidemiología de las fracturas en mujeres postmenopáusicas en nuestro medio? En relación con estos ejemplos, tendría mucho más interés conocer los determinantes epidemiológicos y la historia natural de la cardiopatía isquémica *en nuestro medio* y conocer la epidemiología de las fracturas "espontáneas" y su impacto sobre la demanda asistencial; para ello serían de mucha utilidad métodos de investigación cuya validez intrínseca podría ser considerada "subóptima" en comparación con el ensayo clínico.

En los últimos años ha irrumpido con fuerza en numerosísimas publicaciones el concepto de la "medicina basada en pruebas". Esta moda refleja en parte la importancia que de manera creciente reguladores e industria farmacéutica han concedido a los ensayos clínicos: se ha alcanzado un consenso global sobre la necesidad de demostrar la "eficacia" de los nuevos medicamentos por medio de ensayos clínicos controlados. De este modo, los organismos

reguladores y autoridades sanitarias exigen ensayos clínicos como uno de los elementos necesarios para obtener el registro de un nuevo medicamento. Como consecuencia, se realizan y publican muchos más ensayos clínicos que antaño, y actualmente se pueden encontrar ensayos que sustentan la eficacia de la mayoría de los medicamentos disponibles en indicaciones específicas. Si hace unos años bastaba con examinar si había ensayos clínicos que demostraran la eficacia de un determinado medicamento antes de adoptarlo como uno de los de uso común (o de incluirlo en el formulario de un hospital), en la actualidad estas decisiones son más complejas, y se basan sobre todo en una consideración atenta de los objetivos, los métodos y los resultados de cada ensayo o de otros estudios destinados a evaluar eficacia, seguridad, conveniencia o comodidad y coste.

Un buen clínico debe saber a la vez leer críticamente las publicaciones científicas y producir información relevante. Leer críticamente significa evaluar la pertinencia de los problemas investigados, los métodos aplicados y la interpretación de los resultados obtenidos. Producir información relevante implica saber identificar los problemas que deben y pueden ser objeto de investigación, formularlos, y ser protagonista (generalmente como parte de un equipo) de la elaboración del plan de investigación.

En los últimos años se han publicado varios textos similares al que tiene en sus manos, todos ellos de gran calidad. El presente no pretende ser el más exhaustivo, sino sobre todo interesar a los profesionales sanitarios en el apasionante campo de la investigación clínica, en su sentido más amplio, estimulando la autonomía del lector para investigar un problema o una situación, y para aprender a leer las publicaciones científicas clínicas. Su lectura debe contribuir a que términos como "doble ciego", " $p < 0,05$ ", "casos y controles", etc. dejen de ser fetiches-misterios, para convertirse en herramientas conceptualmente sencillas, útiles para la evaluación de la actividad asistencial.

Esta nueva edición está muy ampliada respecto a la anterior. Se han reorganizado las generalidades sobre los objetivos y métodos de la investigación clínica, se han ampliado algunos aspectos del ensayo clínico, como el análisis de subgrupos, los aspectos estadísticos y éticos y las publicaciones sobre ensayos clínicos, se han añadido cuatro nuevos capítulos, sobre efectividad y eficacia, metaanálisis, ensayos en un solo paciente y farmacoeconomía, y el Glosario ha sido revisado y ampliado (sobre todo con términos de farmacocinética, desarrollo preclínico de fármacos, estadística y biotecnología genética), e incluye casi 750 términos. Para su elaboración me he basado en numerosos textos y diccionarios,^a aunque he reformulado la mayoría de las definiciones y he optado por añadir en ocasiones algún comentario personal a muchas de ellas. Carles Vallvé ha escrito el capítulo sobre Normas de Buena Práctica Clínica. Agradezco asimismo las precisiones y comentarios de Eulalia Dalmau, Javier Jiménez, Josep Maria Castel y Xavier Vidal, así como los comentarios a versiones anteriores de Fernando Antezana y Jorleny Rojas.

Eduard Diogène me sugirió la idea de la portada, *El sueño de la razón produce monstruos*, que Goya comentaba así: " La fantasía abandonada de la razón produce monstruos imposibles: unida con ella es madre de las artes y origen de sus marabillas"

La 1ª edición de este libro, que fue promovida por Zeneca, tuvo una amplia difusión, en España y en América Latina. AstraZeneca me propuso preparar esta 2ª edición del mismo modo abierto que en ocasión de la primera; su actual Director Médico Ramón Estiarte me ha ayudado en la selección de términos para el Glosario. A él y al anterior Director Médico de Zeneca, Manuel Martín, agradezco su idea inicial, su estímulo y ayuda, y las facilidades que han dado para la difusión de este libro.

Joan-Ramon Laporte

^a Han sido especialmente útiles el *Diccionario de epidemiología* de JM Last (Barcelona: Salvat, 1989), el excelente artículo de Inés Galende (cita 29 de la bibliografía), *Dictionary for clinical trials*, de S Day (Chichester: John Wiley, 1999), *Elementary economic evaluation in health care*, de T Jefferson, V Demicheli y M Mugford (Londres: BMJ, 1996), *A dictionary of pharmacology and allied topics*, 2ª ed, de D Laurence y J Carpenter (Amsterdan: Elsevier, 1998) y *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*, 2ª ed, de B Bégau (Burdeos: Arme-Pharmacovigilance Éditions, 1995).

I

LA EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se han introducido en terapéutica numerosos antibióticos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, etc., y para el tratamiento de síntomas comunes, como analgésicos, antihistamínicos, etc. Se trata de productos que, a diferencia de la mayoría de los remedios disponibles en el primer tercio del siglo, son capaces de alterar profundamente mecanismos fisiológicos específicos, mejorar síntomas y modificar favorablemente el curso de numerosas enfermedades.¹

Así pues, en menos de cincuenta años se ha pasado de disponer apenas de una docena de medicamentos activos, al uso de miles de entidades quimicofarmacéuticas distintas con finalidad terapéutica. Por otra parte, la cuantía del consumo de medicamentos crece vertiginosamente, más que otros gastos sanitarios y varias veces más que el producto nacional bruto de muchos países. Este crecimiento se debe en parte a la cobertura farmacéutica de sistemas de seguridad social, y en parte al consumo del sector privado. De este modo, se prevé que en el período 1997-2004 el consumo farmacéutico mundial habrá crecido un 64%, de 308.000 a 506.000 millones de dólares.²

La llamada explosión farmacológica posterior a la Segunda Guerra Mundial dio lugar, en los años sesenta a noventa, a grandes avances en el

tratamiento de enfermedades que antes eran inexorablemente mortales o incapacitantes. Este fenómeno de renovación tecnológica no se ha limitado a la terapéutica farmacológica, sino que ha abarcado también otros campos de la medicina, por ejemplo el del diagnóstico. Naturalmente, este progreso se ha acompañado de accidentes, como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios de los sesenta. Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo y aplicación de métodos clínicos y epidemiológicos para evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no.³

En los últimos años asistimos a cambios profundos en el desarrollo de nuevos fármacos. Los avances en inmunología y biotecnología genética ya han permitido introducir en terapéutica una serie de anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos, y enzimas que posiblemente modifiquen el pronóstico a largo plazo de una amplia variedad de enfermedades. Se comienzan a desarrollar modalidades de terapia génica; la secuenciación del genoma humano puede revolucionar la práctica terapéutica. Estos avances plantean inevitables incertidumbres sobre eficacia y seguridad, al igual que con los fármacos "convencionales", así como nuevos retos e interrogantes. Éstos derivan no sólo de la naturaleza de la investigación que los produce (que ya no es tan farmacológica en sentido estricto), sino también de los elementos que configuran la revolución tecnológica que estamos viviendo, como los avances en telemática, la consiguiente difusión masiva de información (no siempre fiable ni relevante), la implicación más activa de los usuarios (los cuales tienen mayor acceso a una información que antes les estaba prácticamente vedada), la crisis de la medicina paternalista, y la globalización y el nuevo escenario industrial y de crisis del estado de bienestar a que da lugar.⁴ Véanse en el Glosario *ADN recombinante, Anticuerpo monoclonal, Biotecnología, Genoma, Ingeniería genética, Oligonucleótidos antisentido y Terapia génica.*

El impacto del uso de medicamentos sobre los indicadores de salud

En la figura 1 se representa la evolución de la mortalidad por tuberculosis en Inglaterra y Gales entre 1900 y 1970. Se indican además las fechas de introducción en terapéutica de la estreptomina y la isoniacida, los dos primeros antituberculosos con eficacia demostrada. Obsérvese que la disponibilidad de estos dos quimioterápicos no modificó aparentemente la pendiente de la caída de las cifras de mortalidad. Obsérvese también que la mayor parte de la reducción de la mortalidad por tuberculosis durante este siglo se había producido antes, y no después, de la introducción en terapéutica de los fármacos antituberculosos. Hay otra característica de la figura 1 que también llama la atención: la caída de la mortalidad por tuberculosis se vio interrumpida

pida en dos ocasiones, precisamente en los períodos de las dos guerras mundiales. Este ejemplo nos recuerda que los principales determinantes de la mortalidad por tuberculosis (¿sólo por tuberculosis?) no radican en la disponibilidad de fármacos eficaces, sino en las condiciones de vida, y que, a medida que éstas mejoran, disminuye la mortalidad por esta enfermedad. Otra posible interpretación es que la mortalidad por tuberculosis no constituye un indicador adecuado para medir los efectos de los fármacos antituberculosos con estadísticas generales de mortalidad, porque éstas no informan sobre el número de casos incidentes de cada enfermedad, y por lo tanto no reflejan las modificaciones del pronóstico.⁵

En cualquier caso, dado que hay otros factores que son potentes determinantes del estado de salud (tales como dieta, otras condiciones materiales de vida, clima, ambiente), los efectos de los medicamentos no se reflejan de manera evidente sobre indicadores generales como la tasa de mortalidad o la esperanza de vida. Es necesario por lo tanto concebir y diseñar otros métodos para evaluar los efectos del uso de medicamentos.

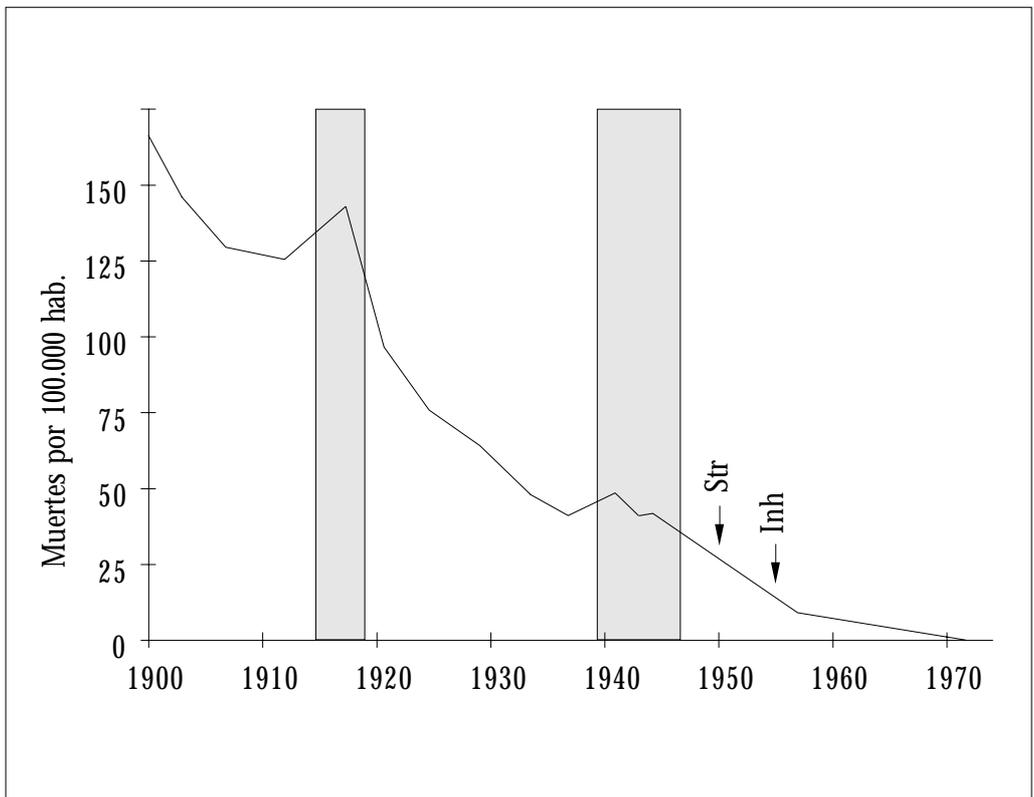


Figura 1. Mortalidad por tuberculosis en Inglaterra y Gales entre 1900 y 1970. *str* e *inh* indican las fechas de introducción en terapéutica de la estreptomina y la isoniacida, respectivamente.

Variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos

La teoría biológica y la práctica clínica muestran que no hay dos seres exactamente iguales. Análogamente, en farmacología básica, con el uso de modelos experimentales se puede comprobar variabilidad cuantitativa (de la intensidad) de la respuesta, tras la adición o la administración de dosis o concentraciones iguales de un fármaco determinado.

En terapéutica también es frecuente que, tras la administración de una misma dosis "habitual" de un medicamento, algunos pacientes presenten la respuesta esperada, otros respondan de manera excesiva, y otros muestren una respuesta farmacológica insuficiente o incluso nula. Así por ejemplo, tras cuatro o cinco días de tratamiento con una dosis "inicial" de un anticoagulante oral, una proporción de los pacientes presenta un alargamiento del tiempo de protrombina dentro de los límites deseados, otra por debajo (con lo que estarán en riesgo de tromboembolismo) y otra por encima (con el consiguiente riesgo de hemorragia); dado que estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho (es decir, dado que existe poca diferencia entre las concentraciones plasmáticas que dan lugar a un efecto terapéutico y las que producen toxicidad), será necesario "individualizar" su dosificación sobre la base de los resultados de las sucesivas determinaciones del tiempo de protrombina, que además deberán ser relativamente frecuentes.

En los años sesenta y setenta los trabajos pioneros de la farmacología clínica demostraron que los principales determinantes de la variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a los fármacos son de tipo farmacocinético, es decir, debidos a diferencias en la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción.

La absorción oral puede variar (en velocidad o en cuantía) por diferencias en las características biofarmacéuticas del medicamento, por alteraciones de la velocidad del vaciado gástrico y del tránsito intestinal, por interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente y que la interfieran, o bien por alteraciones patológicas (por ej., colestasis, que dificulta la absorción de los fármacos y vitaminas muy liposolubles). La absorción tras administración por vía transdérmica, inhalatoria e intranasal también es objeto de amplia variabilidad inter e intraindividual; las vías subcutánea e intramuscular también dan lugar a variabilidad, aunque generalmente no tanta.

En caso de administración de dosis repetidas, la variabilidad en la velocidad de la metabolización hepática y extrahepática de los fármacos también puede determinar concentraciones plasmáticas e hísticas más o menos elevadas, que a su vez determinarán mayor o menor intensidad y duración del efecto farmacológico. La capacidad de los sistemas enzimáticos microsomales para metabolizar medicamentos puede variar ampliamente, como consecuencia de fenómenos de inducción y de inhibición enzimática; la primera puede ser consecuente a la exposición a toxinas ambientales (humo de tabaco, insecticidas, toxinas industriales como la dioxina,

etc.). Algunos alimentos (por ej., zumo de pomelo) pueden actuar como potentes inhibidores de la metabolización hepática de fármacos.

Asimismo, puede registrarse amplia variabilidad en la distribución de los fármacos, que a menudo es consecuencia de diferencias en la proporción fijada a las proteínas plasmáticas, sobre todo en caso de hipoalbuminemia, y que también puede ser consecuencia de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o de interacciones por desplazamiento de la fijación a proteínas plasmáticas.

Los procesos de excreción renal y por otras vías también muestran variabilidad intra e interindividual. En recién nacidos, pacientes de edad avanzada, y en los que padecen insuficiencia renal, la excreción renal de los fármacos (o de sus metabolitos) habitualmente eliminados por esta vía puede ser limitada, lo que eventualmente origina acumulación si se administran dosis repetidas.

La presencia de enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal, hepatopatía avanzada, insuficiencia cardíaca, diversas endocrinopatías, trastornos hidroelectrolíticos y muchas otras, también puede determinar modificaciones de la velocidad y la cuantía de la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción de los fármacos. Se han descrito asimismo motivos algo más sutiles de variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética: diferencias entre sexos, según la fase del ciclo menstrual en mujeres, determinadas por la alimentación, la posición del paciente, la temperatura ambiente, la temperatura corporal, etc.

La variabilidad en la respuesta a los fármacos también puede ser de causa farmacodinámica (es decir, relacionada específicamente con la interacción fármaco-receptor y de modo más general con la naturaleza de la enfermedad tratada). Así por ejemplo, ciertas formas de epilepsia responden mejor al tratamiento farmacológico que otras que comparten mecanismos fisiopatológicos básicos con las primeras. La variabilidad farmacodinámica puede ser consecuencia directa de la influencia de factores genéticos (por ej., déficit en glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa), pero más a menudo lo es de factores ambientales (por ej., ingesta dietética de sal, temperatura) y con frecuencia de factores patológicos (fase de evolución de la enfermedad tratada, presencia de comorbilidad, etc.).

Variabilidad interindividual y causalidad

La identificación de factores que determinan variabilidad en la respuesta a los fármacos explica las razones por las que lo observado en un paciente no va a ser necesariamente confirmado en todos los que presenten la misma enfermedad. Por otra parte, la historia de la terapéutica moderna muestra que los fármacos pueden ser extraordinarias herramientas para ayudar a restaurar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez también pueden ser causa de importante patología. Conceptos de uso común, como eficacia, relación beneficio/riesgo, coste/beneficio, etc., pueden ser aplicados en general a un fármaco

en el tratamiento de una enfermedad determinada, pero informan poco sobre lo que va a ocurrir en cada paciente en particular. Por eso, la posibilidad de incorporar una nueva intervención terapéutica a las que ya se suelen utilizar en la práctica habitual, plantea preguntas por lo menos en dos niveles conceptuales:

- En primer lugar, si la nueva intervención terapéutica es eficaz, razonablemente segura y efectiva en relación a su coste. Estas preguntas se refieren a las cualidades de la intervención considerada en general, como "valor promedio", y se suelen responder con los resultados de ensayos clínicos y otros diseños de investigación clínica.
- En segundo lugar, si la nueva intervención será eficaz, razonablemente segura y efectiva en relación a su coste en un paciente determinado. Estas preguntas se refieren a la interacción entre la intervención considerada y el paciente particular. Se responden con un examen de las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y otros estudios ("¿es *este* paciente similar a los incluidos en los ensayos clínicos sobre este fármaco?"),⁶ y con una cuidadosa consideración de las características (edad, presencia de patología concomitante, uso simultáneo de otros fármacos, etc.) de cada paciente. En cualquier caso, la prescripción de un medicamento es siempre una experimentación (véase la introducción del Capítulo VII).

Aunque en la actualidad los ensayos clínicos constituyen el método más común en el que se basa la mayor parte de las publicaciones sobre la eficacia de los nuevos medicamentos, desde una perspectiva clínica es preciso recordar que la mayoría de los ensayos se realizan para cumplir con un requisito regulador, y que su objeto es establecer la eficacia "promedio" del fármaco. Pero un fármaco con eficacia demostrada desde un punto de vista regulador no es necesariamente eficaz en todos los pacientes que lo toman, y puede no serlo e incluso dar lugar a un empeoramiento del estado clínico.

En los capítulos siguientes se resumen algunas orientaciones para la lectura e interpretación de ensayos clínicos y otros diseños de investigación clínica, y se sugieren métodos de evaluación de la eficacia en pacientes individuales.

Bibliografía

1. Garattini S. "Pharmacocentricity": from elixirs to magic bullets. *Lancet* 1999;354 (suppl 4): 51.
2. Anónimo. Strong growth in 1999 global pharma sales. *Scrip* 2000;2549:16.
3. Laporte JR, Baksas I, Lunde PKM. General background. En MNG Dukes (ed) *Drug utilization studies. Methods and uses*, 2ª ed. WHO Regional Publications, European

Series, N° 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:5-22.

4. Stolley P, Laporte JR. The public health, the university, and pharmacoepidemiology. En BL Strom (ed) *Pharmacoepidemiology*, 3ª ed. Nueva York: Wiley, 2000:75-89.
5. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993:1-24.
6. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. En: MNG Duker (ed) *Drug utilization studies. Methods and uses*, 2ª ed. WHO Regional Publications, European Series No. 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:23-41.



II

LA OBSERVACIÓN CLÍNICA Y EL RAZONAMIENTO CAUSAL

Un profesional sanitario puede hacerse muchos tipos de preguntas sobre relaciones de causalidad. Puede estar interesado en conocer los determinantes de una enfermedad que le permitan hacerse una idea del pronóstico. También puede interesarle conocer si para el tratamiento de un problema determinado es mejor un tratamiento *A* o uno *B*, puede que desee identificar variables que permitan predecir la eficacia de cada uno de los tratamientos disponibles. Análogamente, puede preguntarse si la mejoría o el empeoramiento de un cuadro clínico pueden atribuirse al tratamiento administrado.

De manera consciente o inconsciente, en medicina la toma decisiones reposa sobre un razonamiento inductivo: a partir de las observaciones clínicas se establecen conjeturas que van siendo descartadas o confirmadas con sucesivas observaciones ordenadas de manera más o menos sistemática. Por el contrario, la lógica de la investigación usa sobre todo razonamientos deductivos. Cuando un paciente que se encuentra en un estado *A* progresa a un estado diferente (estado *B*) tras tomar un medicamento, interesa saber si este cambio se debe a la intervención objeto de estudio. El estado *A* podría ser una enfermedad y el estado *B*—el desenlace— podría ser la curación o simplemente un alivio sintomático. (En ocasiones las opciones son más complejas y las elecciones más difíciles; por ej., el estado *A* también podría ser la presencia de una enfermedad y el estado *B* su ausencia, pero a cambio de una reacción adversa grave).

En un ensayo clínico terapéutico se efectúa una comparación, y la cuestión clave consiste en determinar si hay diferencias entre las intervenciones comparadas para hacer que los pacientes en un estado de salud *A* pasen (o no pasen) a un nuevo estado *B* más favorable. El hecho de que la intervención preceda en el tiempo al estado *B* no implica necesariamente que la intervención sea la causa de *B*.^{1,2} Si se sacara esta conclusión se cometería lo que se denomina una falacia *post hoc ergo propter hoc* (véase el Glosario).

El estudio de las relaciones de causalidad en medicina ha estado muy influido por los postulados de Koch (véase *Postulados de Koch* en el Glosario). Estos postulados se basaban en la creencia de que para enunciar una afirmación inequívoca de causalidad, era necesario que la causa propuesta fuera a la vez necesaria y suficiente (relación unicausal y unívoca). Sin embargo, la expansión de los conocimientos médicos obliga a considerar más bien la noción de causa contributiva. En general, para considerar que una intervención terapéutica es contributiva (ha contribuido a modificar el estado de salud inicial *A*), aquélla debe haber precedido al efecto, y en algunos casos (si no son de esperar efectos irreversibles) la modificación o eliminación de la intervención debe modificar consecuentemente la magnitud o incluso la naturaleza del efecto. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual comentada en el Capítulo I, a menudo no es posible aislar una sola variable y estudiarla de manera individualizada, de manera que en biología la causa contributiva es identificada como un valor promedio, que no es necesariamente observable en todos los individuos y a veces ni tan solo en la mayoría de los individuos. Así, no todos los pacientes sometidos a una causa contributiva manifestarán el efecto esperado, o, dicho de otro modo, no todos los pacientes tratados con un fármaco de "eficacia demostrada" responderán favorablemente a su administración.

La variabilidad inter e intraindividual obliga a plantear la evaluación de los efectos de una intervención médica (por ej., de un medicamento), en una perspectiva de grupo y no individual. (También hay métodos para la evaluación rigurosa de la respuesta de un paciente concreto a diferentes modalidades de tratamiento; véanse el Capítulo VII y *Ensayo clínico de n = 1* en el Glosario).

Esta evaluación debe comprender por lo menos dos aspectos: la identificación del efecto —que se basa en el binomio experiencia clínica + rigor metodológico— y su cuantificación, bien en términos de medición de la intensidad de la respuesta en uno o en varios pacientes, o bien en términos de establecimiento de un porcentaje de pacientes que responden de una determinada manera (véanse, respectivamente, *Variable continua* y *Variable categórica* en el Glosario).

En la medicina contemporánea se utilizan diversas estrategias de investigación para proponer, investigar y comprobar relaciones de causa a efecto. En ciertas ocasiones poco comunes, una observación en un solo paciente puede sugerir la posibilidad de una nueva indicación de un fármaco, o de un efecto indeseado hasta entonces desconocido. Si se registran observaciones similares en varios pa-

cientes, la "fuerza" de la posible relación de causalidad es mayor. En los próximos apartados se revisan los elementos a tener en cuenta cuando se evalúa la posibilidad de que una asociación de dos factores se deba a una relación causal.

EVALUACION DE LOS RESULTADOS DE ESTUDIOS DE CASOS Y SERIES DE CASOS

La publicación —por ej., en forma de Carta al Director de una revista médica— de observaciones clínicas anecdóticas sirve para generar hipótesis de relaciones causales, por ejemplo entre la administración de un medicamento y la aparición de un posible efecto adverso. Los siguientes criterios contribuyen a que una observación anecdótica de asociación entre la exposición a un factor y la aparición de un nuevo estado clínico pueda considerarse sospechosa de ser una verdadera relación de causalidad:¹

- Que se asegure una secuencia temporal adecuada, es decir, que el fármaco haya sido realmente administrado antes de que comenzara la enfermedad, y no sólo antes de que se manifestaran sus síntomas o de que fuera diagnosticada.
- Que los dos hechos asociados en la observación anecdótica sean excepcionales. Sería difícil creer que un analgésico de uso muy común como el paracetamol puede producir un síntoma frecuente como fatiga, sólo sobre la base de notificaciones anecdóticas sin grupo de comparación, porque uso de paracetamol y fatiga son fenómenos frecuentes, que por lo tanto pueden coincidir casualmente (por otra parte, el paracetamol puede haber sido tomado para el tratamiento de un cuadro asociado a fatiga).
- Que, tras cesar la exposición al factor sospechoso, el nuevo estado clínico desaparezca (en caso de que sea de naturaleza reversible).
- Que los conocimientos biológicos sobre el factor sospechoso y el estado clínico permitan suponer un determinado mecanismo de acción (plausibilidad biológica).
- Que, tras un detenido examen, se puedan descartar otras causas (como enfermedades asociadas, exposición a otros factores, etc.).
- Que la misma asociación haya sido apreciada por otros autores, en circunstancias diferentes.

Estos criterios no aseguran en modo alguno que la observación de una asociación sea realmente de causalidad, pero por lo menos ayudan a descartar la posibilidad de coincidencia entre la exposición a un factor y un acontecimiento clínico determinado.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS NO CONTROLADOS

El valor preventivo o terapéutico general de una determinada intervención médica sólo se puede juzgar si se la compara con intervenciones alternativas, o bien con ninguna intervención. Por naturaleza, un estudio clínico controlado implica comparación entre grupos de pacientes. Se dice que un estudio es no controlado si describe el curso de una enfermedad en un solo grupo de pacientes que han sido expuestos a la intervención de interés. Los estudios en los que se compara el estado clínico de un grupo de pacientes antes y después de la aplicación de una determinada intervención no permiten sacar conclusiones sobre relaciones de causalidad, por varios motivos:²

- En primer lugar, porque la mayoría de las enfermedades tienen un curso imprevisible. Si el curso clínico de la enfermedad es previsible —lo que ocurre raramente—, el examen de un grupo de comparación es menos necesario. Así por ejemplo, la endocarditis bacteriana subaguda no tratada es catastrófica. No obstante, en la mayoría de las situaciones, el médico toma sus decisiones terapéuticas frente a enfermedades de curso menos previsible, y en estas circunstancias (que son las más habituales) no sería fiable evaluar los efectos de un posible tratamiento sólo a través de la observación del curso clínico de uno o varios pacientes. Si el curso espontáneo de una enfermedad es habitualmente autolimitado (por ej., faringoamigdalitis vírica o bacteriana, gastroenteritis), la aplicación de medidas con finalidad terapéutica puede coincidir con su mejoría, pero no por ello se puede suponer que constituyan la causa de la mejoría. Además, muchas enfermedades graves no autolimitadas pueden cursar a brotes, con remisiones espontáneas.
- En segundo lugar, porque las personas tienen tendencia a modificar su comportamiento por ser objeto de interés y eventualmente a responder a la atención que se les da, independientemente de la naturaleza de esta intervención (véase *Efecto Hawthorne* en el Glosario).
- En tercer lugar, porque en general los pacientes que presentan valores extremos de una distribución (por ej., están enfermos), tenderán, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes. Este fenómeno se denomina regresión a la media (véase *Regresión a la media* en el Glosario). Dicho de otro modo, en un momento determinado el número de episodios o la intensidad de las molestias producidas por una enfermedad es elevado (este momento suele ser el de la primera visita al médico); sin embargo, en algún momento ulterior, el número de episodios o la intensidad de las molestias habrán disminuido y serán más próximos al valor promedio de los demás pacientes que padecen esta misma enfermedad.¹ Así por ejemplo, aunque la historia natural de la angina vasoespástica sea variable, el número de episodios disminuye con el tiempo, de modo que dos años después del diagnóstico

inicial la gran mayoría de los pacientes no presentan episodios de angina.³ Algo parecido sucede con la artritis reumatoide: en hospitales universitarios, en donde se visitan los casos más graves de esta enfermedad, se registran tasas de remisión espontánea de un 25 a 50%. [En algunos libros de texto se recomienda probar primero un antiinflamatorio no esteroide (AINE) durante unas semanas; si esto no se sigue de una mejoría, se recomienda cambiar a un segundo AINE durante unas semanas, y eventualmente a un tercero en caso de que no haya respuesta al segundo; si el paciente responde al tercer fármaco, se dice que éste es el fármaco idóneo para este paciente en particular, cuando en realidad lo más probable es que haya habido tiempo suficiente para que la enfermedad remita espontáneamente; véanse *Falacia post hoc, ergo propter hoc* y *Regresión a la media* en el Glosario]. También es típica la regresión a la media en caso de dolor agudo, como el cólico renal: en tres ensayos clínicos en los que se comparaban diuréticos tiacídicos con placebo para saber si éstos disminuían el número de cólicos, se registró una notable disminución de la formación de cálculos con el tiempo, tanto en el grupo tratado con el tiacídico como en el grupo tratado con placebo.⁴⁻⁶

TIPOS DE ESTUDIOS CONTROLADOS

Los estudios epidemiológicos con grupo de control o referencia pueden ser de dos tipos: experimentales u observacionales. En un **estudio experimental** (*ensayo clínico controlado* o bien *ensayo comunitario*; véanse estos términos en el Glosario), los sujetos participantes son seleccionados a partir de una población y distribuidos al azar en tantos grupos como el protocolo prevea; generalmente se forman dos grupos: el tratado con el fármaco estudiado y otro, de control, que recibe el tratamiento habitual o, si no lo hay, un placebo. La asignación al azar propia del ensayo clínico permite que, si el número de participantes es suficiente (y si no hay mala suerte), las variables pronósticas relevantes (como por ej., edad, grado de evolución de la enfermedad estudiada, presencia de otras patologías, uso concomitante de otros fármacos, etc.) se distribuyan en la misma proporción en los dos o más grupos que van a ser comparados (véanse *Asignación aleatoria* y *Asignación aleatoria por bloques* en el Glosario). Nótese que, si la asignación es aleatoria, las variables pronósticas conocidas, pero también las desconocidas, se deben distribuir de manera similar entre los grupos. Así, cualquier diferencia que se registre podrá ser atribuida al diferente tratamiento recibido por uno y otro grupo. Por eso se dice que el ensayo clínico es el patrón oro de los métodos epidemiológicos usados para establecer relaciones de causalidad.

No siempre es posible hacer un estudio experimental, por razones organizativas o de índole ética, y en ocasiones el investigador tiene que limitarse a «observar» la realidad. La diferencia fundamental entre un estudio

experimental y un **estudio observacional** es que en el primero el investigador determina (mediante la asignación aleatoria) la distribución de los pacientes entre los grupos, y en el segundo no. En consecuencia, en un estudio observacional no se puede asegurar que otros factores, distintos del tratamiento o variable en estudio, no difieran entre uno y otro grupo. Cuando el investigador no puede planificar una asignación aleatoria a las diferentes intervenciones estudiadas, tiene dos alternativas: el estudio de cohortes o bien el estudio de casos y controles (véase la figura 2).²

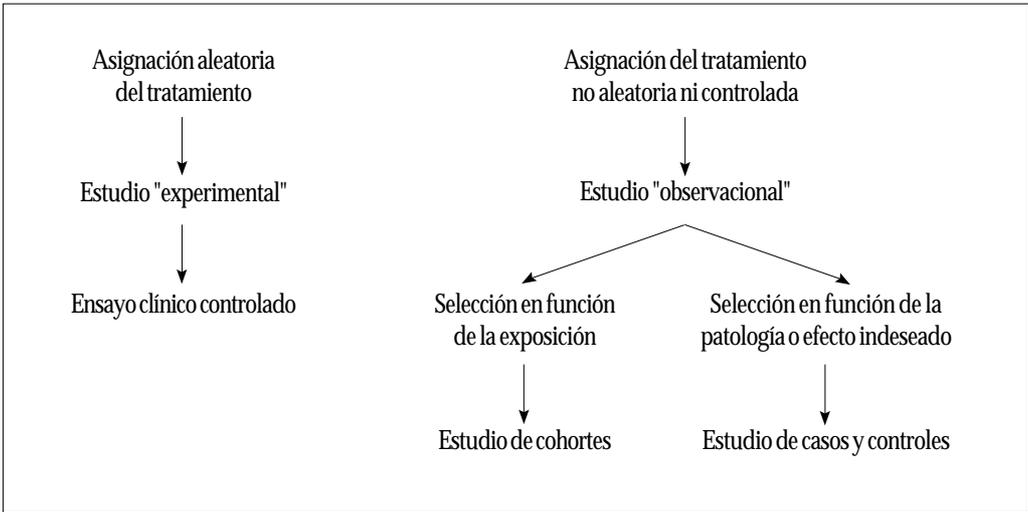


Figura 2. Tipos de diseños epidemiológicos analíticos aplicados en la evaluación de relaciones de causalidad.

Estudios de cohortes

En un estudio de cohortes el investigador identifica una población de individuos expuestos al fármaco de interés. Simultáneamente, debe identificar otra población de individuos no expuestos. Cada una de estas poblaciones, que difieren entre sí por su exposición, se denomina cohorte. A continuación el investigador supervisa el estado de salud a intervalos regulares durante un determinado período de tiempo y mide y compara la frecuencia de las enfermedades de interés en uno y otro grupo (véanse *Cohorte* y *Estudio de cohortes* en el Glosario). Cualquier diferencia de incidencia de una enfermedad entre uno y otro grupo podría ser debida a la diferente exposición que precisamente diferencia a una cohorte de la otra.^{7,8} Por lo tanto, en los estudios de cohortes se evalúa un fármaco o grupo farmacológico, en relación con el riesgo de tantas enfermedades o síntomas como se desee estudiar. [Por el contrario, en un estudio de casos y controles se evalúa una enfermedad, en relación con tantos

factores de riesgo como se desee estudiar (véase más adelante)]. Un estudio de cohortes tiene la ventaja de que los grupos comparados son supervisados en el tiempo tras la exposición al factor estudiado, es decir que sigue la secuencia natural de los hechos; además, permite conocer la incidencia de las enfermedades de interés en los grupos estudiados. Los estudios de cohortes tienen la desventaja de que son muy costosos, en términos de personal y de tiempo, cuando se desea estudiar el riesgo de una enfermedad con una tasa de incidencia baja,⁹ y cuando transcurre un período largo entre la exposición al factor de riesgo y la aparición de la enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles para evaluar la efectividad de una determinada medida terapéutica (véanse *Eficacia* y *Efectividad* en el Glosario). Los datos obtenidos en un estudio de cohortes se pueden disponer en una tabla de 2×2 (véase la tabla 1), en la que las filas se forman en función de la exposición y las columnas en función de la aparición o no de la enfermedad en cuestión. Obsérvese que en un estudio de cohortes (y también en un ensayo clínico) la "vía de entrada" en la tabla de 2×2 es desde la izquierda. Los cuatro valores de la tabla de 2×2 (tabla 1) permiten calcular el riesgo relativo (véase *Riesgo relativo* en el Glosario).

Tabla 1. Un ejemplo simple y común de tabla de contingencia: la tabla de 2×2 .

	Presencia de la enfermedad		
	Sí	No	Total
Individuos expuestos	a	b	a + b
Individuos no expuestos	c	d	c + d
Totales	a + c	b+d	a+b+c+d

En un estudio de cohortes (o en un ensayo clínico), la incidencia (I_e) entre los individuos expuestos es $I_e = a/a+b$, la incidencia entre los no expuestos (I_p) es $I_p = c/c+d$ y por lo tanto el riesgo relativo es $RR = I_e/I_p = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$. Dado que para enfermedades raras $a+b \approx b$ y $c+d \approx d$, $RR \approx (a \times d)/(b \times c)$ (véanse *Incidencia*, *Riesgo relativo* y *Tasa de incidencia* en el Glosario).

En todo estudio epidemiológico —incluso en el ensayo clínico— se pueden cometer errores sistemáticos o sesgos (véase el Glosario). Los principales sesgos a los que hay que prestar atención en un estudio de cohortes son el sesgo de selección, el sesgo de migración, el sesgo de observación y el sesgo por presencia de factores de confusión.⁸

El **sesgo de selección** es el error sistemático que determina que las cohortes no sean comparables en todas las variables pronósticas y se debe a la naturaleza observacional del estudio: si el investigador tiene que contentarse con observar la realidad, sin determinar (idealmente al azar) la asignación a los tratamientos o exposiciones comparados, es posible que las personas incluidas en el estudio tiendan a recibir una u otra modalidad de tratamiento por algún motivo. Esto impide que se pueda considerar, como se hace en el ensayo clínico, que ambos grupos son comparables en todas las variables pronósticas excepto en la estudiada. Así por ejemplo, en un estudio de cohortes cuyo objetivo era evaluar la seguridad de diferentes formas de contracepción, se observó que, en comparación con las usuarias de diafragma o las de DIU, las usuarias de contraceptivos hormonales eran más jóvenes, incluían una proporción mayor de nulíparas y de fumadoras y presentaban menos antecedentes de enfermedad mamaria benigna, toxemia preeclámpsica, venas varicosas, diabetes y enfermedades de tiroides (véase la tabla 2).⁹ En este ejemplo el sesgo de selección determinaría una infraestimación del riesgo relativo de enfermedad mamaria benigna, venas varicosas, diabetes o enfermedades del tiroides entre las usuarias de contraceptivos, pero también determinaría una sobreestimación del riesgo de cualquier enfermedad que se asociara simultáneamente al hábito de fumar y al uso de contraceptivos hormonales (por ej., enfermedades tromboembólicas).

El **sesgo de migración** es el que se debe al abandono, por algunos sujetos del estudio, de la cohorte de la que formaban parte inicialmente. Así por ejemplo, en el estudio antes referido sobre seguridad de métodos contraceptivos, cinco años después de su comienzo sólo un 33% de las usuarias de contraceptivos hormonales, un 15% de las de diafragma y un 17% de las de DIU seguían usando el método inicial.⁹ El sesgo de migración limita el poder estadístico del estudio (porque se pierden efectivos) y, si no se toma en consideración, tiende a infraestimar el valor del riesgo relativo. También puede alterar la magnitud de la asociación (e incluso su dirección), debido a que los individuos que migran de una cohorte a otra pueden tener características diferentes de los que no migran.

El **sesgo de observación** es el derivado de que cuando un médico efectúa observaciones clínicas, las hace con conocimiento del tratamiento que cada sujeto recibe. Eso determina que, de manera consciente o inconsciente, el observador tienda a buscar los diferentes acontecimientos clínicos con intensidad diferente según el grupo o cohorte al que pertenezca el sujeto (véanse *Ensayo clínico a ciego simple* y *Ensayo clínico a doble ciego* en el Glosario, y el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III). Así por ejemplo, en un estudio de cohortes en el que se comparen contraceptivos hormonales con otro método contraceptivo, el médico que actúa como observador puede tender a registrar una mayor incidencia de venas varicosas entre las usuarias de contraceptivos hormonales, en comparación con las mujeres de los demás grupos, por temor a que los contraceptivos pudieran incrementar especialmente el riesgo de trombosis venosa en las portadoras de varices.

Tabla 2 Estudio sobre contracepción de la *Oxford Family Planning Association*: algunas características de las tres cohortes (Tomada de Vessey⁹).

	Cohorte (método contraceptivo inicial)		
	Contraceptivo		
	oral (n= 9.653)	Diafragma (n= 4.217)	DIU (n=3.162)
Antecedentes			
Enfermedad mamaria benigna	3,1%	4,4%	4,2%
Toxemia pre eclámpsica	12,6%	16,3%	16,1%
Venas varicosas ^a	1,6%	2,3%	3,9%
Diabetes	0,1%	0,2%	0,3%
Enfermedad del tiroides ^a	0,7%	0,9%	1,1%
Características sociodemográficas			
Edad ≥30 años	44%	65%	65%
Nulípara	29%	15%	<1%
Fuma ≥15 cigarrillos al día	17%	7%	12%

^aDe gravedad suficiente para necesitar hospitalización.

El **sesgo por presencia de factores de confusión** aparece cuando una variable (llamada variable de confusión o factor de confusión) se encuentra en relación simultánea, pero independiente, con la exposición y con la enfermedad estudiada (véanse *Factor de confusión* y los diferentes tipos de sesgo en el Glosario).

En conclusión, la diferencia esencial entre un estudio de cohortes y un ensayo clínico es que en el primero no hay asignación aleatoria a las diferentes modalidades de tratamiento. Esta característica determina que los grupos formados no sean iguales o comparables en todas las variables pronósticas excep-

to en el tratamiento que reciben. Esto invalida considerablemente los diseños de cohortes para evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos. No obstante, los resultados de estudios de cohortes con criterios amplios de inclusión pueden dar información muy útil sobre la historia natural de los problemas y sobre la efectividad de las intervenciones en la práctica habitual (véanse el Capítulo V y *Eficacia y Efectividad* en el Glosario).

Estudios de casos y controles

Una segunda alternativa de estudio epidemiológico observacional controlado es el estudio de casos y controles. En un estudio de casos y controles se seleccionan sujetos con la enfermedad de interés y a continuación se averiguan sus exposiciones previas a los factores de riesgo de interés; simultáneamente, se identifica una muestra de individuos sin la enfermedad objeto de estudio y se averiguan también entre ellos las exposiciones previas a las variables de interés.^{10,11} Nótese que los sujetos con la enfermedad en estudio ($a + c$ en la tabla 1) se dividen entre los expuestos (a) y los no expuestos (c) y que los sujetos sin la enfermedad objeto de estudio ($b + d$) también se dividen en dos subgrupos de expuestos (b) y no expuestos (d), de modo que en un estudio de casos y controles la "vía de entrada" a la tabla de 2×2 es desde arriba. En un estudio de casos y controles no se pueden calcular incidencias, y por lo tanto un riesgo relativo, pero sí un parámetro sustancialmente equivalente, la razón de ventajas (denominada *odds ratio* en inglés), que es el producto cruzado de los cuatro elementos de la tabla de 2×2 . Si en un estudio de cohortes la fuerza de la asociación se mide con el riesgo relativo, que es $RR = I_e/I_c = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$, y para enfermedades raras es $RR = (a \times d)/(b \times c)$, en uno de casos y controles la razón de ventajas es el producto cruzado de los cuatro elementos de la tabla de 2×2 , es decir $OR = (a \times d)/(b \times c)$ [a menudo los resultados de ensayos clínicos también se expresan con el valor de la razón de ventajas] (véanse la tabla 1, y *Estudio de casos y controles* y *Razón de ventajas* en el Glosario).

Los estudios de casos y controles se emplean sobre todo para explorar la etiología de acontecimientos raros. Supóngase que se desea saber si el uso de contraceptivos hormonales incrementa el riesgo de espina bífida en caso de embarazo (no deseado). Dado que la incidencia de la espina bífida es de alrededor de 1,5 casos por cada 1.000 nacidos vivos, es fácil imaginar que con un estudio de cohortes será necesario estudiar un número muy elevado de embarazos para obtener cifras algo "estables" en la tabla de 2×2 . Así por ejemplo, el estudio de 30.000 embarazos identificaría un total de unos 45 casos de espina bífida ($a+c=45$, véase la tabla 1). El número necesario de participantes sería tanto más elevado cuanto menor fuera la prevalencia de la exposición al factor de riesgo estudiado. Así, si la prevalencia de uso de los contraceptivos hormonales es de un 5% entre las mujeres en edad fértil, el valor a en la tabla de 2×2

para un riesgo relativo de 3 sería de 6, lo que conferirá escaso poder estadístico al estudio. En un estudio de casos y controles en el que se incluyeran unos 350 casos de espina bífida ($a+c=350$) y un número similar de controles ($b+d=350$), y suponiendo que el valor de la razón de ventajas sea de 3, el valor de a sería aproximadamente de 51 (17×3) y el valor de c de 299; entre las controles se identificarían 17 expuestas (b) y 333 no expuestas (d). Nótese que en este ejemplo las cifras de la tabla de 2×2 obtenidas con un estudio de casos y controles son estadísticamente más "estables", con lo que la estimación del riesgo es más precisa que con un estudio de cohortes, con la enorme ventaja añadida de que con la estrategia de cohortes se habrían tenido que estudiar 30.000 embarazos y con la de casos y controles sólo 700.

Los tres principales tipos de sesgo en un estudio de casos y controles son el sesgo de selección, el sesgo de información y el sesgo por presencia de factores de confusión.¹² El **sesgo de selección** se produce cuando los casos y los controles son seleccionados de manera sistemáticamente diferente en relación con la posibilidad de que hayan estado expuestos al factor de riesgo de interés. Puede haber sesgo de selección de los casos o de los controles. Cuando no hay garantía de que se incluye a todos los casos que ocurren en una población y período determinados, existe la posibilidad de que los casos incluidos en el estudio no sean representativos (en términos de factores de riesgo, gravedad de la enfermedad o exposiciones previas) de la totalidad de los casos. También pueden obtenerse resultados diferentes por incluir los casos prevalentes (nuevos y "viejos" casos de la enfermedad), en lugar de limitar el estudio a los casos incidentes (es decir, los nuevos casos de la enfermedad de interés) El método de selección de los controles también puede introducir sesgos. Los controles deben ser idealmente personas que hubieran tenido la misma probabilidad que los casos de exponerse al factor de riesgo de interés.

El **sesgo de información** se origina cuando la información sobre las exposiciones previas se obtiene de manera sistemáticamente diferente en los casos, en comparación con los controles. Por ejemplo, los pacientes con enfermedades en las que se sospecha la implicación de un medicamento (por ej., agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson) pueden haber sido repetidamente interrogados sobre uso de fármacos, por lo que, en comparación con los controles, su memoria está más "sensibilizada". El sesgo de información puede ser debido pues a diferente sensibilización de la memoria; también puede ser debido a que la información sobre exposiciones previas a los factores de riesgo de interés y sobre otras circunstancias haya sido obtenida con interrogatorios de diferente intensidad entre casos y controles. El uso de cuestionarios estructurados limita los sesgos de información (véase *Cuestionario estructurado* en el Glosario).

El **sesgo por presencia de factores de confusión** se describe en el apartado anterior sobre estudios de cohortes.

Los estudios de casos y controles se usan a menudo en farmacovigilancia porque, afortunadamente, la mayoría de los efectos indeseados graves produci-

dos por medicamentos tienen una tasa de incidencia muy baja. No obstante, no son adecuados para evaluar la efectividad de los tratamientos farmacológicos, porque están sujetos a un inevitable sesgo de selección.

Estudios caso-población

Una limitación frecuente de los estudios de casos y controles es que cuando la prevalencia de la exposición al factor de riesgo de interés es baja, su poder estadístico es muy débil. [Esta baja prevalencia se traduce en un valor bajo, y por lo tanto estadísticamente inestable (es decir, que da lugar a menor precisión del estimador de la casilla c en la tabla de 2×2).

En farmacovigilancia, uno de los campos de interés es la identificación de los posibles efectos adversos raros de los medicamentos de más reciente introducción en terapéutica. Esto se debe a que, en general, estos son los menos conocidos, porque la experiencia con su utilización clínica es escasa. Antes de su comercialización, estos fármacos han sido probados en ensayos clínicos y otros estudios que han incluido a un número limitado de pacientes (del orden de unos miles). Con este número relativamente bajo de personas expuestas, la probabilidad de detectar un efecto adverso raro (con una incidencia inferior a $1/10.000$) es muy baja.

La farmacovigilancia se fundamenta generalmente en las señales generadas por los sistemas de notificación espontánea de sospechas de efectos adversos de los medicamentos. Estos sistemas son útiles para detectar efectos adversos anteriormente no descritos, pero sus características (infranotificación, notificación selectiva) suelen conferirles limitaciones para cuantificar el riesgo (expresado, por ej., en términos de número de acontecimientos por millón de pacientes tratados). Cuando el medicamento es sospechoso de producir un efecto indeseado potencialmente grave y es innovador, interesa tener una estimación de la probabilidad de aparición de este efecto.

Desde un punto de vista epidemiológico, este problema suele caracterizarse por una variable de interés (la enfermedad) que es de baja incidencia, lo que tiende a aconsejar una estrategia de casos y controles para cuantificar el riesgo. Pero también suele caracterizarse por una baja prevalencia de la exposición al factor de riesgo de interés (el nuevo medicamento, que por ser nuevo suele tener una baja prevalencia de uso). En estas situaciones se ha propuesto otra estrategia epidemiológica, el estudio caso-población.

En un estudio caso-población se identifica a todos los casos de la enfermedad de interés en una población predeterminada. Estos pacientes son incluidos en el estudio (con su consentimiento), independientemente de sus exposiciones previas. Se investigan con detalle, mediante entrevista directa con el paciente (o con un familiar si aquel ha fallecido o no puede responder)

y examen de la historia clínica, sus exposiciones previas a fármacos. Al mismo tiempo, se determina la prevalencia de uso del fármaco de interés en la población general o en un estrato de la población general de características demográficas equivalentes a las de los pacientes; este cálculo se basa en los datos de consumo de fármaco de interés. A continuación se compara la incidencia de la enfermedad entre los usuarios, con la incidencia en la población no expuesta. Alternativamente, la información obtenida de este modo puede ser tratada como en un estudio de casos y controles, y se puede comparar la prevalencia de exposición entre los casos con la prevalencia entre los controles. Una mayor prevalencia de uso del fármaco entre los casos sugerirá un incremento del riesgo; una menor prevalencia de uso sugerirá un efecto protector.¹³ Comparado con los estudios de casos y controles, en el caso-población es más difícil y en ocasiones imposible ajustar por sesgos y factores de confusión; no obstante, esta estrategia (y sus variaciones) tiene la ventaja de que permite establecer el orden de magnitud del problema en menos tiempo.

Estudios transversales

En un estudio transversal se registran simultáneamente diversas características de una población en un momento determinado. A continuación se examina si existe alguna asociación entre una y otra característica (véase *Estudio transversal* en el Glosario). Así por ejemplo, en una población determinada se pueden recoger datos sobre la relación peso/altura, cifras de presión arterial, colesterol plasmático, hábito de fumar, antecedentes de cardiopatía isquémica y otros factores de riesgo cardiovascular. Se puede determinar si un factor se asocia con otro, pero dado que no se conoce la secuencia temporal de los acontecimientos, sólo se pueden establecer relaciones de causa a efecto con variables que no se modifican con el tiempo (por ej., sexo, grupo sanguíneo, etc.).

¿ASOCIACIÓN O CAUSALIDAD?

Los diferentes métodos disponibles para la investigación causal en medicina se pueden clasificar según el valor de cada uno de ellos para establecer, confirmar o refutar hipótesis sobre relaciones de causa a efecto (véase la figura 3).

En cada uno de los estudios descritos anteriormente se pueden registrar asociaciones entre dos variables. Sin embargo, el hecho de que dos variables estén asociadas (en un grado "estadísticamente significativo") no implica que una de ellas sea causa de la otra. Para ello es preciso considerar otras circunstancias.

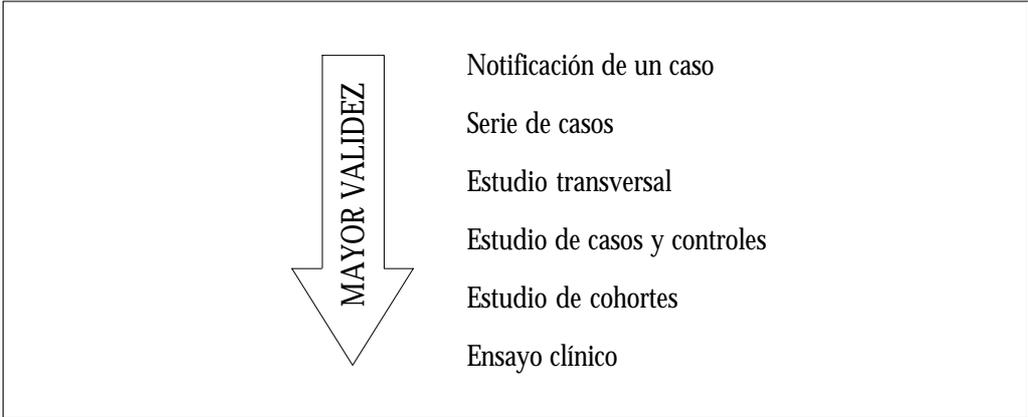


Figura 3. Las diferentes estrategias empleadas para establecer relaciones de causalidad en medicina: el ensayo clínico es el «patrón oro» de los métodos de investigación clínica, pero no siempre es factible. Las notificaciones o series de casos no incluyen grupo de control, y por lo tanto en principio pueden ser útiles para generar hipótesis, pero no para confirmarlas.

En 1945 Sir Austin Bradford Hill, considerado el padre de la estadística médica moderna, enunció nueve criterios para examinar si una asociación entre dos variables implica una relación de causalidad.¹⁴

- El primero es la **fuerza de la asociación**, que es cuantificada por el valor del riesgo relativo (RR) o de la razón de ventajas (OR). Cuanto mayor es la fuerza de la asociación, más probable es que ésta refleje una verdadera relación de causalidad, de modo que los posibles sesgos pueden haber influido sobre la cuantía de la asociación, pero es menos probable que hayan influido sobre su dirección.
- El segundo es la **consistencia** de los resultados, es decir, la correspondencia y homogeneidad de la asociación en diferentes estratos de la población estudiada (por ej., en hombres y mujeres, en mayores y menores de 50 años, etc.), en diferentes circunstancias y momentos y en diferentes estudios. Parece paradójico el hecho de que resultados diferentes obtenidos con estudios de diseño diferente no refutan necesariamente las hipótesis de un primer estudio; sin embargo, los mismos resultados obtenidos precisamente con el mismo tipo de estudio no refuerzan demasiado la hipótesis original.¹⁴ Cuando se desea confirmar una hipótesis, se debería dar prioridad a los resultados similares obtenidos en estudios de diseño diferente.
- El tercero es la **especificidad** del efecto. Cuando se describió por primera vez (con un estudio de casos y controles) que el tabaco daba lugar a cáncer de pulmón, Bradford Hill razonaba que el tabaco producía cáncer de pulmón y sólo cáncer de pulmón, y que este hecho le daba credi-

bilidad a la posible relación de causa a efecto. Él mismo matizó el criterio de la especificidad al cabo de unos años, cuando, con sus discípulos, describió también por vez primera que el hábito tabáquico es un factor de riesgo para padecer otros cánceres, bronconeumopatía obstructiva crónica y cardiopatía isquémica.

- El cuarto es la **secuencia temporal**, es decir, la garantía de que la exposición al factor de riesgo fue anterior a la enfermedad. Aunque este criterio parezca obvio, no siempre lo es, sobre todo cuando se estudian enfermedades crónicas, con un curso subclínico prolongado antes de dar lugar a algún síntoma, como la arteriosclerosis, la enfermedad de Parkinson o la demencia senil. Así por ejemplo, en un estudio sobre la relación entre la dieta y una de estas enfermedades crónicas, cabe preguntarse si la dieta da lugar a la enfermedad, o si las primeras fases de la enfermedad condicionan hábitos dietéticos particulares.
- El quinto es el **gradiente biológico** o relación dosis-respuesta: la frecuencia o la gravedad de la enfermedad en estudio debe guardar relación con la dosis o con la duración de la exposición al factor de riesgo considerado. Aunque para la mayoría de las relaciones de causalidad esta consideración puede ser válida, hay que recordar que la frecuencia o la intensidad de algunos efectos (por ej., reacciones de hipersensibilidad alérgica) no guardan relación con la dosis administrada.
- El sexto es la **plausibilidad biológica**, es decir la concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos y clínicos sobre la exposición de interés. No obstante, éste es un criterio de importancia relativa, porque lo biológicamente plausible depende de los conocimientos biológicos que se tienen en cada momento sobre un problema determinado. En otras palabras, la asociación registrada puede ser nueva para la ciencia o la medicina y por lo tanto, en caso de "ignorancia biológica" no se puede descartar su plausibilidad.
- El séptimo es la **coherencia**: la interpretación causal de una asociación no debe entrar en conflicto con los conocimientos sobre la historia natural y la biología de la enfermedad.
- El octavo es la **experimentación**, es decir la posibilidad de aplicar una intervención y comprobar si da lugar al efecto sospechoso de ser producido por ella. (En este contexto, el término "intervención" equivale en sentido amplio a "ensayo clínico"). Este criterio es éticamente aplicable cuando un primer estudio observacional ha sugerido que una determinada intervención es preventiva o curativa: si un estudio sugiere que una determinada intervención podría prevenir una enfermedad, se puede probar a ponerla en práctica y comprobar si realmente tiene el efecto preventivo sospechado.

- El noveno y último es el **razonamiento por analogía**. En ciertas circunstancias se pueden identificar asociaciones causales de naturaleza similar, que pueden ayudar a establecer una relación de causalidad en el caso presente. Así por ejemplo, si la talidomida produce graves malformaciones congénitas, es más fácil aceptar que otros fármacos también las puedan producir.

Bibliografía

1. Spector R, Park GD. Regression to the mean: a potential source of error in clinical pharmacological studies. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:916-9.
2. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993:111-30.
3. Severi S, Davies G, Maseri A, Marzullo P, L'Abbate A. Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am J Cardiol* 1980;46:226-32.
4. Brocks P, Dahl C, Wolf H, Transbøl IB. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? *Lancet* 1981;2:124-5.
5. Laerum E. Thiazide prophylaxis of urolithiasis: a double-blind study in general practice. *Scand J Urol Nephrol* 1983;80(suppl):70-7.
6. Scholz D, Schwille PO, Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *J Urol* 1982;128:903-7.
7. Laporte JR, Carné X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia. En: JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993:171-97.
8. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology - the essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982:134-6.
9. Vessey MP, Lawless M. Estudio sobre contracepción de la Oxford-Family Planning Association. En: J Laporte, JR Laporte (eds) *Avances en terapéutica*, vol 13. Barcelona: Salvat, 1985:39-51.
10. Ibrahim MA (ed). *The case control study. Consensus and controversy*. Oxford: Pergamon Press, 1979.
11. Shapiro S, Kaufman D, Laporte JR. La estrategia de casos y controles en farmacovigilancia. En: JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993:199-218.
12. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63.

13. Capellà D, Laporte JR, Vidal X, Wiholm BE, Bégaud B, Langman MJS, Rawlins M. European network for the case-population surveillance of rare diseases (Euronet). A prospective feasibility study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:299-302.
14. Bradford Hill A, Hill ID. *Principles of medical statistics*, 12^a ed. Londres: Edward Arnold, 1991.

III

EL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

El ensayo clínico es un experimento planificado. Su objetivo es evaluar la eficacia de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. En un ensayo clínico el primer paso es la formulación de los objetivos o, dicho de otro modo, de la pregunta que se desea contestar. Esta pregunta será el principal determinante de sus aspectos metodológicos, como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el tipo de ensayo clínico, el número de pacientes incluidos en el ensayo, su duración y los parámetros o variables clínicas que se van a medir. En general, es preferible que el número de preguntas sea limitado, y que éstas sean muy concretas: "una respuesta aproximada a un problema bien formulado es mucho más valiosa que una respuesta exacta a un problema aproximado".¹

En la figura 4 se resumen las fases de un ensayo clínico. En primer lugar, se selecciona una muestra de la verdadera población de pacientes con la enfermedad de interés. A continuación se realiza la asignación aleatoria de los participantes a cada una de las modalidades de tratamiento. En tercer lugar, se aplican las intervenciones previstas a los grupos de tratamiento y en cuarto lugar se examina a los pacientes con el fin de conocer los resultados de las intervenciones comparadas. En cada una de estas fases, conceptualmente sencillas, hay posibilidades de introducir sesgos que distorsionen la impresión que el investigador puede hacerse de cada uno de los tratamientos probados. De ahí que la consideración de cada uno de estos procesos deba ser cuidadosamente valorada antes del comienzo del ensayo.

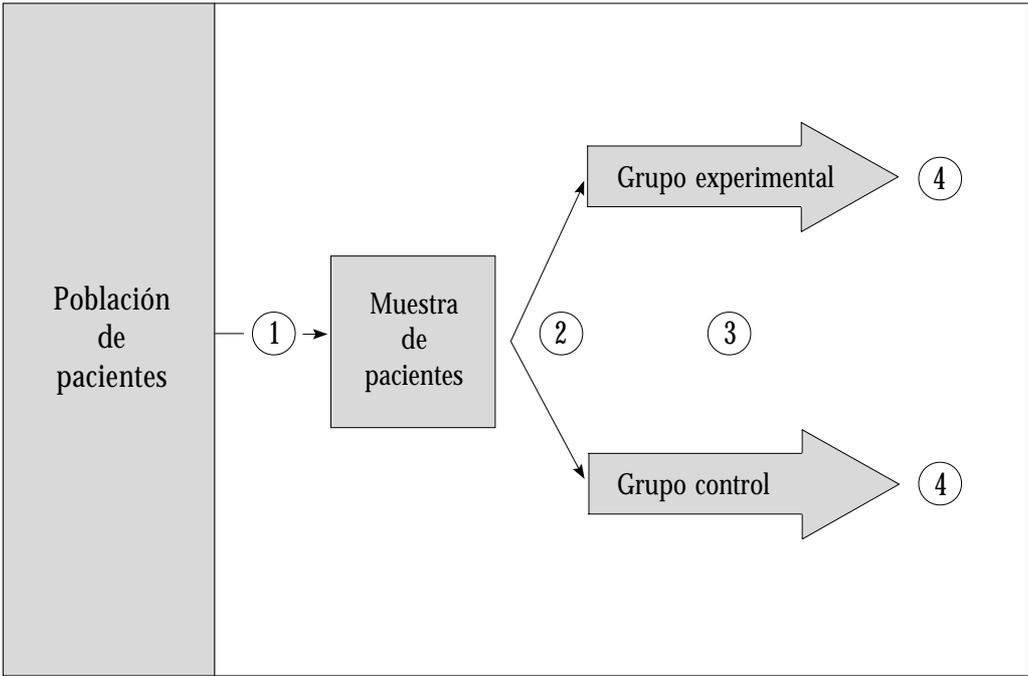


Figura 4. Las diferentes fases conceptuales de un ensayo clínico: (1) en primer lugar se selecciona la muestra de pacientes a partir de una población de referencia; (2) a continuación se procede a la distribución aleatoria; (3) seguidamente se aplican las intervenciones previstas y después (4) se miden los resultados. En cada una de estas fases se deben considerar cuidadosamente los posibles mecanismos por los que se puede incurrir en algún sesgo.

LOS PILARES DEL ENSAYO CLÍNICO

A continuación se comentarán los pilares básicos del ensayo clínico: la determinación del **origen y tamaño de la muestra**, la **asignación aleatoria**, la **exposición a los tratamientos** y el **enmascaramiento**.¹³

Selección de los participantes y tamaño de la muestra

Un protocolo de ensayo clínico debe especificar la **fuentes** de la que se van a reclutar los participantes, así como los **criterios de inclusión y exclusión** de los pacientes. Además, antes del comienzo del ensayo se debe estimar cuántos participantes son necesarios.

La **fuentes u origen de los pacientes** puede ser un determinante de la representatividad de la muestra, así como de su homogeneidad. Así por ejem-

plo, si se desea hacer un ensayo clínico sobre el tratamiento de la insuficiencia arterial periférica, se puede identificar a la población participante en diferentes centros o niveles del sistema de atención a la salud. Si los participantes se reclutan en centros de atención primaria, será costoso identificar al número necesario (porque la mayoría de los pacientes que acuden a un centro de atención primaria no sufren arteriopatía periférica). Una alternativa puede ser acudir a un servicio hospitalario de angiología. La muestra finalmente incluida en el ensayo será diferente según de dónde procedan los participantes: será más representativa de la población de referencia de pacientes con insuficiencia arterial periférica si los participantes son reclutados en un centro de atención primaria; los pacientes reclutados en un servicio hospitalario de angiología tenderán a presentar formas más evolucionadas y graves de la enfermedad. De ahí que la fuente de los participantes pueda determinar la validez externa del ensayo (véanse el Capítulo V y *Validez externa* en el Glosario).

Los **criterios de inclusión** pueden ser más o menos restrictivos, según los objetivos del ensayo. Así por ejemplo, se pueden comparar los efectos de dos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes que reúnan los criterios diagnósticos de artritis reumatoide de la Asociación Reumatológica Norteamericana, o en pacientes con "dolores reumáticos" sin más especificación (es evidente que hay otras posibilidades intermedias entre estos dos extremos). Con el primer tipo de criterios, la muestra estudiada será clínicamente muy homogénea, con lo que será más fácil detectar diferencias entre ambos fármacos, en caso de que las haya (véase más adelante la figura 5). Con criterios más amplios la muestra estudiada será más heterogénea, pero las conclusiones del ensayo serán aplicables a una población de referencia más amplia (véanse *Ensayo clínico explicativo*, *Ensayo clínico pragmático* y *Validez externa* en el Glosario).

Los **criterios de exclusión** también afectan simultáneamente a la homogeneidad de la muestra estudiada y a la validez externa del ensayo. Algunos criterios de exclusión se aplican con el fin de proteger (por exclusión del ensayo) a posibles participantes que puedan ser grupos de riesgo elevado o que puedan presentar contraindicaciones específicas a alguno de los tratamientos probados. Aunque eso está justificado en las primeras fases del estudio de un nuevo fármaco, también es cierto que en ocasiones una motivación aparentemente ética impide el estudio científico de la terapéutica en ciertas poblaciones. Así por ejemplo, durante mucho tiempo y salvo excepciones, los niños han sido generalmente excluidos de los ensayos clínicos por motivos "éticos", pero al impedir que los niños sean sujetos de investigación clínica controlada, en ocasiones se favorece que posteriormente se conviertan en sujetos de una práctica clínica incontrolada.

El **tamaño de la muestra** de pacientes que debe ser incluida en un ensayo clínico depende de cuatro factores: la homogeneidad de las poblaciones participantes, la cuantía de las diferencias que se pretende poner de manifiesto y los errores de tipo I y II que se consideran aceptables.

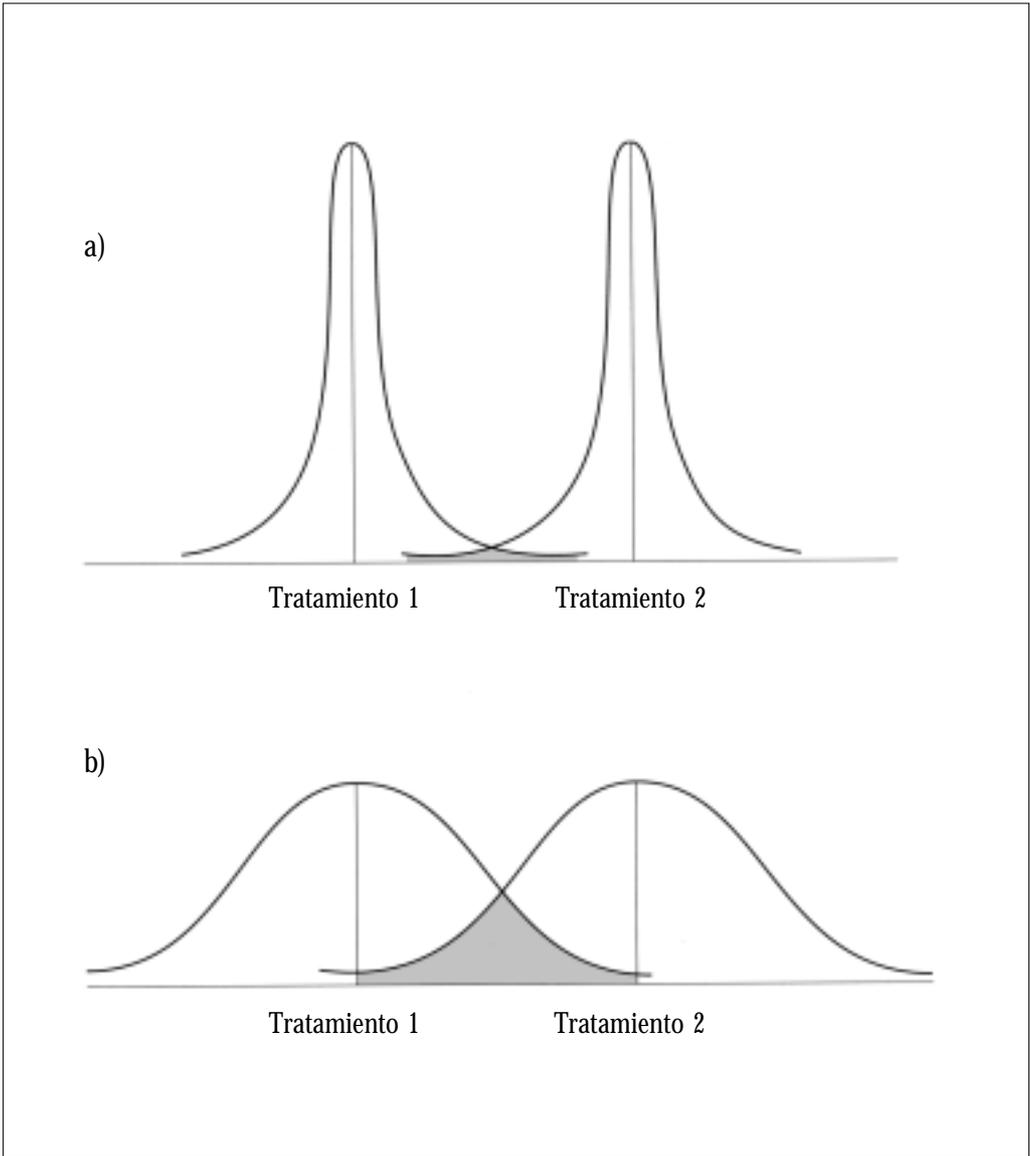


Figura 5. Distribuciones de frecuencias de valores de una variable continua. a) Los criterios de inclusión en el ensayo han sido restrictivos, con el fin de reunir una muestra de características homogéneas; la distribución de frecuencias de los valores de la variable continua (por ej., peso, presión arterial, etc.) se dispersa poco a partir de su valor medio y es relativamente fácil demostrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento, porque, al ser homogéneas, las dos poblaciones se superponen en grado mínimo. b) Los criterios de inclusión en el ensayo han sido amplios, con el fin de reunir una muestra más representativa de la población de referencia; la diferencia entre los valores medios de ambos grupos es la misma que en el caso a, pero es más difícil demostrar que estas diferencias son estadísticamente significativas porque hay un grado notable de superposición en la respuesta de ambos grupos al tratamiento.

Las muestras de pacientes más homogéneas confieren mayor probabilidad de detectar pequeñas diferencias (véase la figura 5). Si la muestra de participantes es más heterogénea, para detectar diferencias entre ambos grupos será necesario incluir un mayor número de pacientes en el ensayo. [En la práctica esta consideración se traduce en que, con el fin de incluir una población homogénea, en muchos ensayos se tiende a aplicar criterios restrictivos de inclusión de pacientes; esto confiere mayor probabilidad de detectar pequeñas diferencias, pero a la vez invalida el carácter de "muestra" de los participantes, y en consecuencia plantea problemas de generalización de los resultados obtenidos; véase el Capítulo V.]

Análogamente, cuanto mayores sean las diferencias que se desee demostrar entre dos intervenciones, menor será el número necesario de pacientes. [Intuitivamente, es fácil comprender que es necesario un número más elevado de pacientes para descartar que en una enfermedad grave el tratamiento disminuye la mortalidad de 20% a 18%, que para descartar que la reduce de 20% a 10%; con menos pacientes se puede descartar ya una diferencia tan amplia como ésta.]

El **error de tipo I** consiste en rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera: en otras palabras, en afirmar que existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento cuando en realidad éstas no existen. A la probabilidad de cometer un error de tipo I se la denomina α . Véase la figura 6: dado que en general no se sabe si $A > B$ o bien $B < A$, la posibilidad de cometer un error de tipo I es doble, por lo que se fija una probabilidad 2α . La mayoría de los ensayos clínicos se realizan previa fijación de una probabilidad de error $2\alpha = 0,05$.

El **error de tipo II** consiste en afirmar que no existen diferencias cuando éstas en realidad existen. La probabilidad de cometerlo se denomina β y el poder del estudio es la recíproca de esta probabilidad ($1-\beta$). Generalmente se fija el poder del estudio en 0,80 o en 0,90 (que corresponden, respectivamente, a valores de β de 0,20 o 0,10). (Véanse en el Glosario *Análisis de subgrupos*, *Dragado de datos*, *Hipótesis nula*, *P*, *Paradoja de Simpson*, *Poder estadístico*, *Prueba de significación* y *Significación estadística*).

La asignación aleatoria

Como ya se ha comentado, la asignación aleatoria define y diferencia el ensayo clínico controlado de los estudios de cohortes, porque es la única intervención metodológica que teóricamente da lugar a una distribución equilibrada de las características de los pacientes entre los diferentes grupos de tratamiento. En consecuencia, asegura que los grupos incluidos en el ensayo sean semejantes en todas las características relevantes menos en una: la intervención que cada uno recibe.

Con el fin de evitar sesgos en la formación de los diferentes grupos, la asignación se debe realizar después de que se haya comprobado que el paciente reúne los criterios de inclusión y exclusión preespecificados y de que, una vez

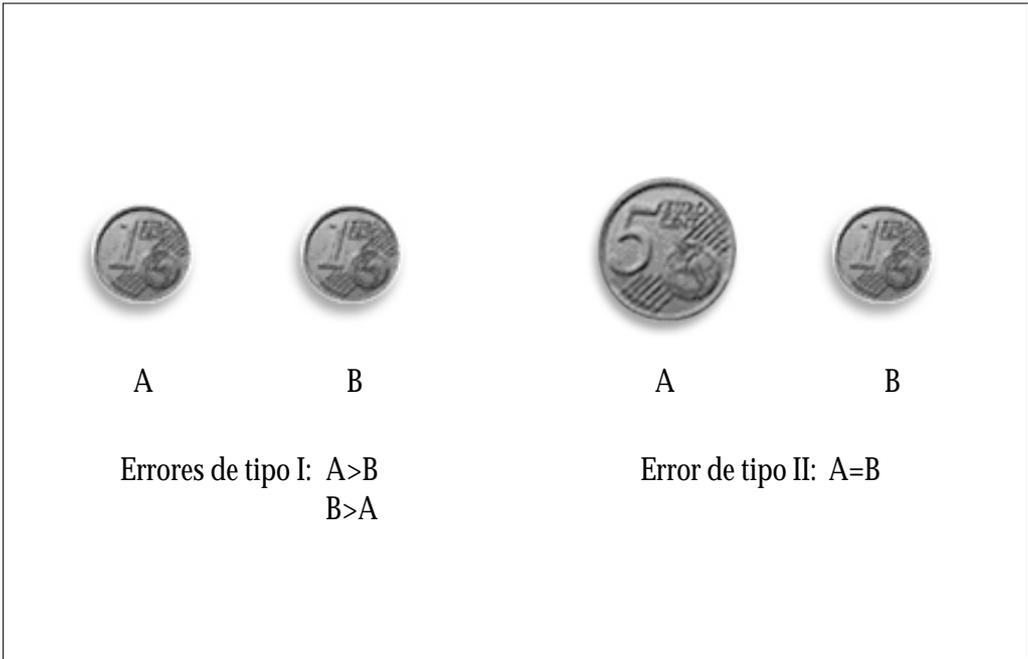


Figura 6. El error de tipo I consiste en rechazar una hipótesis nula verdadera, es decir, en afirmar que hay diferencias entre los grupos de tratamiento cuando en realidad no las hay. El error de tipo II consiste en aceptar la hipótesis nula siendo ésta falsa, es decir en afirmar que no hay diferencias cuando en realidad sí las hay. Nótese que hay dos posibilidades de cometer un error de tipo I, pero una sola de cometer un error de tipo II.

informado, haya dado su consentimiento para participar (véanse *Asignación oculta* y *Asignación no oculta* en el Glosario).

Es evidente que la mala suerte puede impedir que los grupos formados por asignación aleatoria simple sean comparables, sobre todo si el número de pacientes incluidos en el ensayo es reducido. Así por ejemplo, cuando el número total de pacientes es de 10, existe un 5% de probabilidades de que se produzca un desequilibrio extremo, del orden de 2 pacientes asignados a un grupo y 8 al otro; si el número de pacientes asignados es de 100, existe un 5% de probabilidades de desequilibrio del orden de 40:60, relación mucho menos desfavorable que la anterior.^{1,2}

En ocasiones conviene asegurar que las principales características pronósticas conocidas se distribuyen de manera equilibrada entre los grupos de tratamiento. Para ello se puede efectuar una asignación aleatoria por bloques, proceso que consiste en estratificar primero a los pacientes según su característica pronóstica. Así por ejemplo, en un ensayo en el que la edad constituya un

factor pronóstico relevante, los pacientes pueden ser inicialmente estratificados en tres grupos de edad; en un ensayo multicéntrico en el que se presuponga un importante efecto dependiente del centro, los pacientes pueden ser estratificados por centro (véase la figura 7). A continuación, dentro de cada estrato se procede a la asignación aleatoria, con lo que se asegura que la variable que ha sido motivo de estratificación (en los dos ejemplos anteriores, la edad y el centro) se distribuya de manera equilibrada entre ambos grupos de tratamiento.

En ocasiones puede ser conveniente asegurar que más de una variable se distribuya simultáneamente de manera equilibrada entre los grupos de tratamiento. En estos casos se puede aplicar el método de la minimización (véase *Asignación aleatoria por minimización* en el Glosario).

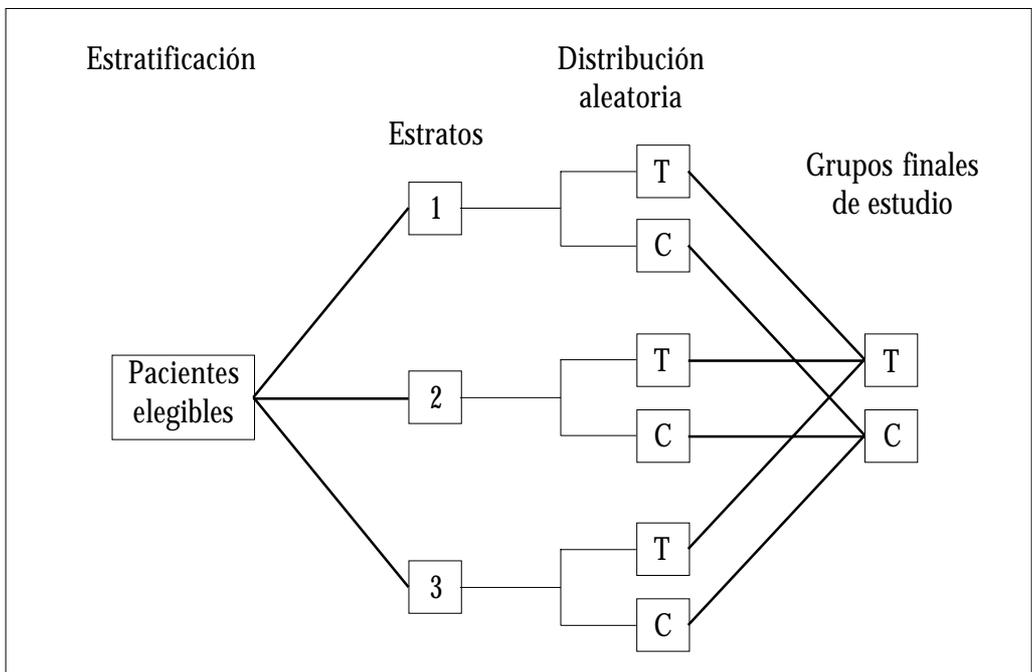


Figura 7. Asignación aleatoria estratificada: primero se forman estratos según una variable relevante. A continuación los pacientes de cada estrato son distribuidos al azar entre las diferentes posibles modalidades de tratamiento (T=tratamiento; C=control).

En cualquier caso, es fundamental que la asignación sea realizada una vez que se haya decidido la inclusión del sujeto en el ensayo clínico (después de que haya otorgado su consentimiento), pero sin conocer la modalidad de tratamiento que va a recibir. La importancia de que la asignación aleatoria se realice a ciegas se puso de manifiesto en un análisis de 145 artículos publicados que

describían ensayos clínicos.³ Los trabajos fueron divididos en tres grupos: 57 ensayos en los que la asignación aleatoria se había hecho a ciegas, 45 en los que podía no haberse realizado a ciegas y 43 en los que los controles habían sido seleccionados por un proceso no aleatorio. Por lo menos una variable pronóstica estaba distribuida de manera desequilibrada en un 14% de los del primer grupo, un 27% de los del segundo y un 58% de los del tercero. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las tasas de letalidad del grupo experimental y del grupo de referencia en un 9% de los estudios del primer grupo, un 24% de los del segundo y un 58% de los del tercero.³

La exposición a los diferentes tratamientos

En un ensayo clínico se produce un entrecruzado no intencionado de los tratamientos cuando un paciente que había sido asignado a un grupo recibe el tratamiento que corresponde a otro grupo. Así por ejemplo, en un ensayo sobre cirugía de cortocircuito coronario, un paciente asignado a recibir tratamiento médico podría decidir someterse al tratamiento quirúrgico durante el período de supervisión porque sus síntomas empeoran; un paciente asignado al tratamiento quirúrgico podría rechazar el procedimiento y optar por un tratamiento médico.

Los entrecruzados de este tipo son frecuentes en los ensayos sobre cortocircuito coronario. En el ensayo clínico de la *Veterans Administration* norteamericana sobre esta técnica,⁴ un 17% de los pacientes asignados al tratamiento médico se sometieron a tratamiento quirúrgico durante los primeros 21 meses; en el mismo período un 6% de los pacientes originalmente asignados al tratamiento quirúrgico lo rechazaron. La tasa acumulada de entrecruzado entre los asignados originalmente a tratamiento quirúrgico aumentó hasta un 30% a los 8 años y un 38% a los 11 años.⁵ En un estudio europeo similar (*European Coronary Surgery Study*), las tasas de entrecruzado a los 5 años fueron de un 24% para los pacientes asignados al tratamiento médico y 7% para los asignados al quirúrgico.⁶ En el *Coronary Artery Surgery Study* (CASS), las tasas de entrecruzado fueron de 24% para los asignados a tratamiento médico y 8% para los asignados al quirúrgico.⁷

Tasas de entrecruzado de estas magnitudes plantean dudas sobre posibles sesgos. En el estudio CASS, los pacientes que pasaron del tratamiento médico originalmente asignado al tratamiento quirúrgico presentaban más síntomas y mayor grado de afectación anatómica que los que se mantuvieron en el tratamiento originalmente asignado. Las tasas anuales de entrecruzado para los pacientes con afectación de un solo vaso, dos vasos o tres vasos fueron, respectivamente, de 2%, 4% y 8% ($p < 0,001$).⁸ Por el contrario, los pacientes que pasaron del tratamiento quirúrgico al médico presentaban menos síntomas y menor afectación anatómica: un 15% de los que tenían afectación de un solo vaso rechazaron el tratamiento quirúrgico y pasaron al médico, mientras que eso sólo lo hizo un 3% de los que presentaban afectación vascular triple

($p = 0,02$).⁷ Por lo tanto, en este ensayo la tasa de entrecruzado guardaba relación con la magnitud de la isquemia miocárdica y en consecuencia con el riesgo de ulteriores acontecimientos coronarios. Este sesgo tiende a favorecer el tratamiento médico, porque los pacientes más graves de entre los originalmente asignados al tratamiento médico tendían a adoptar el tratamiento quirúrgico, con lo que se determinaba una disminución de la proporción de acontecimientos entre los receptores de tratamiento médico.

Hay varias maneras de resolver este problema, todas ellas imperfectas. La primera consiste en analizar los datos según el tratamiento recibido. Para ello, se agrupa a los pacientes según el tratamiento que han recibido realmente, independientemente de la asignación original. La segunda es el análisis por intención de tratar; para realizarlo, los pacientes son agrupados según el tratamiento originalmente asignado. El análisis por intención de tratar se adecúa más al criterio de medición de la efectividad que al de la eficacia (véanse estos dos términos en el Glosario), y es más propio de los ensayos clínicos pragmáticos que de los explicativos (véanse *Análisis por intención de tratar*, *Ensayo clínico pragmático* y *Ensayo clínico explicativo* en el Glosario). Habitualmente el análisis principal de los resultados se hace por intención de tratar. [En cierto sentido, lo que importa desde un punto de vista práctico es conocer cómo evolucionará un paciente al que se le ofrece un determinado tratamiento, independientemente del modo cómo lo siga posteriormente, porque lo que importa es decidir qué se va a proponer al paciente.]

El enmascaramiento

Como se indica en la figura 4, uno de los principales pasos en la realización de un ensayo clínico es la evaluación de los resultados. Se ha comentado anteriormente que la evaluación del curso clínico de una enfermedad puede ser influida por diversos factores, como el efecto placebo, el efecto Hawthorne o la regresión a la media (véanse estos términos en el Glosario).

Quizá es menos conocida la razón por la que en muchas ocasiones conviene "cegar" no sólo al paciente, sino también al observador, a la persona que registra los resultados del ensayo. Para ello, nada más útil que reseñar la historia de Clever Hans.⁹

Clever Hans era un caballo. Parecía entender y responder preguntas sobre una increíble variedad de temas, con una precisión inaudita. Los directores de zoológicos y domadores de circo decían de él que era un caballo genial. Se hizo tan famoso, que su nombre se citaba en canciones populares y aparecía en etiquetas de licor. Tal popularidad condujo a la constitución de una comisión para investigarlo. Su dueño, el Sr von Osten, un viejo maestro de escuela, quería que el caballo fuera sometido a investigación científica y co-

operó con la comisión. La comisión comprobó que, sin ningún entrenamiento, la gente podía comunicar con Clever Hans; llegaron a hacerlo hasta 40 personas. Clever Hans demostró que, en ausencia de su dueño, era capaz de responder preguntas y que su inteligencia no era fraudulenta. Era capaz de resolver problemas aritméticos comunes, de reconocer el valor de diferentes monedas e incluso leía alemán bastante bien. Decía qué hora era y distinguía algunas canciones otrora populares, pero pasadas de moda. Seleccionaba a personas concretas entre una multitud e identificaba a personas por fotografías. Reconocía los colores. Cuando cometía un error, parecía reconocer inmediatamente su magnitud, ya que, cuando se le preguntaba en cuánto se había equivocado, solía dar la respuesta correcta. Pero, a diferencia del famoso Mr Ed, no podía hablar, por lo que se comunicaba golpeando su pata derecha en el suelo o moviendo la cabeza. Si sabía que el número de golpes que tenía que dar era elevado, comenzaba a golpear rápidamente; en caso contrario lo hacía más lentamente. Las preguntas de aritmética eran contestadas con un determinado número de golpes; respondía a las preguntas referentes a otros temas por medio de un código en el que los números significaban palabras o símbolos. Los resultados de la investigación se comenzaron a conocer al cabo de unos meses. Se descubrió que Hans no necesitaba que se le pronunciara la pregunta, bastaba pensar en ella. Cuando una operación matemática le era preguntada por dos personas que conocían todos sus términos (por ej., los sumandos de una suma), el caballo contestaba correctamente, pero si cada una de las dos personas aportaba un término de la operación y no conocía el planteado por la otra, Clever Hans se equivocaba irremisiblemente. Además, se pudo comprobar que cuando la persona que preguntaba se alejaba del caballo, éste comenzaba a cometer errores, tantos más cuanto más lejos estaba quien le preguntaba; que cuando se le tapaban los ojos se equivocaba más; que cuanto más oscuro era el ambiente más se equivocaba, y que en la oscuridad absoluta era un caballo estúpido. Estaba claro que el misterio era de tipo visible, y no una cuestión de poderes extrasensoriales. En 1904 Oskar Pfungst pudo comprobar que todos los comunicantes que habían obtenido respuestas del caballo, mientras le miraban como golpeaba la pata o movía la cabeza, le estaban dando pistas inconscientemente por medio de modificaciones mínimas de la posición de su cabeza debidas a cambios de tensión muscular. Estos movimientos sutiles eran extraordinariamente difíciles de evitar, incluso si la persona que preguntaba sabía que estaba dando pistas al caballo de este modo. Pfungst incluso registró en un quimógrafo los cambios de tensión muscular de estos observadores.

Esta historia muestra cuán sutil y en ocasiones irreconocible puede ser la comunicación inconsciente de las personas. Si un caballo podía detectar las esperanzas de quienes le hacían preguntas, ¿cuántas esperanzas y aspiraciones del investigador no detectará un paciente incluido en un ensayo clínico?⁹ Se dice que las personas tienden a hacer lo que creen que se espera de ellas, y no es menos cierto que los pacientes tienden a evolucionar como se espera de

ellos que evolucionen. Parece innecesario explicar por qué, en ciertas circunstancias, es conveniente que no sólo el paciente, sino también el investigador u observador, desconozcan cuál es el tratamiento administrado. Es cierto que en principio si se hace un ensayo clínico es porque no se conoce cuál de las opciones en él incluidas es la mejor. Sin embargo, de manera consciente o inconsciente, el investigador puede depositar más esperanzas en una de las intervenciones, en detrimento de la otra (u otras), y por este motivo es preferible que desconozca qué toma cada paciente.

Con el fin de asegurar que un ensayo se realiza realmente a doble ciego, es preciso que la forma farmacéutica, vía de administración y aspecto de los fármacos comparados no difieran (o bien, en ciertas circunstancias, que el observador que registra los datos clínicos ignore el tratamiento que recibe cada paciente). Los ensayos clínicos en los que se comparan fármacos con vías diferentes de administración o con pautas diferentes de administración plantean un problema especial para poder ser realizados a doble ciego. Con el fin de preservar la naturaleza doblemente ciega del ensayo, en estos casos se suele aplicar lo que se denomina un doble enmascaramiento (*double dummy* en inglés). Así por ejemplo, si el fármaco *A* debe darse cada 8 horas y el fármaco *B* cada 24 horas, los pacientes tratados con el fármaco *B* deberán recibir placebo de *A* a las mismas horas que los pacientes tratados con el fármaco *A* reciben su medicación. Análogamente, si la vía de administración de *A* es inyectable y la de *B* es oral, los pacientes tratados con *A* deben recibir también un placebo de *B* por vía oral y los tratados con *B* deben recibir un placebo de *A* por vía inyectable. No en todas las situaciones es necesario o preferible hacer el ensayo a doble ciego. El ensayo clínico a doble ciego no está indicado:

- si implica riesgos innecesarios para el paciente (por ej., en caso de administración de un placebo por vía parenteral de manera repetida y durante un período prolongado);
- si no es posible disponer de una formulación galénica adecuada;
- si los efectos farmacológicos permiten identificar fácilmente al menos uno de los fármacos estudiados (por ej., en un ensayo clínico en el que se comparen un bloqueador β -adrenérgico y un diurético, la bradicardia producida por el primero y la diuresis del segundo invalidarían el doble ciego), o bien
- si, por cualquier circunstancia, se considera que el diseño a doble ciego puede perjudicar la relación entre médico y paciente.

Por otra parte, algunas variables "duras" (por ej., mortalidad, paro cardíaco) no son sensibles al efecto placebo y no necesitan que el ensayo se realice a doble ciego.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Se han propuesto numerosas clasificaciones de los ensayos clínicos. Según el grado de desarrollo clínico del fármaco, se clasifican en los de fase I, II, III o IV. Según el grado de enmascaramiento, pueden ser abiertos, a ciego simple, a doble ciego o a triple ciego. Según que cada participante reciba sólo una de las modalidades de tratamiento o todas ellas, pueden ser paralelos o cruzados. Según se predetermine un número de pacientes participantes o éstos se vayan comparando (generalmente por pares) a medida que avanza el ensayo, pueden ser no secuenciales o secuenciales (véanse un ejemplo en la figura 8 y los siguientes términos en el Glosario: *Ensayo clínico abierto*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego*, *Ensayo clínico a triple ciego*, *Ensayo clínico cruzado*, *Ensayo clínico paralelo*, *Ensayo clínico secuencial*, *Fase I*, *Fase II*, *Fase III* y *Fase IV*).

ANÁLISIS DE DATOS

Este no es el lugar para hacer una descripción detallada de las técnicas utilizadas para el análisis de datos. Sin embargo, conviene comentar por lo menos cuatro aspectos: la comparabilidad de los grupos formados por la asignación aleatoria de los pacientes a los tratamientos, el análisis de subgrupos, el sentido de las diferencias estadísticamente significativas y la elección de la prueba estadística más adecuada.

Comparabilidad de los grupos

Una vez terminada la recogida de datos, el primer paso del análisis consiste en comprobar que los grupos que se han formado con la técnica de asignación aleatoria son realmente comparables en sus variables pronósticas conocidas (véase *Características basales* en el Glosario). Eso no siempre ocurre (debido a "mala suerte") y puede hacer fracasar un esfuerzo de muchas personas durante mucho tiempo. Lógicamente, cuanto mayor es el número de pacientes incluidos en un ensayo clínico, menor será la probabilidad de desequilibrios o diferencias en las características basales de los grupos comparados.

Para evitar este problema, se han propuesto métodos de asignación (por bloques, por minimización) con los que se pretende disminuir la probabilidad de desequilibrios entre los grupos (véanse *Asignación aleatoria por bloques* y *Asignación por minimización* en el Glosario). Así por ejemplo, en un estudio multicéntrico en el que se presupone que el factor centro puede tener influencia sobre el pronóstico, puede ser preferible una asignación por bloques, en la que el "bloque" es cada centro participante (véase la figura 7). (En estos casos es preferible que la asignación de pacientes en cada centro sea realizada central-

mente, con el fin de asegurar que se ha seguido el mismo método en todos los centros participantes).

Cuando los grupos difieren en alguna característica basal que pueda influir sobre el pronóstico (por ej., la edad), las diferencias pueden ser ajustadas *a posteriori* en el análisis de datos (esta no es una situación ideal, pero raramente ocurre algo ideal). Para ello se aplican básicamente dos tipos de técnicas: el análisis estratificado (o análisis de subgrupos) y la regresión múltiple.

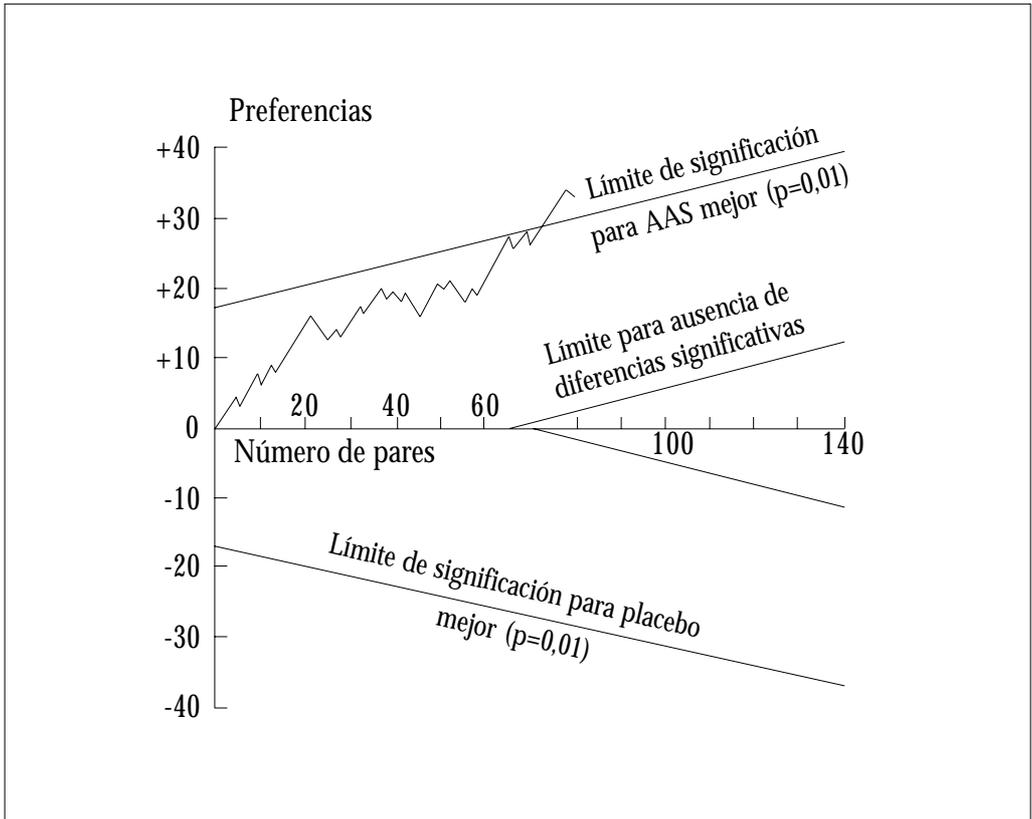


Figura 8. Valoración secuencial de los resultados de un ensayo clínico sobre la prevención de infarto agudo de miocardio y mortalidad con ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con angina inestable. En un diseño secuencial de este tipo, se comparan pares de pacientes (en este caso particular, uno tratado con AAS y el otro con placebo, cuyos tratamientos han sido decididos por aleatorización). La línea quebrada representa los resultados que se fueron obteniendo con cada par de pacientes: la línea se traza hacia arriba si el acontecimiento estudiado (en este caso muerte o infarto agudo de miocardio no mortal) se produce en el paciente tratado con placebo ("AAS mejor") y hacia abajo si el acontecimiento se observa en el paciente tratado con AAS ("placebo mejor"). Los límites de significación estadística se determinan en función de los errores α y β esperados. (Tomada de Lewis y cols.¹⁰).

El **análisis de subgrupos** consiste en la repetición del análisis general en diferentes subgrupos o estratos de la población estudiada, seleccionados según una determinada característica (por ej., en hombres y mujeres, mayores y menores de 60 años, fumadores y no fumadores, etc.). Como se comenta en el apartado siguiente, el análisis estratificado o análisis de subgrupos es una técnica subóptima que puede inducir a error de tipo I. Véanse también *Análisis de subgrupos*, *Análisis estratificado*, *Dragado de datos*, *Error de tipo I*, *Estratificación* y *Paradoja de Simpson* en el Glosario.

Generalmente el **análisis de regresión múltiple** es más apropiado. En un análisis de regresión múltiple se considera simultáneamente un conjunto de variables seleccionadas previamente por el investigador, porque difieren de un grupo a otro y podrían influir sobre el pronóstico de la enfermedad estudiada. Véanse también *Análisis de regresión múltiple*, *Modelo lineal*, *Regresión múltiple*, *Variable dependiente* y *Variable independiente* en el Glosario.

Análisis de subgrupos y comparaciones múltiples

El análisis de subgrupos consiste en comparar sólo a los pacientes de cada grupo que tienen una característica determinada, en lugar de comparar a la totalidad de un grupo con el otro (por ej., en un ensayo clínico sobre insuficiencia cardíaca, comparar los resultados obtenidos sólo en los pacientes de cada grupo que presentaban la enfermedad como consecuencia de un infarto de miocardio, excluyendo a los demás).

El análisis de subgrupos debe ser considerado con mucha cautela. Puede ser útil para plantear nuevas hipótesis, que deberán ser comprobadas en nuevos ensayos diseñados a tal fin. Puede inducir a cometer un error intencionado de tipo I.¹¹ Véanse también *Análisis de subgrupos*, *Análisis estratificado*, *Dragado de datos*, *Error de tipo I*, *Estratificación* y *Paradoja de Simpson* en el Glosario.

En un reciente estudio se evaluaron diversos aspectos metodológicos en 50 publicaciones consecutivas de resultados de ensayos clínicos de cuatro prestigiosas revistas médicas (BMJ, JAMA, Lancet y NEJM) en 1997. Entre estos aspectos se incluían los métodos del análisis de datos. Dos terceras partes de los artículos presentaban resultados de subgrupos, pero en la mayoría de los casos sin que se hubieran aplicado pruebas estadísticas adecuadas para detectar que podían ser otras variables las causantes de las posibles diferencias. Los autores de este estudio concluyeron que una proporción elevada de los artículos daba una importancia excesiva al resultado de un análisis de subgrupos, que generalmente carecía de poder estadístico, y sugirieron que es necesario predefinir los análisis estadísticos de subgrupos que se van a realizar.¹²

Naturalmente, no es aceptable desde un punto de vista metodológico limitar la publicación de los resultados de un ensayo clínico sólo a los pacien-

tes incluidos que presentaban una característica determinada. Tampoco sería aceptable sacar conclusiones de superioridad o de equivalencia terapéutica de los tratamientos comparados a partir de un análisis de subgrupos que no se acompañe de los ajustes estadísticos necesarios y de una extremada prudencia en su interpretación (véanse también *Análisis de subgrupos*, *Corrección de Bonferroni*, *Dragado de datos* y *Paradoja de Simpson* en el Glosario).

Selección de la prueba estadística

Conviene elegir la prueba estadística adecuada según las variables incluidas en el ensayo. En la tabla 3 se da una orientación general sobre el tipo de prueba más conveniente según la naturaleza de las variables que se desee evaluar (véanse las definiciones de *Variables...* en el Glosario).

Para interpretar la validez estadística de una publicación es preciso conocer algunos principios básicos:¹³

- El **valor de p** indica la probabilidad de que un resultado determinado haya aparecido por casualidad. Cuando la probabilidad de una diferencia es 0,05, significa que si se repitiera 100 veces el mismo estudio en muestras diferentes de la misma población, en 5 ocasiones no se hallarían diferencias (y en 95 sí). Análogamente, si se repitiera 100 veces la medición de la misma variable, o bien si se midieran 100 combinaciones de variables y subgrupos, la probabilidad de cometer un error de tipo I aumentaría a medida que aumentara el número de comparaciones, de modo que con 20 comparaciones esta probabilidad alcanza un 25%; cuando se realizan comparaciones múltiples hay que aplicar una corrección estadística de los resultados, generalmente con el método de Bonferroni (véanse *Corrección de Bonferroni*, *P (probabilidad)* y las diferentes entradas *Prueba...* en el Glosario).
- En cualquier caso, hay que tener en cuenta que cuando se pregunta si el efecto terapéutico de una intervención es real o no, generalmente la respuesta no es dicotómica (sí o no), sino un continuo. Por este motivo, es preferible expresar los resultados con **intervalos de confianza**. Si se repitiera el mismo ensayo clínico centenares de veces, no siempre se obtendría el mismo resultado. Las muestras pequeñas y la presencia de números bajos en la tabla de 2×2 dan lugar a estimaciones poco precisas del intervalo de confianza (véase *Intervalo de confianza* en el Glosario).
- Las publicaciones que describen ensayos en los que se observa equivalencia terapéutica entre los grupos comparados (también llamados "negativos") son cada día más frecuentes. Para interpretar un ensayo "negativo" es importante preguntarse si un ensayo con una muestra de mayor tamaño hubiera demostrado una diferencia significativa. Para saberlo, es conveniente examinar el límite superior del IC95%. Sólo hay una probabilidad entre 40

(un 2,5%, porque el otro 2,5% de los resultados extremos está por debajo del límite inferior del IC95%) de que el resultado real sea éste o superior.

- A continuación, es conveniente preguntarse si este nivel de diferencia sería clínicamente importante. Si la respuesta es negativa, el ensayo puede clasificarse no sólo como negativo, sino también como definitivo. No obstante, si el límite superior del IC95% representara un nivel clínicamente importante de diferencia entre los dos grupos, el ensayo se podría considerar negativo pero no definitivo. Véanse también *Razón de ventajas*, *Reducción absoluta del riesgo*, *Reducción relativa del riesgo*, *Riesgo atribuible*, *Riesgo relativo* y *Número que es necesario tratar* en el Glosario).

Tabla 3. Técnicas estadísticas para el análisis de datos en ensayos clínicos en grupos paralelos.

Variable dependiente	Variable independiente			
	Binaria	Nominal	Ordinal	Intervalo
Binaria	χ^2	χ^2	Modelos log-lineales	Regresión logística
Nominal	χ^2	χ^2	Modelos log-lineales	-
Ordinal	U de Mann Whitney	Kruskall Wallis	Correlación de Kendall o de Spearman	Correlación de Kendall o de Spearman
Intervalo	Pruebas de t	Anova	Correlación de Kendall o de Spearman	Regresión

¿Estadísticamente significativo o clínicamente significativo?

Es preciso distinguir las diferencias clínicamente significativas de las que sólo son estadísticamente significativas.¹⁴ Una diferencia entre dos grupos puede ser estadísticamente significativa, pero tener escaso o ningún valor clínico. Véase la figura 5; cuando la muestra que participa en un ensayo clínico es homogénea en relación con la variable de interés o cuando el tamaño muestral es grande, es más probable encontrar diferencias que sean sólo significativas desde un punto de vista estadístico, pero con escasa repercusión clínica.

ASPECTOS ÉTICOS

La primera declaración sobre la ética de la investigación clínica fue consecuencia del conocimiento de los crímenes cometidos en los campos de concentración nazis durante la Segunda Guerra Mundial. Como dice Brennan,¹⁵ los principios heterogéneos de la bioética se basan en la repulsión, pero la repulsión no genera principios. La Declaración de la Asamblea Médica Mundial conocida como Declaración de Helsinki fue el primer documento que propuso criterios y medidas para proteger a los sujetos que participan en la investigación clínica. Véanse *Declaración de Edimburgo* y *Declaración de Helsinki* en el Glosario.

En la actualidad hay nuevos fenómenos que favorecen la aparición de posiciones favorables a revisar la Declaración de Helsinki.^{15,16} Por una parte, los elevados costes y la tremenda competencia industrial por desarrollar nuevos productos obligan a mejorar la eficiencia de todos los aspectos de la investigación; pero por otra parte el mercado no tolera bien el principio del compromiso moral que el investigador y a la vez médico debe tener con cada paciente o sujeto de investigación. En Estados Unidos es creciente la proporción de ensayos clínicos desarrollados en instituciones privadas por organizaciones de investigación clínica, en detrimento de la investigación realizada en centros universitarios (véanse *Organización de investigación clínica* y *Site management organization* en el Glosario). Por otra parte, se ha producido una rápida internacionalización de los ensayos clínicos de desarrollo de fármacos, sobre todo porque es menos caro realizarlos en países en desarrollo, en los que los investigadores potenciales suelen acoger más favorablemente las propuestas de colaboración. Al igual que en otros sectores industriales y de servicios, la globalización posibilita identificar el lugar en el que la producción de un determinado bien es más barata. La internacionalización acentúa las fisuras de los fundamentos de la bioética, porque no todos los países tienen las mismas tradiciones relativas al consentimiento informado y a la justicia distributiva.¹⁵ Además, la baja calidad de la atención médica en muchos lugares permite realizar ensayos más "eficientes" (es decir, menos costosos).

La primera condición que se debe cumplir para que un ensayo clínico se considere ético es que exista una duda razonable sobre la relación beneficio/riesgo que se puede obtener con cada una de las opciones comparadas; Bradford Hill llamó *equipoise* a este concepto (véase este término en el Glosario).¹⁷ Aunque este criterio pudiera parecer claro, conviene recordar que la interpretación de datos científicos está sujeta a subjetivismo y por lo tanto no todas las personas que examinen un protocolo de ensayo clínico deberían coincidir necesariamente sobre esta y otras cuestiones (véase *Beneficencia* en el Glosario).

La segunda condición debería ser que el ensayo esté bien diseñado. Si los resultados que va a producir la aplicación de un protocolo no van a poder ser interpretados de manera adecuada, por problemas de método que son ya reconocibles antes de comenzar el ensayo, no será ético exponer a los pacientes a los riesgos e incomodidades que supone su participación en él (véase *No maleficencia* en el Glosario).

El llamado Informe Belmont, elaborado por una Comisión del Congreso Norteamericano (véase este término en el Glosario) enunciaba los principios éticos básicos que deben animar la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia (véanse estos términos en el Glosario).¹⁸ Gracia¹⁹ ha añadido otro principio a estos tres, el de no maleficencia, y clasifica los cuatro principios básicos en dos niveles: en el primero se situarían los principios de no maleficencia y justicia y en el segundo los de autonomía y beneficencia. En los casos en los que pudiera haber un conflicto entre principios situados en diferentes niveles, tendrían prioridad las consideraciones relacionadas con los principios del primer nivel, sobre los del segundo.^{18,19}

Consentimiento informado

En numerosas publicaciones se considera el consentimiento informado por escrito como el procedimiento óptimo o "de referencia" que garantizaría los estándares éticos de un ensayo clínico, y se califica el consentimiento verbal como una forma subóptima. Un documento escrito ofrece sin duda mejor garantía de que se han seguido procedimientos estandarizados. Sin embargo, es preciso reconocer que la insistencia en que el consentimiento sea escrito se debe sobre todo a sus implicaciones legales: el paciente firma un contrato con posibles consecuencias económicas, pues existe un seguro y se prevén unas indemnizaciones. En diversos trabajos se ha comprobado que en la práctica el grado de comprensión y la libertad de los pacientes para consentir estaban lejos de la perfección. Las barreras culturales y emocionales entre una persona enferma y un médico/institución son inevitables, e independientemente de lo ética o compasiva que sea la actitud que se adopte, las condiciones óptimas son más la excepción que la regla, porque la asimetría de conocimientos y de poder que caracteriza la relación habitual entre cuidadores y pacientes no se resuelve con la firma de un documento. En este sentido, se debería considerar que la experimentación es una prolongación sin

solución de continuidad de la práctica "apropiada" o "recomendable" (lo que invita a pensar, por ej., en las circunstancias y ocasiones en las que, en la práctica habitual, se somete a los pacientes a pruebas diagnósticas o a tratamientos agresivos sin que medie ya no consentimiento, sino ni tan sólo una mera explicación de las razones de tales molestias). En la actualidad, en muchos ensayos de escaso interés clínico, los pacientes son de hecho invitados a participar en una investigación cuyos objetivos son obtener un nuevo conocimiento trivial (o a veces ni eso), o satisfacer demandas reguladoras, pero no mejorar directamente el cuidado de los enfermos. El investigador debe estar seguro de que podrá garantizar al paciente que la investigación es bienintencionada (principio de beneficencia) y que no supondrá riesgos excesivos (principio de no maleficencia). Es difícil imaginar una hoja informativa que afirme de manera no ambigua que el protocolo del estudio es malo y que no es de esperar que produzca información útil.²⁰ Tanta ha sido en ocasiones la insistencia en el consentimiento informado, que se citan ensayos sobre el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio en los que leer la hoja de información al paciente anexa al documento de consentimiento necesitaba entre 30 y 60 minutos.²⁰ Una excesiva atención a los aspectos burocráticos de los reglamentos puede facilitar que se olvide que los derechos fundamentales de los pacientes deben estar por encima del cumplimiento de procedimientos y regulaciones.

Situar el consentimiento informado como el componente más importante de los aspectos "éticos" de la experimentación es una actitud éticamente equívoca. Las palabras y argumentos de apariencia ética pueden dar un falso aire de responsabilidad, atención y respeto. La legislación y las regulaciones locales deberían concentrarse en calidades substanciales, como la autonomía, el grado de incertidumbre y la igualdad de probabilidades (la *equipoise* de la que hablaba Bradford Hill¹⁷), así como el interés clínico y la adecuación metodológica del diseño del estudio.²⁰ Los ensayos clínicos deberían respetar y reforzar las regulaciones actuales sobre el consentimiento en la medida en que favorezcan la autonomía de pacientes y cuidadores. Como afirman Tognoni y Geraci,²⁰ al igual que con cualquier otro aspecto de la democracia, la investigación crítica es más importante que la obediencia repetitiva de las regulaciones establecidas.

La ética del ensayo controlado con placebo

La Declaración de Helsinki afirma que "en todo estudio médico se debe asegurar que cada paciente (incluidos los del grupo control si lo hubiere) recibe el mejor método diagnóstico y terapéutico". Más adelante, la Declaración afirma que un estudio que viole sus preceptos no debe ser aceptado para publicación. A pesar de ello, se aprueban, realizan y publican numerosos ensayos controlados con placebo. Muchos ensayos son realizados con la única finalidad de obtener la aprobación del registro de un medicamento, y no llegan

a ser publicados, por lo que es imposible conocer la proporción de ensayos controlados con placebo.²¹ La ética de incluir un grupo de control tratado con placebo en los ensayos clínicos ha sido objeto de amplio debate.²¹⁻³¹

En todas las áreas terapéuticas se han descrito ensayos controlados con placebo que plantean dudas sobre su ética. Ejemplos que se citan a menudo son un ensayo sobre el tratamiento de la oncocercosis con ivermectina en África, cuando la dietilcarbamacina había sido tratamiento aceptado de la enfermedad durante tres décadas (en este ensayo algunos participantes, pescadores analfabetos, firmaron su consentimiento informado con sus huellas dactilares),³² numerosos ensayos sobre artritis reumatoide,³³ ensayos sobre el tratamiento de la depresión,³⁴ el tratamiento de las náuseas y vómitos por quimioterápicos antineoplásicos,^{35,36} el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y la disfunción ventricular,³⁷ y sobre el tratamiento de la hipertensión sistólica en geriatría.³⁸ En todos estos casos se conocían tratamientos de eficacia bien establecida en el momento de iniciar los ensayos.

El abuso del control con placebo no es casual. De hecho, los principales organismos reguladores pueden no aprobar ciertos fármacos porque sólo habían sido comparados con otros tratamientos establecidos, pero no con placebos.^{21,39} Es evidente que no todas las enfermedades objeto de estudio merecen la misma consideración en este sentido (no es lo mismo hacer un ensayo clínico controlado con placebo sobre el tratamiento de la endocarditis bacteriana, que sobre el del dolor postoperatorio), pero es igualmente evidente que los ensayos clínicos controlados con placebo vulneran el principio de que todos los pacientes, incluidos los del grupo control, deben recibir el mejor tratamiento disponible, o uno nuevo que se crea que es igual o mejor; por otra parte, aceptar los ensayos controlados con placebo atribuye a los investigadores y comités éticos la facultad de juzgar la cantidad de molestias y de incapacidad temporal que los pacientes pueden llegar a sufrir para asegurar el desarrollo de la investigación,²¹ no constituye un estímulo para las comparaciones directas entre fármacos, y dificulta la aplicación de criterios de selección de medicamentos para la prescripción.^{30,39}

Dadas estas premisas, se han propuesto algunas condiciones para el uso de controles tratados con placebos en ensayos clínicos:³¹

- que el ensayo no dure el tiempo suficiente para que la enfermedad tratada dé lugar a daño o pérdida irreversible (por ej., tres meses en los ensayos sobre artritis reumatoide o sobre hipertensión ligera);
- que los pacientes que no responden sean identificados y retirados, con el fin de protegerlos de las consecuencias de un tratamiento inadecuado (al igual que se aplican criterios estrictos sobre toxicidad para decidir la eventual retirada de pacientes, se deberían aplicar criterios estrictos de ineficacia: los participantes en un ensayo clínico que no cumplan criterios predefinidos al cabo del mismo período que en la condición anterior, deberían ser retirados);

- las hojas de información para el consentimiento del paciente deben incluir información sobre los posibles riesgos de lesión o efecto adverso irreversible resultante del uso del placebo o de un fármaco en investigación que resulte ser ineficaz, y
- redundaría en beneficio de todos (pacientes, industria, investigadores y reguladores) que la industria y las autoridades reguladoras (que de hecho son los principales decisores del diseño de los ensayos clínicos) definieran y justificaran conjuntamente una "posición ética" específica, con unas directrices claras, sobre esta cuestión.

PUBLICACIONES SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS

Un informe que describa los resultados de un ensayo clínico debe contener la información suficiente para que el lector pueda hacerse un juicio informado sobre su validez interna y externa (véanse *Validez externa* y *Validez interna* en el Glosario). Diversos estudios han indicado que muchos artículos publicados que describen ensayos clínicos no dan los detalles suficientes para ello.

En 1996 un grupo multidisciplinario propuso la adopción de una serie de recomendaciones para la preparación y publicación de artículos sobre ensayos clínicos.⁴⁰ Se trata básicamente de una lista de comprobación acompañada de un diagrama de flujos. La lista de comprobación, resumida en la tabla 4, consta de 21 elementos básicos, referentes principalmente a los métodos, resultados y discusión. El diagrama de flujos da información sobre la selección, reclutamiento, seguimiento y evaluación final de los pacientes en ensayos clínicos paralelos.

En la figura 9 se da un ejemplo de tal tipo de diagrama. Está construida con los datos presentados en el informe publicado sobre un ensayo clínico cuyo objetivo era evaluar la eficacia del ácido acetilsalicílico (AAS) para prevenir la muerte y el infarto agudo de miocardio en pacientes con angina inestable.¹⁰ Como puede apreciarse, sólo una proporción reducida de los pacientes inicialmente identificados como posibles casos de angina inestable fueron incluidos en el ensayo. En el momento en el que éste fue realizado, todavía no se había confirmado que el efecto antiagregante plaquetario del AAS se traducía en un efecto terapéutico muy notable en pacientes con cardiopatía isquémica, entre ellos los que padecen angina inestable. Por este motivo la orientación de este ensayo fue más bien explicativa (véase *Ensayo clínico explicativo* en el Glosario), y con el fin de evitar la introducción de sesgos y factores de confusión (véanse estos términos en el Glosario), se aplicaron criterios muy estrictos de inclusión y exclusión. En cualquier caso, a la vista de la figura 9 cabe preguntarse si la naturaleza y la cuantía del efecto beneficioso del AAS en la angina inestable pueden ser extrapoladas a los pacientes que presentan características que ingenuamente podrían ser calificadas de "atípicas", pero que, como los datos

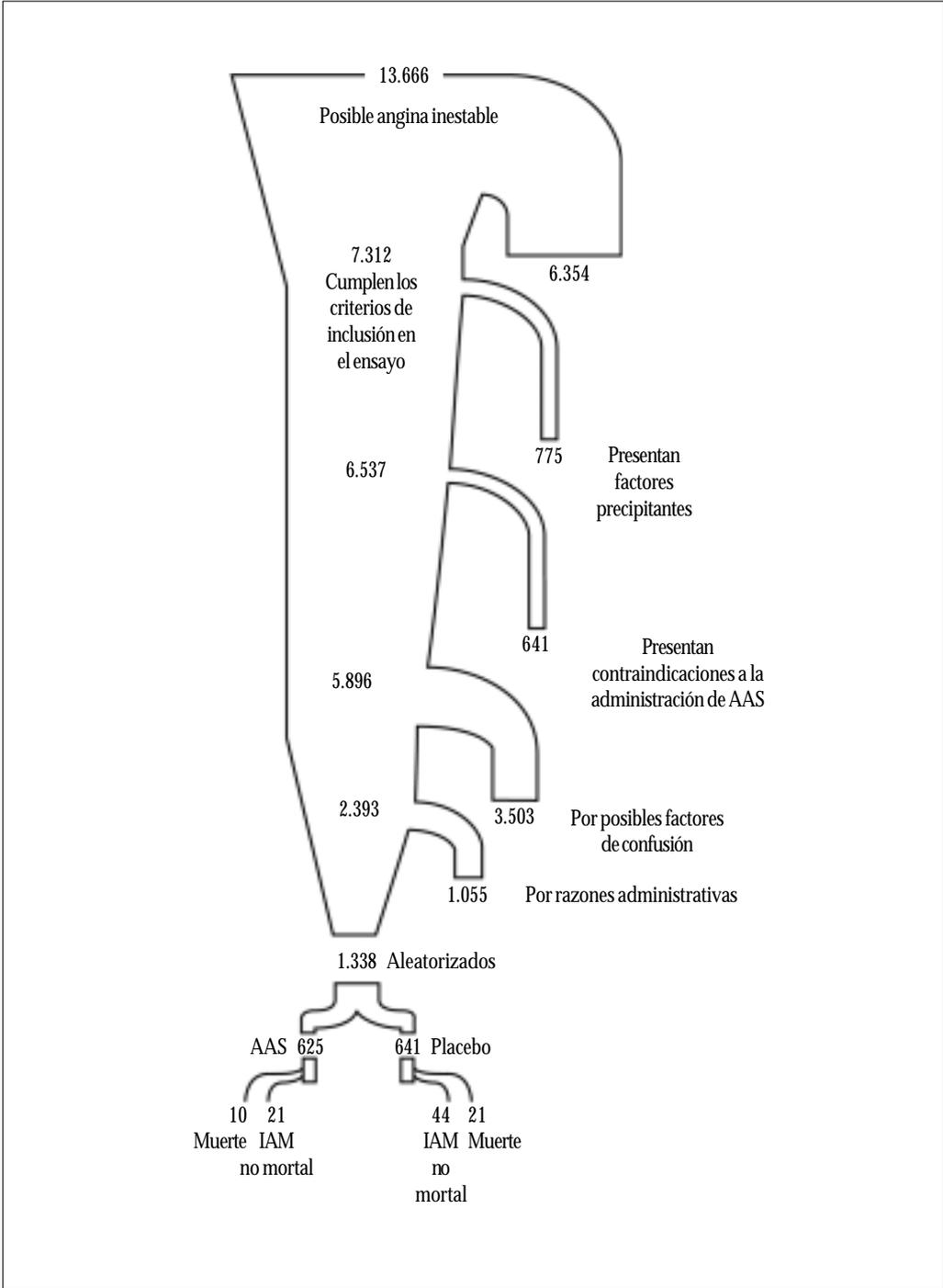


Figura 9. Diagrama del reclutamiento de pacientes en el ensayo clínico de la figura 8. A partir de 13.666 candidatos a participar, el proceso de selección, basado en la aplicación de criterios estrictos predeterminados de inclusión y exclusión, dejó sólo como participantes a menos de un 10%

de los candidatos originales. Se identificaron 13.666 pacientes con un cuadro clínico compatible con angina inestable, de los que 6.354 no cumplían los criterios de inclusión, con lo que quedaban 7.312 pacientes. Pero de éstos, 775 (10,6%) presentaban algún factor precipitante considerado criterio de exclusión: 377 tenían insuficiencia cardíaca congestiva, 138 taquiarritmias con frecuencia ventricular >150/minuto, 108 anemia con hemoglobina <10 g/100 ml y 152 hipoxia con una pO_2 <50 mm Hg o fiebre, hipotensión, hipertensión grave o tirotoxicosis. Quedaban aún 6.537 pacientes, de los que 641 no pudieron ser incluidos porque presentaban contraindicaciones a la toma de AAS: 302 ya estaban tomando anticoagulantes, 44 padecían alguna hemorragia, 140 habían presentado síntomas de úlcera péptica en los 3 meses anteriores y 155 tenían una historia de alergia o intolerancia al AAS. De los 5.896 pacientes restantes, 970 habían tomado AAS en 3 o más ocasiones en la semana precedente, 430 habían tomado algún otro antiagregante plaquetario en las 24 h anteriores, 380 habían padecido un infarto en las 6 semanas precedentes, 307 habían sido sometidos a una intervención quirúrgica o a cateterización cardíaca en las semanas anteriores, 518 presentaban otra enfermedad que hubiera podido afectar su supervivencia al año, 380 estaban participando en otro ensayo clínico, 110 eran en realidad de sexo femenino (y, por una u otra razón, eso había pasado inadvertido en el primer cribado) y no pudieron ser incluidos; finalmente, 408 pacientes presentaban alguna otra razón (por ej., diagnóstico más de 48 h después del ingreso) para no ser incluidos. Tras estas exclusiones quedaban 2.393 candidatos a participar en el ensayo, de los que 1.055 tuvieron que ser excluidos por razones administrativas, con lo que finalmente fueron incluidos en el ensayo 1.338 pacientes, es decir, aproximadamente un 10% de los inicialmente considerados. (Elaborada con datos de Lewis y cols.¹⁰)

muestran, son muy comunes. Los pacientes incluidos en ensayos clínicos son pacientes "limpios", con una sola enfermedad, cuyas manifestaciones clínicas son típicas; sin embargo, los pacientes reales presentan varias enfermedades a la vez, contraindicaciones al uso de ciertos fármacos, vienen siendo tratados con otros medicamentos, pueden tener una edad extrema, etc. Estas diferencias entre las poblaciones que participan en ensayos clínicos y las de la práctica real se comentan con más detalle en el Capítulo V.

ASPECTOS NORMATIVOS Y ECONÓMICOS

Se adjunta a esta guía el texto del Real Decreto 561/1993,³¹ por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (véase también *Regulación legal* en el Glosario). En otras definiciones incluidas en el Glosario (*Ley del Medicamento, Investigador, Monitor, Promotor, Producto en fase de investigación clínica, Protocolo, Seguro*) se explica el sentido de las principales disposiciones contenidas en este Real Decreto, así como las responsabilidades de promotor, monitor e investigador y las atribuciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica, las Comunidades Autónomas y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Tabla 4. Estructura de los informes y artículos sobre ensayos clínicos controlados. Recomendaciones del grupo CONSORT (*Consolidation of Standards for Reporting Trials*).⁴⁰

Título	Identificar el estudio como un ensayo clínico con distribución aleatoria
Resumen	Presentar un resumen estructurado
Introducción	Indicar las hipótesis iniciales, los objetivos clínicos y los análisis de subgrupos y de covariables planificados
Métodos	
Protocolo	Describir: La población planificada y sus criterios de inclusión y exclusión Las intervenciones planeadas y el momento de su aplicación Las variables primaria y secundaria(s) y la(s) diferencia(s) mínima(s) relevante(s), e indicar cómo se proyectó el tamaño de muestra deseado Las razones y los métodos del análisis estadístico, con detalle de los principales análisis comparativos, y si se realizaron por intención de tratar Normas predefinidas de detención del tratamiento (si proceden)
Asignación	Describir: Unidad de aleatorización (por ej., individuo, grupo, geográfica) Método utilizado para generar el plan de aleatorización Método de ocultación de la asignación y momento en el que fue realizada Método aplicado para separar al generador del ejecutor de la asignación
Enmascaramiento (obligatorio)	Describir el modo (por ej., cápsulas, comprimidos); similitud de los tratamientos (por ej., aspecto, sabor); control de la pauta de aleatorización (localización del código durante el ensayo y cuándo fue abierto); y

pruebas de enmascaramiento efectivo entre participantes, personas que aplicaron la intervención, evaluadores del resultado y analistas de datos

Resultados

Flujo y seguimiento de los participantes

Presentar un perfil del ensayo (véase la figura 9) en el que se resuman el flujo de participantes, los números y el momento de la asignación aleatoria, las intervenciones y las medidas en cada grupo aleatorizado

Análisis

Indicar el efecto calculado de la intervención sobre las variables primaria y secundaria, con un estimador y medida de la precisión (intervalos de confianza)

Presentar los resultados en números absolutos cuando sea posible (por ej., 10/20, en lugar de 50%)

Presentar datos resumidos y resultados de pruebas estadísticas adecuadas descriptivas e inferenciales detallados, de manera que permitan la realización de análisis alternativos y la repetición de los análisis efectuados

Describir las variables pronósticas en cada grupo de tratamiento y las medidas tomadas para ajustarlas

Describir las desviaciones del protocolo y sus razones

Comentario

Indicar la interpretación específica de los resultados, con fuentes de sesgo e imprecisión (validez interna) y discutir la validez externa, con especificación de medidas cuantitativas cuando sea posible

Describir la interpretación general de los resultados a la luz de la totalidad de los datos disponibles

Bibliografía

1. De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (ed) Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1993:83-105.
2. Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester: Wiley, 1991:84-5.
3. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983;309:1358-61.

4. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro J, Participants of the Veterans Administration Cooperative Study. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1977;297:621-7.
5. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med* 1984;311:1333-9.
6. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-80.
7. Coronary Artery Surgery Study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
8. Lamas GA, Pfeffer MA, Hamm P, Wertheimer J, Rouleau JL, Braunwald E. Do the results of randomized clinical trials of cardiovascular drugs influence medical practice? *N Engl J Med* 1992;327:241-7.
9. Modell W. Clever Hans: the horse of Mr. von Osten. *Clin Pharmacol Ther* 1969;10:125-6.
10. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, *et al.* Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403.
11. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93-8.
12. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;355:1064-9.
13. Wade OL, Waterhouse JAH. Significant or important? *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:411-2.
14. Greenhalgh T. Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *BMJ* 1997;315:422-5.
15. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki - Will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999; 341:527-30.
16. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999;341: 531-4.
17. Bradford Hill A. Suspended judgement. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomized clinical trial. *Contr Clin Trial* 1990;11:77-9.
18. Galende Domínguez I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Med Clín (Barc)* 1993;101:20-3.

19. Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Eudema, 1989.
20. Tognoni G, Geraci E. Approaches to informed consent. *Contr Clin Trial* 1997;18:621-7.
21. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.
22. Clark PI, Leaverton PE. Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials. *Annu Rev Public Health* 1994;15:19-38.
23. Okada F. New versus old placebos. *Ann Pharmacother* 1994;28:1201.
24. Henry D, Hill S. Comparing treatments. *BMJ* 1995;310:1279.
25. Rothman, KJ. Placebo mania. *BMJ* 1996;313:3-4.
26. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;337:853-6.
27. Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *N Engl J Med* 1997;337:847-9.
28. de Abajo FJ, Gracia DM. Ética del uso de placebo en investigación clínica. *Investigación y Ciencia* 1997;254:90-9.
29. García-Alonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997;109:797-801.
30. Laporte JR. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1998;111:558.
31. Stein CM, Pincus T. Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. *Lancet* 1999;353:400-3.
32. Greene BM, Taylor HR, Cupp EW, *et al.* Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985;313:133-8.
33. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990;33:1449-61.
34. Williams Jr JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000;132:743-56.
35. Citron ML. Placebos and principles: a trial of ondansetron. *Ann Intern Med* 1993;118:470-1.
36. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ* 1995;305:844-6.
37. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction

- Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
38. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
39. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
40. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Smel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;637-9.

IV

NORMAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Carles Vallvé

Las normas de buena práctica clínica son un conjunto de condiciones que debe cumplir un ensayo clínico para asegurar que se ha efectuado siguiendo un protocolo científicamente adecuado, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y garantizando la validez de los datos y resultados obtenidos. De hecho, en la definición de buena práctica clínica no se suele mencionar la validez científica del protocolo, pues se considera incluida en la exigencia de que el ensayo respete los derechos de los pacientes: un protocolo de ensayo clínico no sería éticamente aceptable si no fuera científicamente correcto.

La primera parte de la definición indica que el experimento debe realizarse según un **protocolo científicamente adecuado**. Precisar lo que se entiende por "científico" es extraordinariamente complejo, por lo que parece suficiente exigir que el protocolo responda a los principios establecidos por la *Food and Drug Administration* o instituciones similares para calificar el ensayo como "adecuado y bien controlado".

Estos principios son:

- los objetivos deben estar claramente definidos,
- el diseño experimental debe permitir una comparación válida con un grupo de control,

- el procedimiento de selección de pacientes debe asegurar que los sujetos padecen el proceso que se pretende estudiar,
- el método de asignación a las diferentes modalidades de tratamiento debe asegurar la formación de grupos comparables,
- se deben haber adoptado las medidas necesarias para reducir al máximo los sesgos de los sujetos y de los observadores,
- se debe disponer de métodos adecuados y bien definidos para registrar la respuesta de los pacientes, y
- los resultados del ensayo deben ser analizados adecuadamente.

A estas exigencias se pueden añadir otras dos:

- se debe demostrar la necesidad de efectuar el ensayo, en relación con la gravedad del proceso patológico estudiado, la necesidad de conocer mejor la eficacia del tratamiento y la existencia de razones que permitan suponer que el tratamiento en estudio puede aportar un beneficio adicional, y
- se debe prever la inclusión del número necesario de pacientes con el fin de asegurar que el estudio tendrá un poder suficiente.

La segunda parte de la definición se refiere a la **protección de los derechos de los pacientes** que participan en un ensayo clínico. El registro de un medicamento, es decir, la autorización de su comercialización, tiene por objeto proteger los derechos de la población en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos con que será tratada en caso de enfermedad. Cuando se trata de productos o sustancias cuya seguridad y eficacia todavía no ha sido demostrada (como ocurre con los productos en fase de investigación clínica), la protección de los pacientes que serán tratados con ellos exige una atención todavía más cuidadosa. Además, el método del ensayo clínico implica de manera inherente unos problemas que exigen profunda atención a cuestiones de índole ética:

- cuando se trata a un paciente con un medicamento de eficacia desconocida, se impide que sea tratado con un medicamento cuya eficacia tal vez se halle suficientemente demostrada,
- la asignación de los pacientes a los tratamientos se debe efectuar al azar, impidiéndoles que elijan el tratamiento que prefieren,
- el paciente, y en ocasiones el propio médico, desconocen el tratamiento asignado, lo que puede aportar una inquietud adicional sobre los resultados que se espera obtener,
- las mismas circunstancias se dan cuando el paciente es informado de que puede ser tratado con un placebo, y, por último,

- el paciente puede ser sometido a exploraciones que no son imprescindibles para el adecuado seguimiento de su enfermedad.

El primer intento de la era moderna de establecer normas éticas para la experimentación en el ser humano lo constituyó el llamado Código de Nuremberg, elaborado al final de la Segunda Guerra Mundial en respuesta a los crímenes cometidos (en ocasiones bajo la apariencia de investigación clínica) en campos de concentración nazis. Este código, no obstante, hacía más hincapié en los intereses de la sociedad que en los del propio paciente y se refería a los riesgos de carácter vital, pero no a las molestias que puede sufrir un paciente al ser incluido en un ensayo clínico. Por este motivo, en 1964 la Asociación Médica Mundial adoptó la denominada Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en el ser humano, posteriormente modificada en Tokio en 1975 y ratificada en las reuniones de la Asamblea Médica Mundial de Venecia en 1983, de Hong Kong en 1989, de Somerset West (Sudáfrica) en 1996 y de Edimburgo en 2000. Los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki estriban en la necesidad de que el protocolo de un ensayo clínico sea aprobado por un Comité Ético y la necesidad de consentimiento previo, libre e informado del paciente incluido en el mismo.

Ni el Código de Nuremberg ni la Declaración de Helsinki gozan de fuerza legal en Europa. Pero no hay que olvidar que el Comité de Ministros del Consejo de Europa aprobó en 1990 una recomendación sobre "Investigación médica en el ser humano", que recoge los elementos básicos de la Declaración de Helsinki. La importancia de este documento intergubernamental tal vez no ha sido suficientemente apreciada.

El tercer aspecto de la definición hace referencia a la **protección contra el fraude en la investigación médica**. El ser humano es capaz de delinquir y el delito más específico de la investigación es el fraude. Todos los que participan en un ensayo clínico (promotor, monitor, investigador y el propio paciente) pueden cometer este delito.

El **promotor** puede participar en un fraude si no establece los mecanismos necesarios para evitarlo, es decir, si no dispone de una estructura adecuada de garantía de calidad en investigación clínica. Hay que tener en cuenta, no obstante, que las primeras unidades de este tipo no se introdujeron efectivamente hasta 1977. En el momento actual, no todas las compañías disponen de este tipo de unidades.

El **monitor** está en condiciones óptimas para cometer fraude, especialmente cuando se trata de ensayos clínicos multicéntricos, pues es él quien recibe los formularios de registro de casos, quien los codifica y quien redacta el informe del ensayo clínico.

El **investigador** puede cometer muchos tipos de fraude en investigación clínica; en realidad existe una amplia bibliografía sobre este tema,

como el informe especial publicado en 1985 en el *New England Journal of Medicine*,¹ que expone las irregularidades detectadas por la FDA en inspecciones efectuadas a 41 investigadores que fueron sometidos a un proceso disciplinario. Estas irregularidades fueron detectadas en 964 inspecciones realizadas en el curso de 6 años y condujeron a la descalificación por la FDA de 41 investigadores, lo que da una frecuencia de descalificaciones de un 4%, cifra bastante elevada. Los resultados de estas inspecciones no son necesariamente representativos, porque no se efectuaron al azar, sino que se eligieron los ensayos que tenían mayor importancia para el eventual registro de nuevos medicamentos.

Un caso típico fue publicado en 1980 en el *Wall Street Journal*. El "Dr 24" había efectuado doce ensayos clínicos con psicofármacos para varios laboratorios farmacéuticos de gran importancia, tratando en cada ensayo sólo a 3 o 4 pacientes, en lugar de los 60 previstos en el protocolo. La esposa del "Dr 24" había cumplimentado los formularios de acuerdo con las siguientes instrucciones: "haz que les vaya mejor a casi todos, unos pocos han de quedar igual y algunos que vayan peor".

Recientemente la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica ha incrementado sus actividades en este campo, denunciando casos de posible fraude ante el *General Medical Council* británico. Debe mencionarse que en estos casos las sanciones pueden ser muy importantes, e incluso pueden llegar a la suspensión profesional.³

En el caso del **paciente**, el fraude tiene características especiales: el fallo de la observancia de la prescripción, aunque, desde luego, no constituye un delito, puede influir decisivamente en los resultados de un ensayo clínico.

El problema de la falta de observancia de la prescripción induce a exponer un aspecto de las normas de buena práctica clínica que da lugar a un elevado porcentaje de irregularidades en caso de auditorías o de inspecciones por parte de las autoridades sanitarias: la supervisión de la distribución de las muestras de un producto en desarrollo clínico. En primer lugar, el investigador está obligado a registrar, con toda exactitud, la prescripción que efectúa a cada paciente incluido en un ensayo clínico y además debe efectuar un recuento de las unidades que éste debe devolverle una vez terminado el período de tratamiento. La finalidad de este registro estriba, lógicamente, en comprobar el grado de cumplimiento de la prescripción. Aunque en realidad parece que este método exagera ampliamente el grado de cumplimiento,² sigue siendo exigido porque se trata del procedimiento más simple de los disponibles para dicha finalidad, en todo caso mucho más simple que añadir marcadores biológicos a las muestras, efectuar determinaciones de niveles plasmáticos o utilizar dispensadores que registran electrónicamente cada abertura de frasco u otro contenedor que el paciente efectúe. Por otra parte, el investigador debe devolver al promotor todas las muestras que no han

sido utilizadas; esta medida tiene por objeto asegurar que los productos en fase de desarrollo clínico sean administrados exclusivamente a pacientes incluidos en ensayos clínicos.

Además, el promotor debe llevar un cuidadoso **registro de la distribución de las muestras** del producto en ensayo clínico. Para ello, debe disponer de un documento firmado por el farmacéutico del hospital, en el que se reconozca la recepción de las mismas. Esta obligación está condicionada históricamente: en 1960, con ocasión de la tragedia de la talidomida, la FDA tenía constancia de que unos 50 investigadores estaban utilizando este fármaco; posteriormente se comprobó que, en realidad, lo habían recibido 1.248 médicos y que se había administrado a más de 20.000 pacientes. Aunque en Estados Unidos sólo se produjeron 17 casos de focomelia (en Alemania se registraron más de 4.000), este hecho determinó el desarrollo de una estricta normativa en materia de ensayos clínicos con nuevos medicamentos, que quedó condensada en el documento *A Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug*, más conocida como *IND*, y a una rígida supervisión de la distribución de los productos en fase de desarrollo clínico.

En cuanto a las **disposiciones legales**, el Título IV del Real Decreto 561/1993 (véase el Apéndice) dispone que los ensayos clínicos que se realicen en España se adaptarán a lo establecido en las "Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea"⁵ elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.

Por otra parte, las agencias de regulación y las asociaciones de la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón han promovido la Conferencia Internacional de Armonización, cuyo objetivo es facilitar el desarrollo y la disponibilidad de nuevos medicamentos. Entre los múltiples temas abordados, se encuentran las normas de buena práctica clínica, que fueron aprobadas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea en enero de 1996.⁶ Esta normativa difiere en algunos aspectos de la mencionada en el párrafo anterior.⁵ La correspondiente propuesta de Directiva⁷ fue presentada al Consejo de la Unión Europea en noviembre de 1998.

En conclusión, la calidad de un ensayo clínico depende de un protocolo correcto, de unos formularios de registro de casos adecuadamente diseñados y de que el investigador clínico esté realmente interesado en la pregunta planteada en el ensayo clínico. Las normas de buena práctica clínica pueden contribuir a que se cumplan estas premisas, pero, fundamentalmente, se trata de un instrumento diseñado para demostrar que el ensayo se ha efectuado de acuerdo con las más estrictas exigencias científicas, respetando los derechos de los pacientes incluidos en el mismo y asegurando la validez de los datos y de los resultados obtenidos.

Bibliografía

1. Shapiro MF, Charrow RP. Scientific misconduct in investigational drug trials. *N Engl J Med* 1985;312:731-6.
2. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting tablets? *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:163-8.
3. Anónimo. Tough line on UK clinical trial fraud. *Scrip* 1998;2392:7.
4. Food and Drug Administration. A notice of claimed investigational exemption for a new drug. Code of Federal Regulations, title 21, part 312. Washington DC: Government Printing Office, 1968.
5. CPMP Working Party on Efficacy of Drugs. Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol & Toxicol* 1990;67:361-72.
6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice. Ginebra: ICH Secretariat, 1996.
7. Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. Boletín UE 9-1997 Mercado interior (8/8) (<http://europa.eu.int/abc/doc/off/bull/es/9709/p102015.htm>).

V

EXTRAPOLACIÓN DE LOS RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS A LA PRÁCTICA HABITUAL

En las pruebas preclínicas y clínicas del desarrollo de un nuevo medicamento se reúne una gran cantidad de información sistemática sobre su farmacología. Tras el *screening* farmacológico inicial en modelos *in vitro* e *in vivo*, se practican pruebas farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas en animales de experimentación. La farmacodinamia es el estudio de las acciones y efectos del fármaco sobre el organismo. Inversamente, la farmacocinética es el estudio de los efectos del organismo sobre el fármaco (absorción, distribución, metabolización y excreción; véanse *Absorción*, *Distribución*, *Excreción*, *Farmacocinética*, *Farmacodinamia* y *Metabolización* en el Glosario). Los estudios toxicológicos se realizan mediante la administración de dosis únicas (toxicidad aguda) y de dosis repetidas (toxicidad subcrónica y crónica), así como con pruebas especiales, diseñadas para evaluar posibles efectos de mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis (véanse *Carcinogénesis*, *Mutagénesis* y *Teratogénesis* en el Glosario). Si los resultados de estas pruebas son satisfactorios, esta fase preclínica es seguida de un programa de investigación y desarrollo clínicos. Éste se divide arbitrariamente en tres fases, anteriores a la comercialización.

La **fase I** es la primera prueba del nuevo fármaco en el ser humano. Su principal objetivo es el estudio de la seguridad (tolerabilidad). Generalmente se lleva a cabo en voluntarios sanos, aunque algunos tipos de fármacos (por ej., citostáticos) son necesariamente estudiados en pacientes reales.

La **fase II** tiene por objeto definir la farmacodinamia y la farmacocinética en el ser humano. Su principal objetivo es definir el margen o recorrido de las dosis que se utilizarán en los estudios en fase III y en la futura práctica clínica. Se realiza en voluntarios sanos o en pacientes, según el fármaco y su indicación.

La **fase III** tiene por objeto establecer el valor terapéutico del nuevo fármaco, por comparación con un placebo y/o con fármacos alternativos utilizados en las mismas indicaciones potenciales, generalmente mediante el ensayo clínico controlado. Dado que la distribución aleatoria evita varios sesgos potenciales, el ensayo clínico es considerado el "patrón oro" de la investigación sobre causalidad en general, y de la investigación sobre la eficacia de los fármacos en particular, y es un paso imprescindible en el desarrollo de un nuevo fármaco. Una vez terminado, el fabricante presenta una solicitud de registro del nuevo medicamento a las autoridades sanitarias.

A pesar de la complejidad de los estudios necesarios para desarrollar un nuevo fármaco, cuando han finalizado se conoce poco sobre la futura efectividad terapéutica de éste. Las limitaciones del ensayo clínico para predecir la efectividad en la práctica habitual pueden resumirse en cinco epígrafes: los objetivos de los ensayos, los determinantes de la diferencia entre eficacia y efectividad, la interpretación del contexto cultural, genético y climático, los diferentes valores dominantes en ensayos clínicos y en la práctica habitual, y finalmente la traducción clínica de las "pruebas" obtenidas en ensayos clínicos.

OBJETIVOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En los últimos años la cantidad de publicaciones que describen resultados de ensayos clínicos ha aumentado de manera exponencial, en detrimento de las publicaciones de opiniones de expertos o de experiencias clínicas no controladas. La información está más "basada en pruebas". No obstante, es preciso tener en cuenta que el principal objetivo de la mayor parte de los ensayos es cumplir con un requisito regulador fundamental: la demostración de eficacia. Por este motivo, a pesar de lo señalado en la última versión de la Declaración de Helsinki sobre esta cuestión (véase *Declaración de Edimburgo* en el Glosario), una proporción elevada de los ensayos presentados a la autoridad sanitaria para obtener la autorización de comercialización son controlados con placebo.^{1,2} El objetivo de estos ensayos clínicos es pues más la evaluación de fármacos que la evaluación de pacientes.

Los ensayos clínicos son promovidos principalmente por laboratorios fabricantes de medicamentos, y en la mayoría de los casos su objetivo es reunir pruebas de eficacia en una determinada indicación para presentar a las autoridades reguladoras. Fabricantes y reguladores desean saber sobre todo si un determinado medicamento es eficaz. Es conveniente recordar que

en la jerga reguladora se dice que un fármaco es eficaz si da lugar a mejores resultados que un placebo; así pues, el término *eficacia* no es más que una *probabilidad* de mejorar superior a la proporcionada por un placebo, pero en modo alguno cabe interpretarlo como garantía de respuesta favorable en todos los pacientes tratados. Por otro lado, prescriptores y pacientes no se preguntan si el efecto promedio del fármaco es superior al efecto promedio del placebo, sino si el fármaco será efectivo en aquel paciente concreto. Aunque parezca paradójico, a pesar de que el ensayo clínico es el método epidemiológico más fiable para el estudio de relaciones de causalidad, su misma naturaleza determina que no esté intrínsecamente diseñado para identificar a los pacientes que responderán favorablemente (o desfavorablemente) al tratamiento. Esto limita su valor para la toma de decisiones relativas a la prescripción para pacientes determinados.

EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Las condiciones en las que se realizan los ensayos clínicos (el marco en el que se mide la eficacia) se parecen poco a las de la práctica clínica habitual (donde se mide la efectividad). A continuación se resumen las principales razones de esta diferencia fundamental (véase la tabla 5).

Número de pacientes

Los ensayos clínicos se realizan en un número limitado de pacientes. Cuando un nuevo fármaco es comercializado, lo ha recibido un número limitado de sujetos, del orden de unos centenares a unos miles.³ Esto dificulta e incluso impide identificar los posibles efectos adversos con una incidencia de menos de 1/100 o 1/1.000.⁴ No obstante, una vez el nuevo fármaco ha sido comercializado, va a ser tomado por decenas de miles a millones de personas (el lanzamiento de un nuevo fármaco es un fenómeno global), y es posible que aparezcan efectos adversos graves que no habían sido identificados antes de la comercialización. Un efecto adverso con una incidencia del orden de 1/10.000 a 1/100.000 tiene escaso interés clínico, porque raramente un solo médico realizará tal número de prescripciones de un mismo fármaco. Sin embargo, un efecto adverso con esta incidencia puede tener un impacto sustancial en términos de salud pública si el fármaco es tomado por, por ejemplo, 100.000 personas cada día y si el efecto adverso es grave.

Duración de la exposición

Para muchos fármacos, los ensayos clínicos en los que se ha demostrado su eficacia han durado menos que el tratamiento en la práctica clínica habi-

tual. Por ejemplo, un análisis de los 80 ensayos clínicos que supuestamente sustentaban la eficacia y la relación beneficio/riesgo favorable de cinco antiinflamatorios no esteroides (AINE) y dos analgésicos aprobados por la autoridad sanitaria británica, reveló que 25 de estos ensayos habían durado menos de un día, y sólo cuatro habían durado tres meses o más.⁵ Esta duración es insuficiente para conocer efectos a largo plazo de tratamientos que pueden ser tomados por períodos muy prolongados o incluso de por vida, como los de la depresión⁶ o los tratamientos propuestos más recientemente para la esclerosis múltiple.⁷

Tabla 5. De la eficacia a la efectividad. Diferencias entre el uso de fármacos en el ensayo clínico controlado en fase III y la práctica clínica habitual. Los ensayos clínicos previos a la comercialización, paso indispensable en la evaluación de un nuevo fármaco, sólo dan una primera impresión parcial de sus efectos potenciales.

	Ensayo clínico controlado (eficacia)	Práctica clínica habitual (efectividad)
Número de pacientes	10 ² - 10 ³	10 ⁴ - 10 ⁷
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido; a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, personas de edad avanzada, etc.	Potencialmente toda la población; mayor heterogeneidad
Patologías	Más evolucionadas, más definidas	Menos evolucionadas, más prodrómicas o iniciales
Otros tratamientos	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Más variables
Forma de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Seguimiento	Riguroso, mayor información	Menos riguroso, paciente generalmente menos informado

Poblaciones seleccionadas

Cuando se planifica un ensayo clínico, se suele prever la exclusión de los individuos que pudieran presentar una contraindicación a uno de los fármacos comparados. Así por ejemplo, si el nuevo fármaco es un AINE, se suele excluir a los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal. Dado que en este subgrupo los AINE se asocian a un riesgo especialmente elevado de hemorragia digestiva o de perforación, parece lógico evitar problemas no incluyendo a los pacientes de riesgo elevado. Por motivos análogos, relacionados con el principio ético de no maleficencia, los niños, las mujeres gestantes, las mujeres *tout court*, los pacientes de edad muy avanzada y otros de alto riesgo son excluidos o están infrarrepresentados en los ensayos clínicos. Aunque esta actitud puede ser adecuada en las fases I y II del desarrollo clínico de un fármaco, no debería serlo tanto en fases más avanzadas, cuando, una vez comprobada la eficacia, se desea perfilar con mayor precisión el lugar que el nuevo medicamento ocupará en terapéutica. Si, por ejemplo, por una motivación ética los niños son excluidos de los ensayos clínicos, no se podrá disponer de datos obtenidos en condiciones controladas en esta población, con lo que en último término se favorecerá una práctica clínica incontrolada en pediatría. Análogamente, si los pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal o de edad avanzada son sistemáticamente excluidos de los ensayos con AINE, se puede crear una falsa imagen de seguridad del nuevo fármaco, que puede erosionarse en los primeros meses después de la comercialización, cuando comiencen a aparecer los problemas de seguridad típicos de este grupo farmacológico.

La mayor parte de los ensayos clínicos se realiza en pacientes atendidos en hospitales terciarios. En un estudio realizado en 1961, se examinó durante un mes el estado de salud de una muestra de población general de 1.000 personas. Un 75% presentó algún problema de salud durante el período de observación, pero sólo un 25% buscó consejo médico en un centro de atención primaria. De este grupo, sólo un 1% fue referido a otro médico o a un hospital, y sólo un 0,1% fue finalmente ingresado en un hospital docente terciario.⁸ La mayoría de los ensayos clínicos y otros estudios de investigación sobre los que se basan los estándares de la práctica clínica han sido realizados en pacientes que fueron tratados en hospitales terciarios. Naturalmente, esto plantea dudas sobre la aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos a la población atendida en atención primaria (véase *Validez externa* en el Glosario).

Algunos ejemplos pueden ilustrar estos conceptos. Recientemente los resultados de más de una veintena de ensayos clínicos han sugerido que los bloqueadores β -adrenérgicos reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. No obstante, esta buena noticia resulta difícil de interpretar si se examinan las características de los pacientes que fueron incluidos en estos ensayos: su edad media era de 60 años, un 75% eran hombres, y en 24 de 25 ensayos la disfunción ventricular izquierda (diagnosticada por ecocardiografía) era un criterio de inclusión. Estas características demográficas tienen poco que ver con

las de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados en centros británicos de atención primaria: su edad media es de 74 años, un 54% son mujeres, y sólo un 30% han sido examinados por ecografía.⁹ Análogamente, en un estudio holandés en el que se compararon las características sociodemográficas de los usuarios de 15 fármacos cardiovasculares diferentes con las de los participantes en los ensayos clínicos que se habían realizado con estos medicamentos, se comprobó que los pacientes de la práctica habitual eran de edad más avanzada y que entre ellos había una mayor proporción de mujeres.¹⁰

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico cuyos resultados sugieren que la osteopatía es efectiva para el tratamiento de dorsalgias y lumbalgias. Sin embargo, sus métodos y resultados plantean un difícil problema de interpretación, pues en la fase de reclutamiento se había excluido a un 80% de los pacientes con dolor de espalda, porque no cumplían los muy restrictivos criterios de inclusión que se aplicaron.¹¹ En otro ensayo, el *Physicians' Health Study* (realizado en unos 20.000 médicos norteamericanos), se vio que el ácido acetilsalicílico disminuye en proporción importante el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en prevención primaria de la cardiopatía isquémica; el número total de casos de IAM fue sin embargo muy inferior al esperado; entre otras cosas, se pudo comprobar que entre los médicos participantes fumaba sólo un 11%, mientras que la tasa de fumadores en una población norteamericana de sexo masculino y de la misma edad era de 29%.¹²

Hay numerosos ejemplos que ilustran lo atípicos que suelen ser los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Los ensayos sobre el tratamiento antibiótico de la otitis media han excluido sistemáticamente a los pacientes con las formas más graves, de modo que sus resultados no sirven para establecer protocolos de tratamiento.¹³ Algo análogo ocurre con los ensayos de prevención del ictus con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular, en los que, debido a la exclusión sistemática de los de más alto riesgo, los participantes no son representativos y el riesgo de hemorragias se infraestima sistemáticamente. En uno de los ensayos más citados sobre esta cuestión se excluyó a más de un 90% de los candidatos a participar; de hecho, el tratamiento que se ofrecía en este ensayo no era sólo el anticoagulante, sino un conjunto de cuidados y atenciones médicos y de enfermería, acompañado de un seguimiento cuidadoso de los parámetros de la coagulación.¹⁴

Edad avanzada

Los participantes en ensayos clínicos suelen ser más jóvenes que los futuros usuarios de los fármacos evaluados. En una revisión de 214 ensayos clínicos en los que se evaluaron posibles tratamientos del IAM, se comprobó que un 60% excluyeron sistemáticamente (como criterio de exclusión) a los mayores de 75 años; no obstante, un 80% de las muertes por IAM ocurren en mayores de

75 años.¹⁵ Análogamente, a pesar de que los AINE se usan sobre todo en pacientes de edad avanzada, en otro estudio se comprobó que sólo un 2,1% de los participantes en ensayos clínicos sobre AINE tenían más de 65 años.¹⁶

Esta falta de representación de los pacientes de edad avanzada entre los incluidos en ensayos clínicos también ha sido documentada en oncología. Un análisis de las características de los 16.396 pacientes incluidos de manera consecutiva en 164 ensayos clínicos terapéuticos del *Southwest Oncology Group* entre 1993 y 1996, reveló que la proporción de mayores de 65 años entre los participantes en los ensayos clínicos había sido de 25%, pero entre los pacientes "reales" del censo de cáncer de Estados Unidos los mayores de 65 años eran un 63% (entre las pacientes con cáncer de mama, las proporciones de mayores de 65 años fueron, respectivamente, de 9% y 49%).¹⁷

Por otra parte, a veces se presentan resultados desagregados por subgrupos de edad, donde la categoría de edad más avanzada es la de los "mayores de 65 años"; en este subgrupo predominan muy probablemente los menores de 70 años.

Las personas de edad avanzada tienden a no ser incluidas en ensayos clínicos porque tienen patologías múltiples, que determinan que sean "inelegibles". Además, tienen peor pronóstico que los más jóvenes, lo que implica que ya podrían generarse malas noticias durante el desarrollo clínico de un nuevo fármaco. Las personas de edad avanzada introducen heterogeneidad en los ensayos, lo que obliga a incrementar el tamaño de la muestra y en consecuencia el coste del ensayo. Los requerimientos reguladores de las autoridades sanitarias siguen siendo demasiado ambiguos en lo referente a la edad.¹⁸

Sexo

Las mujeres están sistemáticamente infrarrepresentadas en todas las fases del desarrollo de fármacos. Su inclusión, por lo menos en estudios en fase II y sobre todo en fase III, ha sido promovida por diversas instituciones públicas norteamericanas, entre ellas la FDA,¹⁹ al parecer con éxito relativo. Se ha dicho que la infrarrepresentación de mujeres en los ensayos clínicos se debe al temor a reclamaciones por posibles daños reproductivos.

Dosis

El principal objetivo de la fase II del desarrollo de fármacos es establecer el recorrido de dosis que se van a evaluar en los ensayos clínicos en fase III. Si estos últimos dan resultados favorables, es lógico que las dosis utilizadas en ellos sean las que se van a recomendar para su uso en la práctica clínica diaria. No obstante, las dosis evaluadas en condiciones controladas no son siempre

iguales a las utilizadas en la práctica. Es frecuente observar que en la práctica las dosis de ciertos fármacos son inferiores a las recomendadas. Esto ha sido documentado repetidamente con antidepresivos,²⁰⁻²⁵ analgésicos,^{26,27} y más recientemente con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.^{28,29} Con los analgésicos se ha observado que el uso de dosis inferiores a las evaluadas en ensayos clínicos confiere menor protección frente al dolor postoperatorio,²⁷ y con los IECA se ha visto que las dosis bajas en la práctica habitual se asocian a menor protección frente al riesgo de ingreso por descompensación de la insuficiencia cardíaca.²⁹ La escasa atención que en ocasiones se presta al uso de dosis adecuadas puede tener consecuencias relevantes con fármacos de margen terapéutico estrecho, cuyas formas de administración se asocian a incertidumbre relativa a la dosis realmente tomada y a su biodisponibilidad, como por ejemplo los corticoides inhalados.³⁰

Patologías más evolucionadas

En atención primaria de salud, alrededor de un 40% de los nuevos diagnósticos no evolucionan a cuadros que cumplan criterios diagnósticos comunmente aceptados para la inclusión en un ensayo clínico. Generalmente el comportamiento adecuado ante estos cuadros indiferenciados consiste en "esperar y vigilar". La ausencia de definiciones claras para los cuadros indiferenciados plantea un serio reto metodológico para la exploración de su tratamiento con los métodos "puristas" del ensayo clínico.³¹

Menos comorbilidad

En atención primaria de salud un motivo frecuente de consulta es el seguimiento de enfermos crónicos que suelen presentar comorbilidad. Por el contrario, habitualmente los sujetos participantes en ensayos clínicos suelen presentar una sola entidad nosológica. En atención primaria se ha descrito una prevalencia de comorbilidad en adultos de un 38%,³² lo que constituye un obstáculo importante para la aplicación del ensayo clínico como método de evaluación.

¿Un solo tratamiento o varios concomitantes?

La mayoría de las enfermedades crónicas pueden necesitar más de un fármaco para su tratamiento. No obstante, los fármacos suelen ser evaluados de uno en uno, por separado. Así, se sabe por ejemplo que los corticoides por vía inhalatoria mejoran el curso clínico del asma moderado, y se dispone de numerosos ensayos clínicos que sustentan su eficacia. Sin embargo, hay muchos menos datos obtenidos en ensayos clínicos sobre el resultado de tratar el asma

con corticoides asociados a otros fármacos, como estimulantes β -adrenérgicos, antagonistas de los leucotrienos, etc.³³ En plena moda de la "medicina basada en pruebas", es conveniente recordar que una combinación de intervenciones basadas en pruebas no constituye necesariamente una prueba de que todas juntas sean efectivas: las interacciones entre ellas pueden determinar una disminución o un incremento de su eficacia (por interacciones farmacológicas), y la prescripción de varios medicamentos al mismo paciente puede determinar una diferente adhesión del paciente al plan terapéutico.

Por otra parte, el hecho de que en los ensayos clínicos en fase III con nuevos fármacos se tienda a impedir el uso de otros medicamentos según protocolo, impide que la mayor parte de las interacciones farmacológicas potenciales sean identificadas antes de su comercialización.

EL CONTEXTO CULTURAL, GENÉTICO Y CLIMÁTICO

El contexto cultural ha sido definido como el conjunto de factores sociales (por ej., distancia entre el domicilio del paciente y el centro donde se realiza el ensayo, limitaciones presupuestarias de los centros o sistemas de atención a la salud, capacidad adquisitiva y disposición a pagar de cada paciente, sus hábitos de vida, percepciones e intereses) que difieren entre los pacientes que participan en ensayos clínicos y los que no.³¹ Estas variables determinan el pronóstico de las enfermedades crónicas, y por lo tanto su diferente distribución en los sujetos de la investigación, comparados con los pacientes de la práctica habitual, puede determinar diferencias entre la eficacia y la efectividad.

Las diferencias culturales (por ej., en la dieta), climáticas y genéticas también determinan que la historia natural y la epidemiología de las enfermedades no sean las mismas en todos los países. Así por ejemplo, la epidemiología de la cardiopatía isquémica (CI) difiere ampliamente según se consideren los Estados Unidos y los países del norte de Europa (tradicionalmente los principales productores de información terapéutica en estudios controlados), o los países mediterráneos y Japón.³⁴ Los resultados del estudio internacional *Seven Countries Study* sobre la epidemiología de la CI en siete regiones del mundo indican que en hombres de 40 a 59 años con una distribución poblacional de los valores de presión arterial similar en las siete poblaciones, la mortalidad anual por CI fue de 70/10.000 en Estados Unidos y norte de Europa, y 3,5 veces menor (20/10.000) en Japón y sur de Europa; en cada población la hipertensión se asociaba a una mortalidad por CI del doble. Esto implica que aunque el riesgo relativo asociado a la hipertensión sea el mismo en todas las poblaciones, la traducción de este incremento en cifras de riesgo absoluto (número de personas afectadas) varía mucho de un país a otro,³⁴ y en consecuencia la relación beneficio/riesgo de los tratamientos antihipertensivos diferirá ampliamente de una población a otra. Este ejemplo recuerda que antes de adoptar cualquier tratamiento, e

independientemente de la calidad de las pruebas que apoyan su eficacia, se debe considerar la necesidad de su aplicación.

Algo similar ocurre con la hipercolesterolemia como factor de riesgo de CI. En la provincia de Gerona, por ejemplo, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular reconocidos en poblaciones del Norte es alta, pero se asocia a una prevalencia e incidencia de CI relativamente baja; es probable que en la población española las concentraciones medias de colesterol hayan sido elevadas por lo menos en los últimos 25 años, sin que hayan dado lugar al incremento del número de acontecimientos coronarios que hubiera sido de esperar en una población, por ejemplo, finlandesa o escocesa. Además, los resultados del estudio *Seven Countries* sugieren que el efecto de las concentraciones elevadas de colesterol puede no ser el mismo para el riesgo cardiovascular en países mediterráneos del sur de Europa que en Estados Unidos y Europa central y del norte.³⁵

No sólo la CI presenta variabilidad geográfica en su historia natural y epidemiología. Las enfermedades infecciosas, psiquiátricas y respiratorias, la osteoporosis y tantas otras también muestran estas diferencias. La evaluación de los métodos, resultados e interpretación de un ensayo clínico no tiene sentido si no se sitúa en el contexto epidemiológico apropiado.

Antes de adoptar medidas profilácticas o terapéuticas de rutina, es un conveniente conocer la magnitud de cada problema. Un ejemplo de evaluación exagerada de la magnitud de un problema es el del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa asociado a la cirugía. En los años ochenta y noventa, las principales revisiones y documentos de conferencias de consenso publicados indicaban que de cada 100 pacientes sometidos a cirugía general sin profilaxis, 30 desarrollan trombosis venosa profunda, de éstos 6 a 9 la extienden a venas proximales, de éstos 4 desarrollan un tromboembolismo pulmonar (TEP) (a los que hay que añadir uno o dos más en el mes siguiente), y de los cuatro casos de TEP, 1-2 son mortales (aparte de "muchos más" émbolos pulmonares silentes y clínicamente no reconocibles).³⁶ Sin embargo, los resultados de un cuidadoso metaanálisis de 181 estudios de cohortes y ensayos clínicos con más de 90.000 pacientes, publicado en 1996, en el que sólo se incluyeron estudios relativos a prótesis total de cadera (una de las intervenciones de mayor riesgo tromboembólico), indicaron que la incidencia de TEP mortal fue de 0,1-0,2%, es decir, uno o dos órdenes de magnitud más baja que la mencionada en las revisiones y documentos de consenso; la mortalidad por todas las causas fue de 0,3-0,4%, pero había disminuido a lo largo de cuarenta años, hasta 0,11% en los años ochenta. En la tabla 6 se detallan estas cifras según el tratamiento recibido por los pacientes. Independientemente de que este metaanálisis incluye estudios de cohorte, y que éstos, por su diseño, no dan cifras que reflejen la eficacia relativa de cada medida, no hay duda de que sus resultados muestran que el problema había sido hipertrofiado.

Tabla 6. Metaanálisis de 181 ensayos clínicos y estudios de cohortes sobre riesgo de enfermedad tromboembólica en más de 90.000 pacientes sometidos a prótesis total de cadera.³⁷

	incidencia (intervalo de confianza al 95%)				
	Sin tratamiento	Heparina	Anticoagulante oral	AAS ^a	Dextrano
Mortalidad por TEP ^b	0,12 (0,03-0,30)	0,08 (0,03-0,15)	0,04 (0,00-0,14)	0,11 (0,02-0,32)	0,26 (0,10-0,53)
Mortalidad global	0,21 (0,08-0,43)	0,32 (0,22-0,44)	0,24 (0,11-0,45)	0,04 (0,00-0,21)	0,23 (0,08-0,50)

^a AAS=ácido acetilsalicílico.

^b TEP=tromboembolismo pulmonar.

Si no se dispone de datos locales sobre la epidemiología de las enfermedades, cualquier juicio sobre la posible efectividad de intervenciones que han mostrado eficacia en ensayos clínicos estará rodeado de incertidumbre.

LOS VALORES DE LA PRÁCTICA MÉDICA Y DE LA INVESTIGACIÓN

Los ensayos clínicos desarrollados en hospitales terciarios responden sobre todo a los valores clínicos aplicados en este medio. Por contraposición a la atención primaria de salud, en la que los valores dominantes son el paciente y su contexto, su calidad de vida y sus cuidados, y las variables que importan son metodológicamente blandas (véase *Variable blanda* en el Glosario), en los hospitales los valores dominantes son la enfermedad, la curación, el tratamiento y las variables duras. Esto explica que estos ensayos tiendan fácilmente a estar orientados por el desarrollo comercial de las tecnologías (entre ellas los medicamentos), y no por un contexto conceptual dirigido a contestar preguntas que se plantean en la práctica general, en donde la intervención central consiste en tratar a la persona y sus problemas, y no en tratar un solo diagnóstico, como ocurre en la mayoría de los ensayos clínicos.³¹

LA TRADUCCIÓN CLÍNICA DE LAS PRUEBAS

El hecho de que una propuesta esté basada en pruebas no implica que deba ser aplicada. Imagínese un ensayo clínico que sugiriera la eficacia de un nuevo antibiótico con mecanismo de acción novedoso, para el tratamiento de infecciones urinarias; aunque el nuevo antibiótico presentara una ventaja, por ejemplo de comodidad, respecto a los ya disponibles, probablemente lo más prudente sería reservarlo para cuando la aparición de resistencias invalidara los antibióticos anteriormente disponibles. Análogamente, un nuevo fármaco que no aporte pruebas impresionantes de superioridad sobre otros propuestos para las mismas indicaciones no debería ser de elección, porque la escasa experiencia con su uso (sobre todo con su uso en condiciones habituales) implica que todavía no es bien conocido en aspectos tan importantes como el perfil de reacciones adversas y el de sus interacciones y contraindicaciones todavía no identificadas.

En ocasiones, incluso aunque parezca apropiado adoptar una determinada medida, su aplicación puede encontrar más obstáculos de los esperados. Un ejemplo es la adopción de la compresión neumática intermitente como método para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes ingresados en hospitales. Un estudio sobre su uso real tras su adopción indicó que los aparatos de compresión neumática eran colocados de manera inapropiada a un 22% de los pacientes de UCI y hasta a un 52% de los ingresados en otros servicios.³⁶

También se han descrito dificultades de aplicación de las pruebas obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos. En un estudio sobre el uso de fármacos hipolipemiantes en dos cohortes de mutuas de atención médica de Massachusetts, se observó que las tasas de abandono del tratamiento al cabo de un año eran de 41% para las resinas, 46% para la niacina y 37% para el gemfibrocil. En los ensayos clínicos con estos fármacos anteriores a la comercialización y que hubieran durado por lo menos un año, estas tasas eran, respectivamente, de 31%, 4% y 15% (no se observaron diferencias con las estatinas, cuyas tasas de retiradas fueron de alrededor de 15% en los ensayos y en el uso real).³⁸

Análogamente, en el Reino Unido se ha comprobado que las cifras de consumo de estos fármacos muestran amplias diferencias interregionales, siendo las regiones en las que más se prescriben las que menor incidencia de cardiopatía isquémica tienen. Cuando estos datos fueron presentados a un grupo de médicos generales junto con instrucciones y recomendaciones para evaluar el riesgo cardiovascular individual de cada paciente, aquéllos se quejaron de que no tenían el tiempo, los recursos o el entrenamiento necesarios para identificar a las personas que podrían beneficiarse de tal medida preventiva.³⁹

EL ENSAYO CLÍNICO Y LA PREDICCIÓN CLÍNICA INDIVIDUALIZADA

Los ejemplos anteriores ponen de relieve la dificultad de extrapolar los resultados obtenidos en ensayos clínicos a la práctica habitual. Esta dificultad es mayor si se tiene en cuenta que en muchos ensayos se ha registrado amplia variabilidad interindividual en la respuesta entre los pacientes tratados. Por otra parte, en la práctica real, en algunas circunstancias las preferencias (del paciente) por uno u otro tipo de tratamiento pueden tener un efecto similar al efecto placebo, y pueden determinar la selección del tratamiento para cada paciente. Con el fin de incorporar estos efectos potenciales de los tratamientos al propio ensayo clínico, se han propuesto diversos diseños que tomen en consideración las preferencias de cada paciente.¹³ La aleatorización según preferencias no es factible, porque los individuos que prefieren uno de los tratamientos comparados muy probablemente no aceptarían ser aleatorizados. Se han propuesto también diseños en los que los pacientes que deciden no ser aleatorizados son seguidos del mismo modo que los participantes en el ensayo.^{40,41} La solución metodológica más sencilla podría ser incluir la preferencia como covariable en el análisis de regresión; no obstante, este tipo de análisis se convertiría en el de un estudio sin distribución aleatoria, y no dejaría de requerir un número elevado de pacientes.¹³ Otra propuesta, más convincente desde un punto de vista metodológico pero difícilmente aplicable en la práctica habitual, consiste en ajustar la magnitud del efecto beneficioso observado en los ensayos según el valor relativo que el paciente le conceda.⁴²

Ideal y teóricamente, se pueden proponer más y mayores ensayos clínicos, estratificados por todas las características que puedan conducir a heterogeneidad del efecto, de modo que se pueda disponer de resultados para cada grupo posible de pacientes. Es difícil imaginar que esto se pueda poner en práctica con muchos fármacos e intervenciones. Un extremo conceptual de esta idea sería un número infinito de ensayos $n=1$, es decir, en un solo paciente (véanse el Capítulo VII y *Ensayo clínico $n=1$* en el Glosario).

En resumen, el ensayo clínico evalúa intervenciones médicas, y no pacientes. No da respuestas individuales, pero es indudable que constituye un mecanismo social para evitar la charlatanería. No obstante, la investigación clínica debería centrarse en el resultado global de intervenciones constituidas por varios componentes. En definitiva, es mucho más realista saber si el paciente mejora que saber si una intervención es eficaz.¹³

LA EFECTIVIDAD EN LA PRÁCTICA REAL: ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y DE FARMACOEPIDEMIOLÓGÍA

Como se ha visto en este capítulo, las nuevas tecnologías médicas suelen ser evaluadas en muestras de pacientes altamente seleccionados, por los médi-

cos mejor formados y en centros académicos punteros. Por eso, la difusión de la tecnología desde un laboratorio de investigación a la práctica clínica es alimentada más por la promesa de rendimiento que por un rendimiento real. Es necesario conocer mejor la manera cómo una tecnología ejerce su efecto en un mundo real poblado por médicos reales, pacientes reales y problemas reales. De ahí que, con la finalización de la fase III del desarrollo de un fármaco, no se pueda en ningún modo dar por terminado su estudio.

La organización y realización de ensayos clínicos de orientación pragmática, que respeten todas las condiciones de la práctica clínica habitual excepto la asignación aleatoria, es una posible estrategia para acercar más lo que se mide (el efecto terapéutico) al concepto de efectividad. Un ejemplo es la serie de ensayos clínicos desarrollados por el *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio.⁴³ Esta red incluye más de 200 unidades coronarias italianas, de hecho casi todas las que hay en el país, lo que naturalmente permite acercar la medida de la eficacia a la de la efectividad.

Además de esta orientación pragmática, conviene evaluar los determinantes del consumo de medicamentos y la manera cómo influyen sobre su efectividad final. En 1970 la OMS definió los **estudios de utilización de medicamentos** como los que tratan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.⁴⁴ Más recientemente, se ha definido la **farmacoepidemiología** como el estudio del uso y de los efectos de los fármacos en números elevados de personas.⁴⁵ Las cuestiones básicas abordadas por estas actividades giran alrededor de la efectividad en la práctica real.

El paso de un medicamento por una comunidad puede ser descrito con varios procesos: para poder ser utilizado, debe ser en primer lugar registrado por las autoridades sanitarias, y luego es comercializado (con lo que esto supone de información y promoción), distribuido, prescrito, dispensado y finalmente usado. El conjunto de estos procesos ha sido denominado cadena del medicamento (véanse *Cadena del medicamento*, *Epidemiología del medicamento*, *Estudios de utilización de medicamentos* y *Farmacoepidemiología* en el Glosario). Cada uno de ellos puede ser influido por alguno de los múltiples actores que intervienen en el mundo del medicamento: industria farmacéutica, políticos, reguladores, gestores del sistema de atención a la salud, instituciones universitarias y sociedades científicas, conocimientos y actitudes de los grupos profesionales, percepciones de los usuarios y de las organizaciones de consumidores, etc. A la vez, la manera cómo cada uno de estos procesos se desarrolla puede tener profunda influencia sobre el resultado final del uso del medicamento.

En farmacoepidemiología, como en farmacología convencional, se pueden distinguir una farmacodinamia y una farmacocinética en la comunidad. Análogamente a la definición convencional, la **farmacodinamia en la comunidad** sería el estudio de las acciones y efectos del fármaco sobre la población,

tanto en términos de beneficios (efectividad) como de daños (efectos indeseados). La **farmacocinética en la comunidad** sería el estudio del conjunto de acciones que aquella ejerce sobre el medicamento: el fármaco es registrado (lo que equivaldría a su administración y absorción), comercializado, promovido, prescrito y dispensado (distribución), y eliminado (por su uso, por su vida comercial, que es limitada); incluso la financiación o no del nuevo fármaco a cargo del sistema de atención a la salud determinará en gran parte su "biodisponibilidad" comunitaria. En los últimos años se ha desarrollado un conjunto de métodos para abordar estas cuestiones. Los objetivos de estos estudios pueden resumirse en tres:⁴⁶ examinar las diferencias entre la experimentación controlada y la práctica habitual, identificar y describir las contradicciones e inconsistencias que dificultan la eliminación de estas diferencias, y hacer un seguimiento de la influencia de los diversos actores y conflictos sobre la racionalidad y el curso de la investigación farmacológica.

Bibliografía

1. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.
2. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
3. Rawlins MD, Jefferys DB. Study of United Kingdom product licence applications containing new active substances, 1987-9. *BMJ* 1991;302:223-5.
4. Lewis JA. Postmarketing surveillance: how many patients? *Trends Pharmacol Sci* 1981;2:93-4.
5. Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Haines AP, MacFarlane AJ. Is the clinical trial evidence about new drugs statistically adequate? *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:155-60.
6. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, McGrath PJ. Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? *Arch Gen Psychiat* 1984;41:238-45.
7. Rudge P. Are clinical trials of therapeutic agents for MS long enough? *Lancet* 1999;353:1033-4.
8. White KL, William TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med* 1961;265:885-92.
9. Lindsay J, Freemantle N, Nazareth I. β -blockers in heart failure. *Lancet* 1999;353:1011.
10. Wieringa NF, de Graeff PA, van der Werf GT, Vos R. Cardiovascular drugs: discrepancies in demographics between pre- and post-registration use. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:537-44.
11. Cherkin D. Osteopathic treatment of low back pain. *N Engl J Med* 2000;342:817.

12. The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. The Physicians' Health Study: aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;318:926.
13. Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999;353:743-6.
14. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
15. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet* 1995;346:32-6.
16. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, *et al*. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* 1994;154:157-63.
17. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
18. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *BMJ* 1997;315:1033-4.
19. Bennett JC, for the Board on Health Sciences Policy of the Institute of Medicine. Inclusion of women in clinical trials - Policies for population subgroups. *N Engl J Med* 1993;329:288-92.
20. Matthews K, Eagles JM, Matthews CA. The use of antidepressant drugs in general practice. A questionnaire survey. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:205-10.
21. Johnson DAW. Treatment of depression in general practice. *BMJ* 1973;2:18-20.
22. Thompson C, Thompson CM. The prescription of antidepressants in general practice: I. A critical review. *Human Psychopharmacology* 1989;4:91-102.
23. MacDonald TM, McMahon AD, Reid IC, Fenton GW, McDevitt DG. Antidepressant drug use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *BMJ* 1996;313:860-1.
24. Rosholm J-U, Gram LF, Isacson G, Hallas J, Bergman U. Changes in the pattern of antidepressant use upon the introduction of the new antidepressants: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:205-9.
25. MacDonald TM, Reid IC, McMahon AD. Patients receive an inadequate dose of antidepressant for an inadequate period. *BMJ* 1997;315:56.
26. Aguilera C, Arnau JM, Bosch C, Castel JM, Laporte JR, Paredes I, Vallano A, Farré M, Terán M, Menoyo E, Grupo de Estudio sobre la Analgesia Postoperatoria de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Analgésicos en el postoperatorio de intervenciones abdominales. *Med Clin (Barc)* 1997;108:136-40.
27. Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Baños J-E, Laporte JR. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:667-73.

28. Clark AL, Coats AJS. Severity of heart failure and dosage of angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1995;310:973-4.
29. Luzier AB. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:465-9.
30. O'Callaghan C, Barry P. Delivering inhaled corticosteroids to patients. *BMJ* 1999;318:410-1.
31. Rosser WW. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. *Lancet* 1999;353:661-4.
32. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996;2:17-21.
33. Van Weel C, Knottnerus JA. Evidence-based interventions and comprehensive treatment. *Lancet* 1999;353:916-8.
34. van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
35. Marrugat J, Senti M. Why mortality from heart disease is low in France. High cholesterol may not have same effect on cardiovascular risk in Southern Europe as elsewhere. *BMJ* 2000;320:250.
36. Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994;331:1630-41.
37. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJK. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:863-70.
38. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, Platt R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs - do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995;332:1125-31.
39. Christie B. Statins being prescribed for those "least in need". *BMJ* 1999;318:827.
40. Rucker G. A two-stage trial design for testing treatment, self-selection and treatment preference effects. *Stat Med* 1989;8:477-85.
41. Brewin C, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *BMJ* 1989;299:313-5.
42. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. Londres: Churchill Livingstone, 1996.
43. Rovelli F, Tognoni G. The health service as a laboratory. *Lancet* 1996;348:169-70.
44. Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos, nº 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977.
45. Strom BL. What is pharmacoepidemiology? En Strom BL (ed) *Pharmacoepidemiology*, 2ª ed. Nueva York: Wiley, 1994:3-13.

46. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. En: MNG Dukes (ed) Drug utilization studies. Methods and uses, 2^a ed. WHO Regional Publications, European Series No. 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:23-41.

VI

METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

El término metaanálisis fue empleado por primera vez por GV Glass en 1976, para referirse al análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre una misma cuestión, con la finalidad de evaluarlos de manera conjunta. Fue inicialmente aplicado en ciencias sociales y psicología.¹ A partir de la década de los ochenta se comenzó a aplicar de manera creciente en medicina, y en la actualidad son muy frecuentes los artículos que describen resultados de metaanálisis en publicaciones médicas.

En medicina el metaanálisis se aplica sobre todo en las siguientes situaciones:

- para comprobar la consistencia de los ensayos en los que se ha evaluado una intervención determinada y generar un estimador del efecto, que en principio debe tener mayor poder estadístico que el obtenido en cada ensayo por separado;
- para comprobar la consistencia de los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre una misma intervención en una misma patología;
- para identificar con mayor precisión los subgrupos de pacientes con posibilidades de responder de manera diferente del promedio a una determinada intervención;
- para calcular cuántos pacientes sería necesario incluir en futuros ensayos clínicos sobre un problema determinado, y

- para cuantificar la incidencia de efectos indeseados, que, por ser baja, requiere un número elevado de pacientes.²

La idea de agregar los datos de diferentes ensayos para examinar este tipo de problemas es sugerente, y ha permitido grandes avances en el conocimiento de la historia natural de numerosas patologías y de sus posibles tratamientos. La Colaboración Cochrane (véase *Colaboración Cochrane* en el Glosario) desarrolla una labor de recopilación y análisis de ensayos clínicos tan imprescindible como ejemplar, y en su *web* se puede encontrar amplia información sobre sus métodos de trabajo y una extraordinaria base de datos, en forma de metaanálisis, sobre numerosísimos aspectos de la terapéutica farmacológica y de otras intervenciones preventivas y educativas en salud.

Como todo método epidemiológico, sin embargo, el metaanálisis tiene limitaciones que se comentarán a continuación.

Selección de los ensayos y sesgo de publicación

Los dos principales problemas metodológicos de los metaanálisis son la posible heterogeneidad de los ensayos clínicos agregados y el llamado sesgo de publicación. En teoría, la agregación de datos de múltiples ensayos clínicos debe potenciar la precisión y la exactitud de cualquier resultado agregado. No obstante, combinar datos implica presuponer que las diferencias entre estudios se deben al azar, cuando en realidad se deben a otros factores, como diferencias más o menos sutiles en las poblaciones participantes, en la definición y la medición de las variables estudiadas, y en el diseño del estudio y su calidad metodológica general. Cualquier persona que haya participado en un proyecto de investigación clínica sabe cómo pueden variar los resultados obtenidos y la interpretación que de ellos se hace, sólo con ligeras variaciones (inapreciables a primera vista) en el protocolo del estudio. Por lo tanto, el metaanálisis puede generar resultados equívocos porque ignore una heterogeneidad real entre los estudios, y, de manera inadvertida, borre los sesgos de un ensayo simplemente compensándolos con los de sentido contrario de otro ensayo (véase *Heterogeneidad* en el Glosario).³

Una vez se ha formulado la pregunta y se ha considerado su pertinencia, el paso siguiente en un metaanálisis consiste en identificar de manera exhaustiva y sistemática todos los ensayos realizados sobre la cuestión objeto del estudio. Esto se puede hacer de manera artesanal, con la ayuda de bases de datos bibliográficas o, de manera más fiable, de las dos maneras a la vez. Además, es muy conveniente mantener comunicación con los investigadores conocidos sobre el problema de interés, para solicitarles información sobre la posible existencia de otros ensayos y otros estudios relevantes, publicados o no.^{4,5} Cuando se analizan efectos de medicamentos o de productos sanitarios, es también conveniente recabar la

colaboración de los laboratorios fabricantes. Sería de desear que las administraciones públicas, que en algunos países son los únicos organismos que pueden conocer de manera completa los ensayos clínicos en curso, también pusieran de manifiesto su voluntad de participar de manera activa en este tipo de iniciativas.

Es bien sabido que muchos ensayos terminados no llegan a publicarse. Esto es más frecuente cuando el resultado del ensayo es "negativo", es decir, cuando no se demuestran diferencias significativas entre los grupos comparados o bien cuando es desfavorable a un nuevo fármaco del patrocinador. En estos casos, el investigador y el patrocinador (generalmente una compañía farmacéutica) suelen tener menos interés en preparar un artículo para publicar. Por otra parte, los directores de revistas médicas (periodistas al fin y al cabo) tienen más tendencia a rechazar su publicación, porque los resultados "negativos" no suelen ser noticia. También se ha comprobado que los ensayos clínicos en los que no se hallan diferencias tardan más tiempo en ser publicados.^{6,7} Por estos motivos, los metaanálisis que sólo incluyen los ensayos clínicos publicados sobre la cuestión objeto de estudio tienden a dar un resultado sesgado. También puede ocurrir que un mismo ensayo haya sido publicado más de una vez, en formas aparentemente diferentes; la publicación duplicada también puede introducir un sesgo, que favorece la tendencia de los resultados de los ensayos que han sido objeto de publicación duplicada (véase la tabla 7).⁸⁻¹⁴ Además, se ha comprobado que en una proporción de metaanálisis se ignoran los ensayos clínicos publicados en idiomas distintos del inglés,¹⁵⁻¹⁷ y se ha visto que la proporción de ensayos "negativos" es mayor en lenguas no inglesas.¹⁷ Dada su naturaleza, es muy difícil impedir el sesgo de publicación, o por lo menos hacerse una idea de su magnitud.¹⁸⁻²²

Se han propuesto por lo menos dos maneras de explorar la posibilidad y la cuantía del sesgo de publicación. La más simple consiste en hacer un análisis de sensibilidad, y calcular el número de ensayos clínicos negativos realizados y no publicados que debería haber para modificar el sentido de una eventual conclusión "positiva" obtenida con un metaanálisis (véase *Análisis de sensibilidad* en el Glosario). Si este número es muy elevado, se considera que la probabilidad de que el sesgo de publicación haya modificado sustancialmente los resultados es baja, y se acepta la existencia de las diferencias entre dos tratamientos sugeridas por el metaanálisis.

También se puede examinar la posibilidad de sesgo de publicación con el método conocido como el *gráfico en embudo (funnel plot)*²³ (véase este término en el Glosario). Se parte del supuesto de que los ensayos que tendrían mayor probabilidad de no ser publicados serían los que no muestran diferencias (ensayos "negativos"), tanto más si eran de pequeño tamaño. Inversamente, si hubiera sesgo de publicación, entre los ensayos pequeños (en los que hay mayor probabilidad de que se alteren los resultados por azar) se tendería a publicar los que mostraran diferencias. En principio, en una comparación entre dos opciones terapéuticas, los diferentes ensayos clínicos realizados sobre una misma cuestión deberían

Tabla 7. Publicación duplicada y metaanálisis (Tomado de Rennie⁹).

En 1989, cuando realizaba un metaanálisis de 244 ensayos clínicos sobre antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento de la artritis reumatoide, Gotzsche¹² observó que, si se excluían los resúmenes, cartas al director y versiones breves, había 44 publicaciones múltiples de 31 de los ensayos; 20 habían sido publicados dos veces, 10 tres veces, y uno cinco veces, siendo la proporción global de publicaciones múltiples de por lo menos un 18%. En 32 de los 44 artículos no se informaba de que los datos ya habían sido publicados; en la mitad, el primer autor y el resto de los autores diferían de una publicación a otra, y en la mitad había amplias discrepancias entre lo que se decía en un artículo y lo que se decía en el otro.

En 1996, Huston y Moher observaron un problema parecido cuando intentaron un metaanálisis sobre la risperidona. Identificaron 20 artículos y varios informes no publicados, pero tras largo y detallado examen concluyeron que probablemente sólo había 7 ensayos pequeños y dos grandes, y uno de éstos había sido publicado en seis artículos diferentes, con autores diferentes en cada uno de ellos. Huston y Moher concluían que "las publicaciones múltiples de la misma información sirven sólo a los intereses de los autores, constituyen un despilfarro, constituyen un abuso del tiempo que los revisores dedican a ellos voluntaria y gratuitamente y pueden causar profunda confusión; además, ponen en cuestión la integridad de la investigación médica".¹¹

En el curso de un metaanálisis sobre la eficacia de un antiemético en el tratamiento de las náuseas del período postoperatorio, Tramèr *et al* encontraron que "se puede crear una falsa impresión sobre la eficacia del fármaco, porque una cuarta parte de todas las publicaciones relevantes son duplicadas".¹⁴

producir unos estimadores de diferencias (en forma de razón de ventajas o de riesgo relativo) para cada ensayo que se agruparían alrededor de un estimador central (el "verdadero" estimador), y mostrarían tanta mayor dispersión alrededor de este valor cuanto más pequeño fuera su tamaño, de modo que si se representara una gráfica que en el eje de ordenadas indique el número de pacientes en cada ensayo y en el de abscisas la magnitud del riesgo relativo, la nube de puntos se distribuiría en forma de embudo al revés (con la base hacia abajo). Si hubiera sesgo de publicación en el sentido descrito anteriormente (de los ensayos pequeños, se tendería a haber publicado los que hubieran mostrado diferencias favorables al tratamiento evaluado), la nube de puntos resul-

taría "deformada" y el embudo perdería su simetría, porque los ensayos de pequeño tamaño tenderían a disponerse hacia la parte derecha respecto al estimador central.¹⁹ De lo dicho se deduce que la principal debilidad de este razonamiento es que no se sabe qué tiende a ocurrir cuando el resultado de un ensayo clínico de pequeño tamaño sugiere que el nuevo tratamiento es peor que el de referencia. Por otra parte, la validez de este método ha sido evaluada en comparaciones de los resultados de metaanálisis sobre problemas concretos con los de grandes ensayos clínicos sobre el mismo problema; estas comparaciones no han confirmado totalmente la utilidad de este tipo de evaluación del sesgo de publicación.²⁴

Dado que el sesgo de publicación es difícil de identificar y de cuantificar, se ha propuesto que se evitaría su aparición si se pudiera acceder a bases de datos en las que se incluyan los ensayos clínicos en curso aprobados por los Comités Éticos de Investigación Clínica.²⁵⁻²⁷ A pesar de su simplicidad conceptual, y de que se han puesto en marcha varios registros de este tipo,^{28,29} esta opción no se ha materializado, probablemente debido a las dificultades organizativas para la coordinación entre los diferentes comités y a la heterogeneidad entre los objetivos y los contenidos de los diferentes registros actualmente en marcha.³⁰

Evaluación cualitativa de los ensayos incluidos

Las técnicas estadísticas aplicadas en los metaanálisis presuponen que la importancia de la contribución de cada ensayo clínico depende directamente del número de pacientes incluidos, de modo que los ensayos con mayor número de pacientes contribuyen más al resultado final del metaanálisis que los de pequeño tamaño. Dado que en cada ensayo clínico se aplican criterios diferentes, su rigor metodológico también será diferente. Naturalmente, en un metaanálisis se deben predefinir los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, de modo que siempre podrá haber ensayos excluidos. No obstante, entre los que cumplen los criterios de inclusión, la calidad puede ser variable. Por este motivo, se han propuesto métodos que ajusten el peso de la contribución de cada ensayo según su calidad metodológica. A tal fin, se han desarrollado numerosas escalas de puntuación de la "calidad" de los ensayos. El interés de estas escalas es muy relativo, pues sus componentes no sólo deben depender de criterios intrínsecos de calidad (por ej., representatividad de la población participante, calidad de la técnica de asignación aleatoria, calidad del enmascaramiento, etc.), sino también de la hipótesis examinada en cada caso.³¹ La evaluación de la calidad de cada uno de los ensayos considerados debe realizarse a ciegas, lo que implica que se deben "enmascarar" los artículos, fotocopias o documentos electrónicos examinados, de manera que no se

Datos hipotéticos:

n = 1.000 pacientes

p = proporción asignada al tratamiento activo; p=0,5

m = número total de defunciones; m=65

	Grupo experimental	Grupo de control	Totales
mueren	25	40	65
sobreviven	475	460	935
totales	500	500	1.000

El valor de la razón de ventajas (*odds ratio*, OR) es el producto cruzado de los cuatro valores de la tabla; en este caso: $(25 \times 460) / (40 \times 475) = 0,60$, lo que sugiere una reducción de la mortalidad (por otra parte no significativa) de un 40%.

Número de casos esperados (E) en cada grupo: $65/2=32,5$.

Número de casos observados (O) menos número de casos esperados (E): $(O-E) = 25-32,5 = -7,5$.^a

La varianza de (O-E) se puede calcular aplicando la fórmula habitual:

$$E(1-p) \times (n-m) / (n-1)$$

^a En un estudio equilibrado como este (con un 50% de los pacientes asignados a cada una de las modalidades de tratamiento comparadas), un valor de $(O-E)=-7,5$ corresponde a la prevención aparente de 15 defunciones (y no de 7,5).

Figura 10. Cálculo de los valores de OR y (O-E) en un ensayo clínico, para incluirlo en un metaanálisis. En este caso el cálculo fue efectuado para la variable mortalidad, pero también se puede hacer por separado para cada una de las variables del ensayo. (Tomada de *Antiplatelet Trialists' Collaboration*³³).

pueda reconocer en qué revista han sido publicados.³² El acceso electrónico a un número creciente de publicaciones médicas y la posibilidad de modificar automáticamente su formato pueden facilitar extraordinariamente esta labor.

Análisis estadístico

El método ideal de análisis de los resultados de un metaanálisis no sólo tiene que permitir la obtención de un valor agregado, sino que además debe tener en cuenta el tamaño de la muestra de cada ensayo y su heterogeneidad. La premisa básica en la que se sustentan los métodos de análisis es que sólo se pueden realizar comparaciones directas entre los participantes del grupo experimental de un ensayo y los del grupo control del mismo ensayo, pero no se pueden comparar los participantes de un ensayo con los de otro.

Las técnicas estadísticas más empleadas son dos. La de Mantel y Haenszel modificada por Peto³³ combina los valores de razones de ventajas (*odds ratio*) de los ensayos incluidos, y por lo tanto utiliza una escala multiplicativa de la medida de los efectos. Se asume que existe homogeneidad entre los diferentes estratos, pero permite aplicar a los mismos una prueba estadística de heterogeneidad. En primer lugar, se calcula, para cada ensayo, el número de acontecimientos esperados (E) en el grupo experimental si se cumpliera la hipótesis nula (es decir, si la tasa fuera la misma que en el grupo de control). A continuación, se resta este número de esperados del número de los realmente observados (O) (véase la figura 10). Si se suman las diferencias (O-E) de cada ensayo y las varianzas de estas diferencias, se puede calcular un estadígrafo (y su varianza), que se denomina *gran total* (véase la figura 11). Como ya se ha dicho, el estimador empleado es la razón de ventajas (OR), con indicación de su intervalo de confianza (generalmente al 95%, pero no es raro que se presente al 99%, cuando el poder estadístico es elevado). Si el intervalo de confianza incluye la unidad, se concluye que no se puede rechazar la hipótesis nula; si no la incluye, ésta es rechazada.³³

El método de DerSimonian y Laird asume la existencia de heterogeneidad, y asigna mayor variabilidad al estimador, lo que suele traducirse en intervalos de confianza más amplios.³⁴

Cuando se realiza un metaanálisis, es muy útil examinar los resultados de cada ensayo incluido y los globales en una forma gráfica, que permita una interpretación sencilla y rápida. Véase un ejemplo en la figura 12: en ella se muestran los resultados resumidos y agregados de ensayos clínicos sobre prevención secundaria de la cardiopatía isquémica con antiagregantes plaquetarios. Se indican los resultados de cada uno de los ensayos incluidos en el metaanálisis, el valor agregado para los de prevención de patología vascular cerebral, de infarto de miocardio y de angina inestable, además de un valor agregado global para

todos los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis. En este tipo de gráfico cada ensayo está representado por un cuadrado negro, de tamaño proporcional al tamaño de la muestra del ensayo; el intervalo de confianza del estimador está representado por la línea horizontal. Así, un ensayo con un número elevado de pacientes se representa con un cuadrado de gran tamaño, que suele acompañarse de un intervalo de confianza estrecho. En el eje de abscisas se representan los valores de OR. El valor correspondiente a la hipótesis nula ($OR=1$) se representa por una línea vertical continua, y el del estimador obtenido se representa en forma de línea vertical discontinua. Los valores de los resultados agregados se muestran con un rombo blanco, tanto más ancho cuanto mayor es su intervalo de confianza.

Cuando se observa que los resultados de cada ensayo son homogéneos, es apropiado aplicar un modelo estadístico de efectos fijos (véanse *Modelo de efectos al azar*, *Modelo de efectos fijos* y *Modelo de efectos mixtos* en el Glosario), pero si se encuentra heterogeneidad estadística y metodológica, es preferible aplicar un modelo de efectos al azar o un modelo de efectos mixtos.³⁵ Los modelos estadísticos que tienen dos términos de error estándar de la variabilidad por azar, uno para la variabilidad dentro de cada estudio y otro para la heterogeneidad entre estudios, se denominan modelos de efectos al azar; estos modelos parten de la suposición de que los verdaderos efectos de cada ensayo se sitúan al azar alrededor del mismo valor central.³⁵⁻³⁸ Con los modelos de efectos al azar los intervalos de confianza calculados resultan más amplios que con los modelos de efectos fijos. Una limitación de los modelos de efectos al azar es que se asume que los estudios incluidos son representativos de una población hipotética de estudios, y que la heterogeneidad entre los ensayos puede ser representada por una sola varianza. Otra desventaja es que conceden un peso excesivo a los estudios pequeños.³⁵ Naturalmente, la fiabilidad de los resultados de metaanálisis mejora mucho cuando los resultados se examinan con datos individualizados de todos y cada uno de los pacientes que han participado en los ensayos clínicos incluidos,³⁹ pero raramente se ha podido reunir toda esta información en una misma base de datos.

Ensayo 1: Diferencia 1 (experimental frente a control)	$(O-E)_1$
Ensayo 2: Diferencia 2 (experimental frente a control)	$(O-E)_2$
Ensayo 3: Diferencia 3 (experimental frente a control)	$(O-E)_3$
.....	
Ensayo i: Diferencia i (experimental frente a control)	$(O-E)_i$

$$\text{Gran total: } (O-E)_1 + (O-E)_2 + (O-E)_2 + (O-E)_3 + \dots + (O-E)_i$$

Figura 11. Método estadístico de análisis de datos en un metaanálisis. La varianza del gran total se calcula sumando las varianzas individuales de cada uno de los ensayos.³³

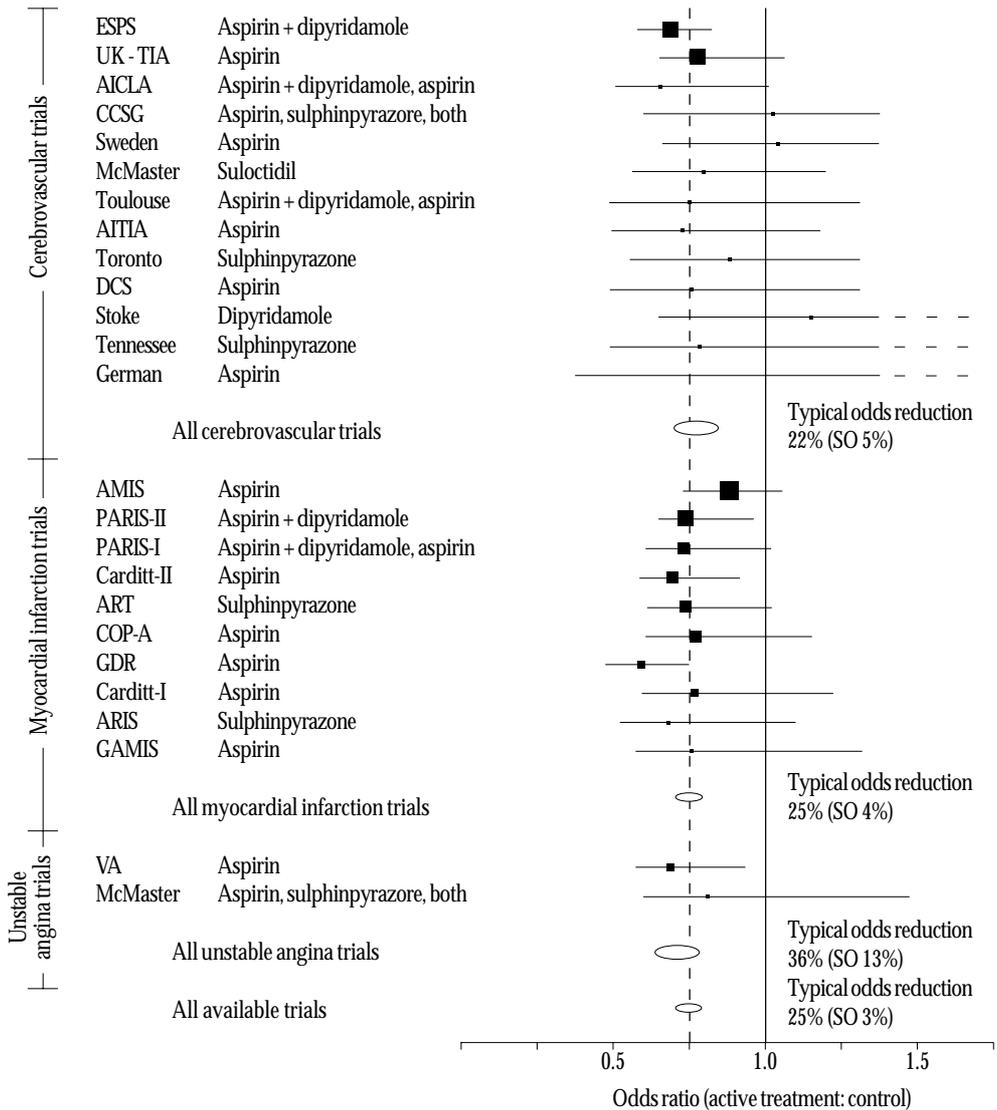


Figura 12. Valores de *odds ratio* (OR) (tratamiento activo : tratamiento de referencia) para un primer episodio de ictus, infarto de miocardio o muerte de causa cardiovascular durante el periodo de tratamiento programado en ensayos clínicos finalizados (hasta diciembre de 1987) sobre antiagregantes plaquetarios. Los cuadrados negros representan los resultados (en valor de OR) de cada ensayo clínico, con sus intervalos de confianza al 99%; el área de cada cuadrado negro es proporcional a la cantidad de información con la que contribuye cada ensayo al gran total (y depende del número de pacientes incluidos). Los rombos blancos y su extensión horizontal representan los resultados globales del metaanálisis de cada patología. La línea vertical discontinua representa un valor de *odds ratio* de 0,75 (que corresponde a una reducción de un 25%) sugerido por el metaanálisis de todos los ensayos. La línea vertical continua representa el valor de OR=1 (que correspondería a equivalencia entre los grupos comparados). (Tomada de *Antiplatelet Trialists' Collaboration*³³).

Validez del metaanálisis: comparación con el ensayo clínico

Diversos trabajos han explorado la validez de los resultados de metaanálisis de ensayos clínicos, comparándolos con los resultados de grandes ensayos clínicos sobre la misma cuestión.⁴⁰⁻⁴³

En un estudio se revisaron 30 metaanálisis de ensayos clínicos de pequeño tamaño sobre intervenciones en perinatología, y sus resultados fueron comparados con los de un ensayo único con una muestra grande (de más de 1.000 pacientes) sobre la misma cuestión. En un 80% de los casos la dirección de los resultados coincidió, pero la concordancia sobre la significación estadística de uno y otro fue menor.⁴¹

En otra revisión de 79 metaanálisis de intervenciones en perinatología realizados por la Colaboración Cochrane, se encontró una coincidencia de 80% a 90% en la dirección de los resultados. Se halló el doble de desacuerdos si se aplicaban modelos de análisis estadístico de efectos fijos. De 15 desacuerdos identificados con el modelo de efectos al azar, cinco podían atribuirse a diferencias en el pronóstico del grupo control, cuatro a diferencias en el protocolo, y uno a un posible sesgo de publicación; dos de los otros cinco desacuerdos eran clínicamente irrelevantes. Los autores concluyeron que generalmente los resultados de estudios pequeños son compatibles con los de estudios grandes, pero en ocasiones ocurren discrepancias, incluso si se consideran las diferencias de diseño entre ensayos grandes y pequeños; no obstante, es raro encontrar diferencias clínicamente importantes sin explicación.⁴²

Una comparación de 12 ensayos clínicos de gran tamaño con 19 metaanálisis previos sobre problemas de diversas especialidades médicas llegó a conclusiones más pesimistas: a pesar de que se encontró congruencia en la dirección del efecto en un 80% de los casos, los resultados del metaanálisis hubieran conducido a la adopción de un tratamiento inefectivo en un 32% de los casos y a rechazar un tratamiento efectivo en un 33%.⁴³

Cuando existen, las discrepancias entre resultados de metaanálisis de ensayos pequeños y los de grandes ensayos clínicos sobre la misma cuestión suelen explicarse por la heterogeneidad de las poblaciones comparadas. Así por ejemplo, un metaanálisis concluyó que los suplementos de calcio durante la gestación son muy efectivos para prevenir la preeclampsia, pero un gran ensayo clínico ulterior no confirmó estos resultados. Se pudo comprobar que había una importante heterogeneidad entre las pacientes incluidas en los ensayos; cuando estos fueron diferenciados entre los que incluyeron a pacientes de alto riesgo y los que las incluyeron de bajo riesgo, se observó que los suplementos de calcio tienen un importante efecto beneficioso en las de riesgo elevado, pero en las de bajo riesgo, similares a las incluidas en el citado ensayo, el calcio no mostraba efecto protector. Así, se concluyó que los resultados del metaanálisis eran compatibles con los del

ensayo clínico, y que la aparente discrepancia se debía a la heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis.⁴⁴

Un metaanálisis es riguroso si cumple una serie de condiciones: en primer lugar, es conveniente que participe un clínico, para no perder de vista la significación de lo que se examina. En segundo lugar, es preciso asegurar la calidad del análisis, con la participación de un bioestadístico. Es preciso definir cuidadosamente las preguntas, asegurar que no se deja de incluir ningún ensayo (evitar sobre todo los sesgos de publicación), aplicar criterios de inclusión estrictos y cuidadosamente definidos (de modo que finalmente puede que se llegue a incluir sólo un 10% de las publicaciones identificadas), expresar los resultados de los diferentes estudios en una escala común, evaluar la calidad de cada uno de los ensayos incluidos y examinar detalladamente cada uno de los estudios por separado. En términos generales, la mayor parte de las revisiones no ponen en duda la validez de los ensayos clínicos incluidos, y atribuyen las discrepancias a fallos o errores metodológicos en la realización del metaanálisis. En cualquier caso, lo más importante de los resultados de un metaanálisis no debe ser la magnitud del estimador obtenido, sino la dirección del efecto, la comparabilidad de los estudios incluidos y las posibles razones que expliquen las diferencias de resultados entre ellos.⁴⁵

En general, los metaanálisis cuidadosamente realizados pueden ofrecer un adelanto de la tendencia del efecto que será observada en ensayos clínicos con una muestra grande de pacientes. Sin embargo, cuando se usa sólo una de estas dos herramientas metodológicas, cabe preguntarse cuánta incertidumbre debe añadir el lector a la que ya indican los intervalos de confianza.

Publicaciones de metaanálisis

Análogamente a las directrices para la publicación de ensayos clínicos (véase el último apartado del Capítulo III), y con el fin de mejorar su calidad y facilitar su interpretación, se han publicado recomendaciones sobre la publicación de resultados de metaanálisis. Las recomendaciones del grupo QUORUM (*Quality of Reporting of Meta-Analyses*) son una lista de comprobación para evaluar más la mecánica de la realización de un metaanálisis que su pertinencia, coherencia o relevancia⁴⁶ (véanse *CONSORT* y *QUORUM* en el Glosario). El documento QUORUM es una lista de comprobación y un diagrama de flujos. La lista describe la manera de presentar el resumen, introducción, métodos, resultados y discusión de un artículo sobre metaanálisis. Está organizada en 21 entradas y subentradas referentes a la búsqueda, identificación y selección de los ensayos incluidos, la evaluación de su validez interna, las características de los ensayos incluidos, la síntesis cuantitativa de los resultados, y un diagrama de flujos de pacientes.⁴⁷

Bibliografia

1. Chalmers TC, Berrier J, Hewitt P, Berlin J, Reitman D, Nagalingam R, Sacks H. Meta-analysis of randomized controlled trials as a method of estimating rare complications of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2S:9-26.
2. Mann C. Meta-analysis in the breech. *Science* 1990;249:476-80.
3. Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ* 1997;315:617-9.
4. McManus RJ, Wilson S, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Hyde CJ, Tobias RS, Jowett S, Hobbs FDR. Review of the usefulness of contacting other experts when conducting a literature search for systematic reviews. *BMJ* 1998;317:1562-3.
5. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, McIlroy W, Oxman AD. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993;269:2749-53.
6. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
7. Ioannidis JPA. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998;279:281-6.
8. Leizorovicz A, Haugh MC, Boissel J-P. Meta-analysis and multiple publication of clinical trial reports. *Lancet* 1992;340:1102-3.
9. Rennie D. Fair conduct and fair reporting of clinical trials. *JAMA* 1999;282:1766-8.
10. Gotzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:429-32.
11. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996;347:1024-6.
12. Gotzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:429-32.
13. Kassirer JP, Angell M. Redundant publications: a reminder. *N Engl J Med* 1995; 333: 449-50.
14. Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of cover duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997;315:635-40.
15. Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a tower of babel bias? *PDS* 1995;48:159-63.
16. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J, Liberati A, Linde K, Penna A. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.
17. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language

- bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.
18. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000;53:207-16.
 19. Boissel J-P, Blanchard J, Panak E, Peyrieux J-C, Sacks S. Considerations for the meta-analysis of randomised clinical trials. Summary of a panel discussion. *Contr Clin Trials* 1989;10:254-81.
 20. Dickersin K, Min Y-I, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992;267:374-8.
 21. Easterbrook P, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
 22. Felson DT. Bias in meta-analytic research. *J Clin Epidemiol* 1992;45:885-92.
 23. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detect by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 24. Tang J-L, Liu JLY. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2000;53:477-84.
 25. Tonks A. Registering clinical trials. *BMJ* 1999;319:1565-8.
 26. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. *BMJ* 1999;319:865-6.
 27. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. *Lancet* 1999;354:1138-9.
 28. Bonati M, Impicciatore P, Pandolfini C. Registering clinical trials. Register of clinical trials in children must be set up. *BMJ* 2000;320:1339-40.
 29. Scroccaro G, Venturini F, Alberti C, Alberti MP, Caliumi F. Registering clinical trials. Italian clinical trial registry is kept by pharmacists on local ethical committees. *BMJ* 2000;320:1340.
 30. Silagy C. Developing a register of randomised controlled trials in primary care. *BMJ* 1993;306:897-900.
 31. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbé KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trial into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992;45:255-65.
 32. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? *Lancet* 1997;350:185-6.
 33. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296:320-31.
 34. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Contr Clin Trials* 1986;7:177-88.
 35. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology* 1993;4:295-302.

36. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995;14:395-411.
37. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Stat Med* 1995;14:2057-9.
38. Hardy RJ, Thompson SG. A likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Stat Med* 1996;15:619-29.
39. Oxman AD, Clarke MJ, Stewart LA. From science to practice. Meta-analyses using individual patient data are needed. *JAMA* 1995;274:845-6.
40. Borzak S, Ridker PM. Discordance between meta-analysis and large-scale randomized, controlled trials. Examples from the management of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;123:873-7.
41. Villar J, Carroli G, Belizán JM. Predictive ability of meta-analyses of randomised controlled trials. *Lancet* 1995;345:772-6.
42. Cappelleri JC, Ioannidis JPA, Schmid CH, De Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, Lau J. Large trials vs meta-analysis of smaller trials. How do their results compare? *JAMA* 1996;276:1332-8.
43. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997;337:536-42.
44. DerSimonian R, Levine RJ. Resolving discrepancies between a meta-analysis and a subsequent large controlled trial. *JAMA* 1999;282:664-70.
45. Bailar III JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997;337:559-61.
46. Walker A. Meta-style and expert review. *Lancet* 1999;354:1834-5.
47. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUORUM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.

VII

ENSAYO CLÍNICO EN UN SOLO PACIENTE

Como se comenta en el Capítulo I (véase *Variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos*, pág. 4), cuando se prescribe un tratamiento a un paciente determinado, se toma una decisión de resultado incierto. El nuevo estado tras su aplicación puede ser una mejoría o un empeoramiento; también puede ocurrir que el estado clínico no se modifique. Si el médico, el paciente o ambos juzgan que el nuevo estado es más deseable que el anterior, concluyen que el tratamiento fue eficaz.

No obstante, por una serie de razones comentadas en el Capítulo II (véanse *La observación clínica y el razonamiento causal, Evaluación de los resultados de estudios de casos y series de casos*, pág. 11), la conclusión de médico y paciente podría ser errónea, debido a varias posibles razones: la enfermedad puede haber evolucionado de manera espontánea y el paciente se habría recuperado igualmente sin tratamiento, los síntomas observados en la visita anterior pueden haber sido valores extremos pasajeros con tendencia a "regresar a la media", puede haber habido efecto placebo de la propia medicación administrada, paciente y médico pueden haber sido influidos por la esperanza de mejoría, o bien el paciente puede haber minimizado los síntomas y exagerar la recuperación con el fin de agradar o no defraudar al médico (véanse también *Efecto placebo, Falacia post hoc, ergo propter hoc* y *Regresión a la media* en el Glosario).¹

Como se ha visto en el Capítulo III, por su naturaleza aleatorizada, por asegurar el enmascaramiento y por la definición y validación de las variables medidas, un ensayo clínico controlado bien diseñado evita los posibles razonamientos erróneos señalados anteriormente. Sin embargo, los ensayos clínicos son experimentos comparativos de grupos, que dan escasa información sobre los factores pronósticos asociados a las respuestas terapéuticas beneficiosas en cada paciente; además, no siempre están bien diseñados y ejecutados (véase el Capítulo IV). Además, como se ha visto en el Capítulo V, los pacientes de la práctica habitual y las condiciones en las que son visitados y seguidos se asemejan remotamente a los de la mayoría de ensayos clínicos, porque tienen cuadros en general menos evolucionados, presentan menos comorbilidad, no son de las mismas edades y sexos, y a menudo tienen valores y esperanzas personales diferentes de los que se miden en ensayos clínicos (véanse también *Efectividad*, *Eficacia*, *Ensayo clínico pragmático* y *Validez externa* en el Glosario). Por otra parte, algunas enfermedades raras no tienen tratamientos de eficacia bien establecida en ensayos controlados, y éstos, debido a la baja incidencia de la enfermedad, serían de ejecución improbable o compleja.²

Cuando intenta ejercer una medicina basada en pruebas, el médico se encuentra pues frente a una paradoja: por una parte sabe que no se puede fiar de sus impresiones personales "no controladas", pero por la otra tampoco puede fiarse de los resultados de los ensayos clínicos para tomar decisiones terapéuticas.

El ensayo clínico en un solo paciente (véase *Ensayo clínico de n=1* en el Glosario) consiste en modificar de manera sistematizada el tratamiento de la enfermedad de un paciente durante una serie de períodos predeterminados. Su objetivo es confirmar o rechazar la efectividad del tratamiento en aquel paciente en particular. Puede tener varios tipos de diseño, que siempre incluyen los elementos clave de la aleatorización, el doble enmascaramiento y la medición no sesgada de los resultados.

Métodos

Generalmente se comparan períodos de tratamiento por pares (véanse *Ensayo clínico secuencial* y *Ensayo clínico cruzado* en el Glosario), de modo que, así como en el ensayo clínico convencional la unidad experimental en cada grupo es el paciente aleatorizado, en el ensayo $n=1$ la unidad equivalente es el período de tratamiento aleatorizado.³ Para hacer un ensayo clínico en un solo paciente, es necesario que este reciba un tratamiento durante uno de los períodos de cada par; durante el otro período del mismo par recibe el tratamiento alternativo, o bien placebo. El orden de los tratamientos en cada par de períodos se determina al azar, y en la mayoría de las situaciones es preciso asegurar el enmascaramiento de médico y paciente (es decir, comparar los tratamientos en condiciones de doble ciego).

Los elementos del diseño de un ensayo clínico en un solo paciente son análogos a los de un ensayo clínico convencional. Lo diferente es el objetivo: mientras que en el ensayo clínico convencional el objetivo es conocer la eficacia global de una intervención en un grupo de pacientes, en el ensayo $n=1$ el objetivo es saber si la intervención es efectiva en un paciente en particular.⁴ Naturalmente, es crucial respetar los principios básicos del ensayo clínico: asignación aleatoria, enmascaramiento y relevancia y medición no sesgada de las variables clínicas medidas. Estas últimas pueden ser de cualquier naturaleza (sintomáticas, físicas o bioquímicas), e incluso pueden ser acordadas con el paciente, de modo que es posible individualizar el tratamiento según sus preferencias.³ De hecho, cuando médico y paciente deciden hacer un ensayo $n=1$, tienen que ponerse antes de acuerdo sobre los tres a cinco parámetros o síntomas que van a ser evaluados; en la práctica habitual se tiende a olvidar las preferencias de los pacientes.³ Si es necesario, un monitor médico puede tener acceso a la información sobre los tratamientos asignados, y puede detener el ensayo en cualquier momento.⁵

A menudo las deducciones de las observaciones de los ensayos $n=1$ son tan obvias que no necesitan un análisis estadístico complicado.⁶ Si se evalúan variables categóricas, se puede aplicar la distribución binomial; si son continuas se puede aplicar una prueba de t de Student¹ (véanse *Distribución binomial*, *Distribución de Poisson*, *Distribución normal*, *Prueba de la t de Student*, *Variable categórica* y *Variable continua* en el Glosario). Como se ha dicho anteriormente, en un ensayo $n=1$ la unidad experimental es el período de tratamiento; dado que este debe ser limitado con el fin de no alargar indebidamente la duración del ensayo, el tamaño de muestra resultante será pequeño, con lo que existe un riesgo de pasar por alto una diferencia real en la respuesta (error de tipo II). No obstante, es conveniente comparar este riesgo de error de tipo II con el riesgo opuesto, consistente en concluir erróneamente que un tratamiento es beneficioso (error de tipo I); de hecho, el error de tipo I es el más frecuente cuando, en la práctica clínica habitual, se determina el tratamiento idóneo por prueba y error sin aleatorización ni enmascaramiento.⁷

Aplicaciones

El ensayo clínico $n=1$ es especialmente útil para evaluar el tratamiento sintomático de enfermedades para las que no se conoce una intervención cuya eficacia haya sido bien establecida en ensayos clínicos convencionales (generalmente enfermedades raras) o para la que se ha registrado amplia variabilidad interindividual en la respuesta. También es útil para la evaluación del tratamiento de síntomas subjetivos crónicos que por su naturaleza y variabilidad fisiopatológica son difíciles de estudiar en ensayos con grupos (por ej., cefalea, dispepsia no ulcerosa, dolor articular, dolor muscular, signos neurológicos y psiquiátricos, etc.), o de síntomas importantes para el paciente

tratado en particular, pero que no han sido evaluados en ensayos clínicos. También es útil para evaluar el tratamiento de pacientes que no han respondido típicamente a intervenciones convencionales y de eficacia bien establecida. El problema estudiado debe ser crónico y estable, con síntomas repetidos reversibles, que puedan ser descritos en una escala categórica o continua, ser fácilmente reconocibles y evaluables por el paciente, y responder de manera más o menos inmediata al tratamiento (véase la tabla 8); además, éste no debe producir en principio efectos prolongados tras su detención.^{1-3,7}

Se han descrito con detalle ensayos $n=1$ sobre teofilina y bromuro de ipratropio en el tratamiento crónico del asma,¹ cimetidina en la dispepsia no ulcerosa,⁷ analgésicos y AINE en artrosis,⁸⁻¹⁰ amitriptilina en fibromialgia,¹¹ opiáceos en disnea que no responde a otros tratamientos,¹² metronidazol en paciente con ileostomía,¹³ propranolol y amitriptilina en el síncope vasovagal,² espiramicina en criptosporidiosis en un paciente con sida,¹⁴ y otras. En la tabla 8 se indican otras situaciones en las que se han evaluado efectos terapéuticos con este diseño. Nótese que muchas de ellas son de definición poco precisa, y no obstante muy reales en la práctica habitual.^{1,2,7-10,15} Otra aplicación del ensayo $n=1$ puede ser evaluar la posibilidad de retirar una medicación crónica tomada por el paciente.

También se ha propuesto su realización en estudios de fase II y de fase III, para determinar si un fármaco tiene realmente un efecto del que se duda, identificar efectos indeseados, establecer pautas óptimas de dosificación y caracterizar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del nuevo fármaco.^{7,16}

Limitaciones

La práctica de los ensayos $n=1$ plantea problemas de factibilidad, sobre todo relacionados con el tiempo necesario para su diseño y desarrollo, y con el enmascaramiento de las medicaciones. Estas limitaciones han sido poco evaluadas por las unidades de ensayos clínicos $n=1$ con experiencia.¹⁻³ En la experiencia de uno de estos grupos, un ensayo con 4 a 6 períodos de tratamiento necesita una dedicación de 15 a 20 h entre médico y farmacéutico; un 50% de este tiempo se dedica a la preparación del ensayo, y un 30% a las visitas del paciente.³

Pueden ser evaluados en ensayos clínicos $n=1$ los pacientes y las situaciones en los que el cuadro clínico es básicamente estable y el tratamiento no es curativo, sino sintomático.³ Se deben poder comparar las opciones de dos en dos (o más), y el efecto del tratamiento debe poder ser evaluado de manera simple y fiable. Aparte de los posibles problemas logísticos que puede plantear la realización de un ensayo clínico $n=1$ (que pueden ser considerables fuera de un hospital), es evidente que en muchas situaciones no es posible aplicar este diseño, porque el cuadro clínico no es estable, porque los síntomas no son fácilmente evaluables por el propio paciente, o, con mayor frecuencia, por las dificultades logísticas que este tipo de estrategia entraña. En cualquier caso, las

conclusiones de un ensayo clínico en un solo paciente no son generalizables a todos los pacientes con la misma enfermedad o síntoma.¹⁷

Tabla 8. Ejemplos de enfermedades y síntomas estudiados en ensayos clínicos en un solo paciente.

Dispepsia no ulcerosa	Artrosis
Inflamación en ileostomía	Artritis reumatoide
Dolor abdominal	Fibromialgia
Asma	Miositis
Tos crónica	Polimialgia reumática
Disnea que no responde a otros tratamientos	Sínovitis
Criptosporidiosis en paciente inmunodeprimido	Síndrome de fatiga crónica
Esquizofrenia	Dolor crónico
Déficit de atención en paciente adulto	Hipotensión ortostática
Ansiedad	Angina estable
Insomnio	Enfermedad de Raynaud
Amnesia senil	Edema idiopático
Movimientos distónicos	Fiebre mediterránea familiar
Mioclona nocturna	Dermatitis atópica
Enfermedad de Ménière	Cefalea crónica
Temblor	Cistitis intersticial

A pesar de estas limitaciones, el ensayo $n=1$ tiene un valor potencial extraordinario como método de sistematización de la actividad clínica: en realidad, en la práctica habitual no es tan raro probar más de un tratamiento diferente en diferentes períodos en un mismo paciente crónico.

Ética

El objetivo de los ensayos $n=1$ es encontrar el mejor tratamiento para un paciente determinado. En el ensayo clínico convencional a menudo se presupone que los posibles riesgos e incomodidades para los participantes se

compensarán en el futuro con un potencial efecto beneficioso para otros pacientes. En el ensayo n=1 este problema no se plantea. De hecho, algunos autores consideran que los ensayos n=1 no necesitan ser aprobados por un comité ético.^{1,2,6,7}

Bibliografía

1. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy - randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986;314:889-92.
2. Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med* 1990;112:293-9.
3. Larson EB, Ellsworth AJ. n-of-1 trials: increasing precision in therapeutics. *ACP Journal Club* 1993;119(suppl 1):A16-A17.
4. Campbell MJ. Commentary: n of 1 trials may be useful for informed decision making. *BMJ* 1994;309:1045-6.
5. Anónimo. Single-patient trials. *Lancet* 1986;1:1254-5.
6. Anónimo. Randomised controlled trials in single patients. *Drug Ther Bull* 1998;36:40.
7. Johannessen T. Controlled trials in single subjects. 1. Value in clinical medicine. *BMJ* 1991;303:173-4.
8. March L, Irwing L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-6.
9. Hawkey CJ. n of 1 trials in osteoarthritis. Study was conceptually and statistically biased. *BMJ* 1995;310:666-7.
10. Senn S, Bakshi R, Ezzet N. n of 1 trials in osteoarthritis. Caution in interpretation needed. *BMJ* 1995;310:667.
11. Jaeschke R, Adachi JD, Guyatt GH, Keller JL, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N of 1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1991;18:447-51.
12. Robin ED, Burke CM. Single-patient randomized clinical trial: opiates for intractable dyspnea. *Chest* 1986;90:888-92.
13. McLeod RS, Cohen Z, Taylor DW, Cullen JB. Single-patient randomized clinical trial: use in determining optimum treatment for patient with inflammation of Kock continent ileostomy reservoir. *Lancet* 1986;1:726-8.
14. Woolf GM, Townsend M, Guyatt GH. Treatment of cryptosporidiosis with spiramycin in AIDS. An "N of 1" trial. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:632-4.

15. Larson EB, Ellsworth AJ, Oas J. Randomized clinical trials in single patients during a 2-year period. *JAMA* 1993;270:2708-12.
16. Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Contr Clin Trial* 1990;11:88-100.
17. Lewis JA. Controlled trials in single subjects. 2. Limitations of use. *BMJ* 1991;303:175-6.

GLOSARIO

TÉRMINOS UTILIZADOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Abandono. (Inglés, *dropout*). Participante en un ensayo clínico (generalmente un paciente) que no puede ser sometido a seguimiento o supervisión, a menudo porque no se ha presentado a una cita previamente acordada.

Abierto, ensayo. Véase *Ensayo clínico abierto*.

Absorción. Proceso por el que un fármaco penetra en la circulación sanguínea desde su lugar de administración. Véanse también *Biodisponibilidad* y *Bioequivalencia*.

Aclaramiento. Medida de la velocidad de eliminación de un fármaco del organismo, expresada como proporción de su volumen de distribución teórico. Se expresa en unidades de capacidad por unidades de tiempo (generalmente en ml/min). Véanse también *Farmacocinética*, *Semivida de eliminación* y *Volumen aparente de distribución*.

Acontecimiento adverso. Véase *Efecto indeseado*.

Actividad intrínseca. En farmacología experimental, medida de la respuesta máxima a un agonista. Intensidad de la respuesta producida por la ocupación de un receptor por un agonista.

Adhesión. Véase *Observancia*.

ADN recombinante. Ácido desoxirribonucleico (ADN) procedente de diferentes fuentes y reaclado en un orden deliberado. También, ADN en el que se ha introducido nuevo material genético (procedente de otras especies), o redistribución de los genes en el cromosoma, en un orden diferente del de los dos progenitores. Puede ser espontáneo o inducido (por ingeniería genética). Esta técnica se usa, entre otras cosas, para producir hormonas proteicas (por ej., insulina, hormona del crecimiento), y para producir grandes cantidades de un determinado receptor, que puede luego ser insertado en un modelo conceptualmente simple, para investigar las propiedades de posibles fármacos. Véanse también *Bioteología genética* e *Ingeniería genética*.

AEM. Véase *Agencia Española del Medicamento*.

Afinidad. En farmacología experimental, tendencia de un fármaco a formar un complejo con un receptor o un punto de fijación. Véase también *Constante de afinidad*.

Agencia Española del Medicamento. Organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo. Tiene 31 funciones atribuidas por la legislación vigente (Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo); las más relevantes para la práctica médica son las siguientes: inscribir, mantener y actualizar el Registro de Especialidades Farmacéuticas de uso humano y veterinario; conceder, modificar, denegar, suspender o revocar la autorización de medicamentos y vacunas, equipos, reactivos, medicamentos homeopáticos y especialidades farmacéuticas de plantas medicinales; someter a limitaciones, reservas o requisitos de prescripción las autorizaciones de especialidades farmacéuticas; autorizar la elaboración y distribución de muestras gratuitas; determinar las especialidades farmacéuticas de uso humano que pueden ser objeto de publicidad dirigida al público; proceder a la renovación, actualización, revisión o adecuación de las autorizaciones y registros de medicamentos de uso humano; ordenar o promover la pervivencia o rehabilitación de una especialidad farmacéutica por causa de interés sanitario o de elevado interés terapéutico; colaborar y participar en la planificación, evaluación, supervisión y control de medicamentos que autorice la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos; evaluar, autorizar y calificar productos en fase de investigación clínica; evaluar, autorizar o limitar los ensayos clínicos y estudios y ensayos complementarios; planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el Sistema Español de Farmacovigilancia; desarrollar las funciones y responsabilidades estatales en materia de tráfico y uso lícitos e ilícitos de estupefacientes y sustancias psicotrópicas; autorizar y realizar los controles de las importaciones y exportaciones de medicamentos. Se puede encontrar información adicional en <http://www.agemed.es>. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *Ley del Medicamento* y *Sistema Español de Farmacovigilancia*.

Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (*European Medicines Evaluation Agency, EMEA*). Organismo constituido en 1995, radicado en Londres, dependiente de la Dirección General de Industria de la Unión Europea (UE) (no existe una DG —equivalente a los "ministerios" nacionales— de Sanidad) y de la Comisión Europea, responsable de la regulación de los medicamentos. Progresivamente, se está haciendo cargo de la responsabilidad del registro de medicamentos en el mercado único europeo. También es responsable de coordinar la recogida, por los estados miembros, de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, y de la inspección de las instalaciones de fabricación de medicamentos en la UE. Los estados miembros retienen las competencias de la regulación de los ensayos clínicos, la supervisión de los productos comercializados, la difusión de consejos y advertencias y la vigilancia de las actividades de promoción de las compañías farmacéuticas. Para el registro de medicamentos en la UE existen tres mecanismos: los llamados procedimiento centralizado y procedimiento descentralizado, y el registro nacional en cada país. Este último debía terminar en 1998, pero ha sido prorrogado indefinidamente. Se puede encontrar información adicional en <http://www.eudra.org>. Véanse también *Procedimiento centralizado*, *Procedimiento descentralizado* y *Registro*.

Agonista. Fármaco que potencia o activa el efecto de una sustancia natural del organismo o de otro fármaco. Véanse también *Agonista parcial* y *Antagonista*.

Agonista parcial. En farmacología experimental, fármaco capaz de producir un efecto inferior al efecto máximo alcanzable, cuando todos los receptores están ocupados por él. En esta situación el estímulo sobre el tejido u órgano es insuficiente para generar una respuesta máxima. En consecuencia, cuando moléculas de un agonista parcial y de un agonista pleno compiten por los mismos receptores, la respuesta será inferior a la ocasionada por un agonista pleno que ocupara la misma proporción de receptores.

Ajuste. Proceso por el que se modifica el resultado de un ensayo clínico (generalmente el estimador del efecto de un tratamiento), para que incluya la consideración de las diferencias en las características de los pacientes de cada uno de los grupos comparados.

Aleatorio. Regido por la casualidad; no determinado por otros factores. Véase también *Asignación aleatoria*.

Aleatorización. Véase *Asignación aleatoria*.

Alfa de Cronbach. Medida de la consistencia interna en una prueba psicológica. Véase también *Consistencia interna*.

Algoritmo. Proceso sistematizado de decisión, que consiste en una secuencia ordenada de pasos, en el que cada uno de éstos depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores.

Allocation concealed. Véase *Asignación oculta*.

Allocation not concealed. Véase *Asignación no oculta*.

Análisis. Proceso consistente en resumir y describir claramente los datos e interpretarlos para sacar conclusiones.

Análisis bayesiano. El análisis bayesiano integra la suma del conocimiento pasado (basado en la distribución anterior) y los nuevos datos (mediante la función de probabilidad) del teorema de Bayes, con el fin de alcanzar nuevos conocimientos sobre los fenómenos estudiados (resumidos por la distribución posterior). Véase también *Teorema de Bayes*.

Análisis coste-beneficio. Medición de los costes y beneficios de una intervención en términos comensurables, generalmente monetarios. Permite determinar en primer lugar si una intervención concreta ofrece un beneficio global neto de bienestar, y en segundo lugar cómo se compara la ganancia de bienestar obtenida con esta intervención, con la obtenida con intervenciones alternativas. Un mayor uso relativo de las intervenciones con mayor ganancia neta determina una mayor eficiencia. Al valorar todos los costes y beneficios en las mismas unidades, el análisis coste/beneficio compara diversas intervenciones con el criterio del beneficio neto. Por lo tanto, analiza simultáneamente cuestiones de

productividad y de distribución de recursos. Las objeciones a la valoración de efectos beneficiosos sobre la salud en términos monetarios, así como las dificultades prácticas que entraña, han limitado el uso del análisis coste-beneficio en salud, aunque recientemente nuevas variantes de este análisis, como la medición de la "disposición a pagar", han reavivado el interés por este método. Véanse también *Análisis coste-efectividad*, *Análisis coste-utilidad*, *Análisis de minimización de costes*, *Disposición a aceptar*, *Disposición a pagar*, *Eficiencia*, *Evaluación contingente*, *Farmacoeconomía*, *Función de coste* y *QALY*.

Análisis coste-efectividad. Modalidad de estudio económico en la que las consecuencias de diferentes intervenciones pueden ser diferentes, pero pueden ser medidas en unidades naturales idénticas. Mide los beneficios sanitarios en términos de unidades naturales, como años de vida salvados o mejoras del estado funcional. Dado que los costes no se expresan en las mismas unidades que los beneficios, su razón (*ratio*) constituye una herramienta que permite valorar la eficiencia (productiva) relativa. Una de sus principales debilidades es que no compara intervenciones con efectos naturales diferentes, y en consecuencia no se puede usar para tomar decisiones en la distribución de recursos. Véanse también *Análisis coste-beneficio*, *Análisis coste-utilidad*, *Análisis de minimización de costes*, *Eficiencia*, *Farmacoeconomía* y *QALY*.

Análisis coste-utilidad. Adaptación del análisis coste-beneficio que mide el efecto de una intervención a la vez sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos de la salud (morbilidad y mortalidad), mediante el uso de una variable como la cantidad de años ajustados de vida (QALY). También evalúa la eficiencia relativa con una razón (*ratio*) incremental, que en este caso se denomina razón coste-utilidad. Se considera que una intervención es más eficiente que otra cuando produce beneficios mayores (o iguales) a un coste menor. El uso de una sola unidad de medida para evaluar diversos tipos de intervenciones posibilita la comparación entre ellas, de modo que el análisis coste-utilidad permite estudiar tanto la eficiencia productiva como la distributiva. Una aplicación (más teórica que práctica) del análisis coste-utilidad consiste en clasificar las intervenciones y seleccionar las que presentan razones más bajas (las más eficientes) hasta que se agota el presupuesto disponible. Véanse también *Análisis coste-beneficio*, *Análisis coste-efectividad*, *Análisis de minimización de costes*, *Eficiencia*, *Farmacoeconomía* y *QALY*.

Análisis de la covarianza (ANCOVA). Método de análisis estadístico que es una extensión del análisis de la varianza, que permite ajustar los estimadores del efecto de un tratamiento según posibles covariables y factores.

Análisis de la varianza (ANOVA). Conjunto de técnicas estadísticas para conocer el modo en que el valor medio de una variable es afectado por diferentes tipos de clasificaciones de los datos. Con el análisis de la varianza se pueden ajustar las estimaciones del efecto de un tratamiento según otros factores como sexo, edad, gravedad, etc.

Análisis de minimización de costes. Tipo de análisis comparativo que tiene por objeto identificar la intervención menos cara entre las que producen beneficios iguales. Dado que los resultados son los mismos, lo que se compara son los ingredientes necesarios. Véanse también *Función de coste* y *Minimización de costes*.

Análisis de regresión. En un conjunto de datos sobre la variable dependiente y y sobre una o más variables independientes, x_1, x_2, \dots, x_p , consiste en determinar el modelo matemático más ajustado que describa y como una función de las x o para predecir y a partir de las x . Los tipos más corrientes son el modelo lineal y el modelo logístico. Véanse también *Modelo lineal*, *Modelo logístico*, *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Análisis de regresión múltiple. Análisis simultáneo de regresión de las relaciones entre varias variables dependientes y varias independientes. Véanse también *Regresión logística*, *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Análisis de sensibilidad. En economía de la salud, técnica por la que se repiten las comparaciones entre recursos necesarios (*inputs*) y resultados (*outputs*), pero con sucesivas modificaciones de las suposiciones en las que se basan los cálculos. De este modo, el análisis de sensibilidad pone a prueba la robustez de las conclusiones mediante variaciones de los ingredientes sobre los que existe incertidumbre.

Análisis de subgrupos. Análisis comparativo de los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos probados en subgrupos de pacientes que presentan alguna característica particular (por ej., diabéticos en un ensayo sobre hipertensión). No es un método óptimo de evaluación de resultados. Véanse *Análisis estratificado*, *Dragado de datos* y *Paradoja de Simpson*.

Análisis de supervivencia. Véase *Función de supervivencia*.

Análisis estratificado. Análisis de los resultados de un ensayo clínico o un estudio observacional, con el fin de examinar si hay diferencias de respuestas asociadas a alguna característica (por ej., edad o sexo). Véanse *Análisis de subgrupos* y *Estratificación*.

Análisis explicativo. Véanse *Análisis por protocolo* y *Análisis por intención de tratar*.

Análisis marginal. Proceso que examina el efecto de pequeñas modificaciones en el patrón actual de gastos en salud en cualquier contexto.

Análisis multivariado. Cualquier método analítico que permite el estudio simultáneo de dos o más variables dependientes. Véanse también *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Análisis por intención de tratar. En un ensayo clínico, análisis de los datos según el tratamiento asignado inicialmente por distribución aleatoria, en contraposición con el análisis explicativo, que se realiza según el tratamiento recibido. El análisis por intención de tratar tiende a medir la efectividad derivada de

ofrecer un tratamiento a un paciente, independientemente de si después este tratamiento es realmente tomado, tiene que ser interrumpido, etc. Véanse también *Efectividad*, *Eficacia*, *Ensayo clínico explicativo* y *Ensayo clínico pragmático*.

Análisis por protocolo. En un ensayo clínico, análisis de los datos según el tratamiento tomado, en contraposición al análisis por intención de tratar, que se realiza según el tratamiento asignado en el proceso de asignación aleatoria. El análisis por protocolo tiende a medir la eficacia de la intervención, para cuya evaluación conviene incluir sólo a los pacientes que han estado realmente expuestos a los tratamientos planificados. Véanse también *Análisis por intención de tratar*, *Efectividad*, *Eficacia*, *Ensayo clínico explicativo* y *Ensayo clínico pragmático*.

Análisis post hoc. Véase *Falacia post hoc, ergo propter hoc*.

Animales transgénicos. Criaturas a las que se han insertado genes de otras especies. Los que se usan para la producción de productos medicinales son generalmente animales de granja portadores de genes humanos programados de manera selectiva para segregar proteínas terapéuticas humanas por la leche. El tejido mamario de los animales de granja utilizados con esta finalidad (ganado ovino, bovino y porcino) es mucho más productivo que los cultivos de tejidos utilizados hasta la actualidad. Véanse también *Bioteología genética* e *Ingeniería genética*.

Anova. Véase *Análisis de la varianza*.

Antagonista. Fármaco que impide o revierte el efecto de una sustancia natural del organismo o de otro fármaco. Véase también *Agonista*.

Anticuerpo. Proteína producida por células del sistema inmunitario como respuesta a la exposición a una sustancia extraña (no “propia”), llamada antígeno. El anticuerpo tiene una estructura complementaria con una parte de la molécula del antígeno, y por esta estructura puede fijarse a él, con lo que hace que el sistema inmunitario lo reconozca y reaccione con él. Véanse también *Antígeno* y *Hapteno*.

Anticuerpo monoclonal. Cuando un animal es expuesto a una proteína extraña (antígeno), su sistema inmunitario pone en marcha una respuesta que se inicia con el reclutamiento de linfocitos para que fabriquen un anticuerpo contra este antígeno. Si se extrae una muestra de estas células productoras de anticuerpos del animal y se cultiva, el anticuerpo puede ser producido *in vitro*. Si el cultivo es suficientemente diluido y se toman muestras que se vuelven a cultivar, se puede generar una colonia de linfocitos productores de anticuerpos que han derivado de una misma célula; esto es un clon. El anticuerpo producido por un clon es homogéneo, es decir que todas sus moléculas (proteicas) son idénticas, y se llama anticuerpo monoclonal. En consecuencia, es altamente específico. Los anticuerpos monoclonales se usan en las técnicas de radioinmunoensayo y de histoquímica, y los anticuerpos monoclonales humanizados, preparados en animales, se usan en terapéutica. Véanse también *Anticuerpo*, *Antígeno*, *Clon* y *Clonar*.

Antígeno. Molécula que es capaz de estimular la producción de un anticuerpo, el cual tiene puntos específicos de fijación al antígeno. La mayoría de los fármacos por sí solos son incapaces de comportarse como antígenos, porque son de tamaño demasiado pequeño para ser reconocidos como "extraños" por el organismo. Para que un fármaco desencadene la formación de anticuerpos, debe antes unirse a una macromolécula (proteína, polisacárido o nucleótido) mediante un enlace de alta energía (covalente); en este caso se dice que el fármaco se comporta como un hapteno. Véanse también *Anticuerpo* y *Hapteno*.

ARR. *Absolute risk reduction.* Véase *Reducción absoluta del riesgo*.

Artefacto. Dato concreto o aspecto de los datos generales que no es confirmado por otro grupo de datos y que no refleja un efecto real.

ASCII. *American Standard Code for Information Exchange.* Catálogo estándar de caracteres alfanuméricos que es fácil de transferir de un ordenador a otro.

Asignación. En el contexto de un ensayo clínico, proceso de distribución de los sujetos participantes a cada una de las modalidades de tratamiento. Por definición, en un ensayo clínico la asignación es aleatoria (al azar). Véanse también *Características basales* y *Asignación aleatoria*.

Asignación aleatoria. En un estudio en el que se comparan dos o más modalidades de tratamiento, es conveniente que los grupos formados sean parecidos en todas las características pronósticas excepto en el tratamiento recibido, de modo que cualquier diferencia de curso clínico que se registre podrá ser atribuida a los diferentes tratamientos administrados (y sólo a ellos). La asignación aleatoria consiste en distribuir a cada participante a uno de los grupos de tratamiento por un método disciplinado de azar, de modo que cada sujeto tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo de tratamiento. Los pacientes de un grupo tienen, por término medio, la misma probabilidad de poseer una característica determinada que los de otro grupo; esto ocurre con todos los factores pronósticos, conocidos o no. Cuando el número de pacientes incluidos en un ensayo clínico es limitado, la asignación aleatoria puede determinar la formación de grupos algo diferentes; esto es tanto menos probable cuanto mayor sea el número de pacientes. Con el fin de valorar si ha habido suerte en la asignación aleatoria, al final del ensayo es preciso comparar la distribución de las características pronósticas conocidas en cada grupo. La mayoría de las publicaciones sobre ensayos clínicos contienen una tabla de comparación de estas características. Con el fin de evitar la distribución desigual de las características pronósticas en cada grupo, se puede realizar una asignación por bloques o bien se pueden corregir las diferencias conocidas con un análisis estratificado o con un análisis de regresión. La asignación aleatoria es la característica definitoria de los ensayos clínicos controlados, y diferencia a éstos de los estudios de cohortes. Véanse también *Asignación aleatoria*, *Asignación aleatoria por bloques*, *Asignación aleatoria por minimización* y *Características basales*.

Asignación aleatoria estratificada. Método por el que, antes de la asignación aleatoria, los pacientes son incluidos en subgrupos (estratos) de características pronósticas similares y después son asignados de manera aleatoria, por separado para cada estrato, a cada una de las modalidades de tratamiento. De este modo los grupos y subgrupos finales de tratamiento formados son comparables, por lo menos en cuanto a los factores que han sido considerados en la formación de bloques o estratos. Por ejemplo, el riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión arterial es mayor en pacientes diabéticos, pero también puede ocurrir que algún grupo de fármacos antihipertensivos dé lugar a más efectos indeseados entre los pacientes diabéticos; en un ensayo clínico sobre fármacos antihipertensivos, se puede proceder a una asignación aleatoria general, o bien a asignar a los pacientes diabéticos y no diabéticos por separado a cada modalidad de tratamiento; en ambos casos se podrán analizar por separado los resultados en pacientes diabéticos y no diabéticos; no obstante, los resultados tendrán mayor validez si la asignación ha sido realizada por separado, que si se hiciera simplemente un análisis de subgrupos. Véanse también *Análisis de subgrupos* y *Asignación aleatoria*.

Asignación aleatoria por bloques. Asignación aleatoria aplicada a grupos sucesivos de pacientes (por ej., grupos de cuatro, grupos de diez, etc.), con el fin de evitar desequilibrios entre grupos en caso de análisis intermedio o de interrupción del ensayo.

Asignación aleatoria por minimización. Método de asignación aleatoria que consiste en (a) identificar las variables relevantes que se desea distribuir equilibradamente a ambos grupos de tratamiento (por ej., en un ensayo clínico sobre tratamiento del infarto agudo de miocardio, edad, hábito de fumar, antecedente de cardiopatía isquémica y diabetes); (b) formar estratos según las variables de interés (en el ejemplo, pacientes de menos de 70 años o de 70 o más, fumadores o no fumadores, con antecedente de cardiopatía isquémica o sin él, y diabéticos o no diabéticos); (c) contar, para cada estrato, cuántos pacientes han sido asignados a cada una de las modalidades de tratamiento; (d) sumar los pacientes incluidos en cada uno de los estratos en una y otra modalidad de tratamiento, y (e) asignar el nuevo paciente a la modalidad de tratamiento en la que los sujetos de sus características estén menos representados. Véanse también *Asignación aleatoria* y *Asignación aleatoria por bloques*.

Asignación alterna. En un ensayo clínico con dos grupos, método de asignación de tratamientos en el que el primer paciente recibe un tratamiento A, el segundo el alternativo (B), el tercero el A, el cuarto el B, y así sucesivamente, de manera predecible. Este tipo de asignación no es óptimo (generalmente implica que el investigador conoce qué fármaco, A o B, le corresponde al próximo paciente) y por lo tanto puede dar lugar a grupos desiguales y es raramente compatible con el mantenimiento del carácter doble ciego de un ensayo). Véase también *Asignación no oculta*.

Asignación no oculta. Proceso de asignación descrito de tal modo, que hace pensar que no se tomaron medidas suficientes para ocultar la asignación de los

pacientes a los grupos de tratamiento a los investigadores responsables de evaluar a los pacientes para decidir su inclusión en un ensayo (por ej., no se aplicaron procedimientos de ocultación, sobres cerrados que no eran opacos, u otras descripciones que contienen elementos que no convencen de la ocultación). Véase también *Asignación oculta*.

Asignación oculta. Proceso de asignación descrito de tal modo, que hace pensar que se tomaron medidas adecuadas para ocultar las asignaciones de los pacientes a cada grupo a los responsables de la evaluación de los pacientes (por ej., asignación aleatoria centralizada, uso de sobres numerados, opacos y cerrados contenidos en una bolsa cerrada, uso de frascos y otros envases numerados o codificados u otras descripciones con elementos que convengan de la ocultación. Véase también *Asignación no oculta*.

Asociación. Dependencia estadística entre dos o más hechos, características u otras variables. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford-Hill* y el último apartado del Capítulo II.

ATC. Véase *Clasificación ATC*.

Auditoría. En un ensayo clínico, comparación de los datos originales (y otros registros relacionados) con el informe intermedio o final, con el objeto de determinar si aquéllos han sido correctamente transcritos y notificados, determinar si las pruebas y visitas se han realizado según lo previsto en el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo y saber si se aplicaron prácticas en el desarrollo del ensayo que pudieran invalidar los datos obtenidos.

Autonomía. Capacidad de una persona para decidir por ella misma. Véanse *Bioética*, *Consentimiento informado*, *Informe Belmont* y *Respeto por las personas*.

Autor fantasma. Persona que consta como autor de un artículo pero en realidad no lo ha escrito. Recientemente se ha puesto de manifiesto que algunos autores de artículos originales, artículos de revisión y editoriales de una prestigiosa revista médica eran en realidad autores fantasmas, y que estos artículos habían sido escritos por personal de una compañía farmacéutica o fabricante de productos sanitarios.

Bayes. El Reverendo Thomas Bayes (1701-1761), estadístico aficionado, propuso el teorema de Bayes en su ensayo *Essay towards solving a problem in the doctrine of chances*, que fue publicado tras su muerte, en 1763. Véanse también *Análisis bayesiano* y *Teorema de Bayes*.

Beneficencia. Principio de bioética según el cual se debe tratar a las personas protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica no hacer daño, maximizar el beneficio y minimizar el riesgo. Véanse también *Bioética*, *Declaración de Helsinki*, *Declaración de Tokio*, *Equipoise* e *Informe Belmont*.

Beneficio. Término no técnico que se refiere a un efecto beneficioso. Véase *Efecto beneficioso*.

Beneficio marginal. En economía (de la salud), valor del beneficio derivado de producir una unidad adicional.

Beta. Véanse *Probabilidad beta* y *Error de tipo II*.

Biodisponibilidad. En sentido estricto, en un momento dado, proporción de la dosis administrada de un fármaco que se encuentra en el organismo. En general, en farmacocinética, fracción de la dosis de fármaco administrada que llega a la circulación general, entendiendo por ésta toda la circulación arterial y la circulación venosa, a excepción del sistema porta. Para que un fármaco administrado por vía oral llegue a la circulación general, es necesario que se absorba y que no sea metabolizado en su primer paso por el hígado. Véanse también *Absorción*, *Biodisponibilidad específica*, *Biodisponibilidad farmacéutica* y *Metabolización de primer paso*.

Biodisponibilidad específica. Fracción de la dosis administrada de un fármaco que llega al lugar donde ejerce su acción. Por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson la biodisponibilidad específica de la levodopa aumenta cuando es administrada junto a un inhibidor de la dopadescarboxilasa que no atraviese la barrera hematoencefálica: se destruirá menos levodopa fuera del sistema nervioso (por acción de la dopadescarboxilasa, que estará inhibida) y una mayor cantidad o proporción de levodopa alcanzará el sistema nervioso, donde será convertida en dopamina por la dopadescarboxilasa cerebral; así, se reducen la incidencia y la intensidad de los efectos adversos de la levodopa en periferia y aumenta la disponibilidad (y la intensidad del efecto) de la levodopa en los ganglios basales.

Biodisponibilidad farmacéutica. Cantidad de fármaco en una formulación que se libera y queda disponible para su absorción. Véase también *Absorción*.

Bioequivalencia. Generalmente, grado en el que dos especialidades farmacéuticas con el mismo fármaco dan lugar a una misma biodisponibilidad y efecto farmacológico. En sentido estricto, dado que el término se refiere a medicamentos, grado en el que dos especialidades farmacéuticas dan lugar a un mismo efecto terapéutico; cuando se comparan dos especialidades con los mismos principios activos, la legislación admite que la bioequivalencia sea establecida por similitud farmacocinética (del perfil de la curva de concentraciones plasmáticas), y no exige la demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico controlado. Véase también *Absorción*.

Bioestadística. Aplicación de la teoría y los métodos de la estadística a las ciencias biológicas.

Bioética. Ética de la investigación clínica. Para que un ensayo clínico u otro estudio sea ético, es necesario (1) que haya razones para dudar de cuál es la estrategia con una relación beneficio/riesgo más favorable (*equipoise*), o que, en caso de que sólo se pruebe un tratamiento, haya razones para suponer que sus beneficios son superiores a sus riesgos; (2) que el diseño sea correcto y los investigadores cuali-

ficados, (3) que los participantes lo sean con conocimiento de causa y libre y voluntariamente. Los cuatro principios básicos de la bioética son el respeto por las personas, la beneficencia, la justicia (enunciadas en el Informe Belmont) y la no maleficencia, enunciada por D Gracia. Véanse también *Beneficencia, Equipoise, Informe Belmont, Justicia, No maleficencia y Respeto por las personas*.

Biofarmacia. Estudio de la influencia de la forma y la formulación química y física de un medicamento sobre los acontecimientos farmacodinámicos y farmacocinéticos consecutivos a su administración. Véase también *Forma farmacéutica*.

Bioingeniería genética. Véase *Ingeniería genética*.

Bioteología. Aplicación de los procesos biológicos a la fabricación o a otros procesos industriales (por ej., tratamiento de basuras). En sentido estricto incluye procesos como la fermentación (para obtener vino, queso o antibióticos). Véanse también *Bioteología genética* e *Ingeniería genética*.

Bioteología genética. Uso de tecnología de ADN recombinante con el fin de alterar células, sobre todo bacterias, para producir proteínas y modificadores de la respuesta biológica. Véanse también *ADN recombinante, Animales transgénicos, Bioteología, Gen, Ingeniería genética y Modificadores de la respuesta biológica*.

Biotransformación. Véase *Metabolización*.

Bloques (asignación aleatoria por). Véase *Asignación aleatoria por bloques*.

BMI. Body-mass index. Véase *Índice de masa corporal*.

Bonferroni, corrección de. Véase *Corrección de Bonferroni*.

BPC. Véase *Buenas prácticas clínicas*.

BPL. Véase *Buenas prácticas de laboratorio*.

Brazo. En un ensayo clínico paralelo, sinónimo de grupo. Véase *Ensayo clínico paralelo*.

Buenas prácticas clínicas (BPC). Conjunto de normas administrativas que deben respetar los promotores, investigadores y monitores de los ensayos clínicos, a fin de asegurar que se han respetado los derechos de los participantes y que los resultados obtenidos puedan considerarse válidos y fiables y sean aceptados por las agencias reguladoras de medicamentos. Véase también el Capítulo IV.

Buenas prácticas de laboratorio (BPL). Código relativo a la conducción y el registro de pruebas preclínicas de nuevos fármacos para someter a la consideración de las autoridades reguladoras. Directrices y regulaciones preparadas generalmente por organismos reguladores oficiales, cuya finalidad es asegurar que los estudios de laboratorio presentados para apoyar solicitudes son de calidad adecuada. Las BPL ponen énfasis especial en la organización de los registros de actividades, de modo que las afirmaciones de los informes destinados a las autoridades puedan ser comprobadas, si fuera necesario, por examen del registro

original de la actividad del laboratorio. En todos los casos el objeto es asegurar elevados estándares de calidad en el trabajo de laboratorio.

Cabeza de serie. Primero de una serie de fármacos de estructura química y perfil farmacológico similares. Véase también *Fármaco yo también*.

Cadena del medicamento. Secuencia de pasos interrelacionados que describe la vida de un medicamento —su paso por la comunidad— desde que es concebido y desarrollado hasta que es utilizado. Incluye el desarrollo experimental y clínico del medicamento, su registro, comercialización, promoción, distribución, prescripción, dispensación y uso.

Cadena terapéutica. Véase *Cadena del medicamento*.

Calidad de vida. En sentido general, lo que hace que valga la pena vivirla. En los últimos años ha aumentado mucho el interés por la calidad de vida, en contraposición con el incremento de la esperanza de vida. (En 1980 *Index Medicus* incluía 207 artículos con la palabra clave "calidad de vida" y en 1990 incluyó 846). Aristóteles ya escribió que "cuando se trata de decir en qué consiste la felicidad, las opiniones difieren... y a menudo la misma persona puede cambiar de opinión. Cuando enferma dice que es su salud y cuando no tiene un céntimo dice que es el dinero". De ahí que se hayan propuesto múltiples métodos de valoración y cuantificación de la calidad de vida. Véase también *QALY*.

Capital humano. En economía de la salud, método de valoración en el que se considera que el valor de una persona es el de su capacidad de producir ganancias en lo que le queda de vida.

Características basales. Conjunto de datos iniciales sobre un paciente o grupo de pacientes, recogidos durante la fase previa a la asignación por grupos y antes de la intervención, con objeto de verificar la comparabilidad de los diferentes grupos de un estudio controlado.

Carcinogénesis. Producción de cáncer. Véanse también *Carcinógeno* y *Mutagénesis*.

Carcinógeno. Sustancia que da lugar a un incremento significativo del riesgo de cáncer cuando es administrada a cualquier dosis, por cualquier vía de administración, durante cualquier tiempo a cualquier especie animal. La definición es tan amplia, que se ha dicho que si no se consigue producir cáncer con una sustancia determinada en alguna especie de animal de experimentación, es porque no se ha insistido suficientemente. Véanse también *Genotoxicidad* y *Mutagénesis*.

Case-fatality rate. Véase *Tasa de letalidad*.

Case report form (CRF). Véase *Cuaderno de recogida de datos*.

Casos y controles, estudio. Véase *Estudio de casos y controles*.

Categorica, categórico. Véase *Datos categóricos*.

Causalidad. Relación entre las causas y los efectos por ellas producidos. Véanse también *Asociación, Coherencia, Consistencia, Criterios de Bradford Hill, Especificidad, Experimentación, Fuerza de una asociación, Plausibilidad biológica, Postulados de Koch, Relación dosis-respuesta, Secuencia temporal* y el último apartado del Capítulo II.

CEIC. Véase *Comité Ético de Investigación Clínica*.

Centilo. Véase *Percentilo*.

Chi cuadrado (χ^2). Véase *Ji cuadrado*.

Ciego simple. Véase *Ensayo clínico a ciego simple*.

Cinética de eliminación de primer orden. Véase *Cinética de primer orden*.

Cinética de Michaelis-Menten. La ecuación de Michaelis-Menten que rige la cinética enzimática indica que $v = V_{max} \times [S] / (K_m + [S])$, donde v es la velocidad a la que transcurre la reacción, V_{max} es la velocidad máxima del sistema, $[S]$ es la concentración de sustrato y K_m es la llamada constante de Michaelis-Menten, diferente para cada par enzima-sustrato y que equivale a la concentración de sustrato con la que la velocidad de la reacción es de la mitad de la velocidad máxima del sistema. Con valores muy bajos de $[S]$, se puede despreciar el valor $[S]$ del denominador, de manera que $v \approx V_{max} \times [S] / K_m = k \times [S]$, en donde $k = V_{max} / K_m$. Por el contrario, con valores muy altos de $[S]$, se puede despreciar el valor K_m del denominador, de modo que $v = V_{max} \times [S] / [S]$, es decir, $v = V_{max}$, lo que refleja que con concentraciones altas del sustrato, el sistema funciona a una velocidad constante, que es equivalente a la velocidad máxima. En farmacocinética, la cinética de Michaelis-Menten describe procesos en los que la eliminación del fármaco sigue una cinética de orden cero a concentraciones altas ($v \approx V_{max}$, con caída rectilínea, a velocidad constante, de las concentraciones plasmáticas), y una cinética de primer orden a concentraciones bajas ($v \approx k \times [S]$, con caída exponencial de las concentraciones). Para los fármacos eliminados por procesos cinéticos de Michaelis-Menten (como por ej., ácido salicílico o fenitoína), no se puede definir una semivida de eliminación, pues el valor de ésta dependería de las concentraciones plasmáticas. Véanse también *Cinética de orden cero, Cinética de primer orden* y *Semivida de eliminación*.

Cinética de orden 0. Proceso cuya velocidad es constante e independiente de la concentración. En farmacocinética, cinética de eliminación o de transferencia de fármacos que opera a velocidad constante. Esta cinética describe por ejemplo la eliminación del alcohol por metabolización, a las concentraciones habituales. Véanse también *Cinética de Michaelis-Menten* y *Cinética de primer orden*.

Cinética de orden 1. Véase *Cinética de primer orden*.

Cinética de primer orden. Cualquier proceso en el que la variable dependiente y guarda relación proporcional con la primera potencia de la variable dependiente x . En farmacocinética, proceso cuya velocidad es proporcional a la concentración de fármaco. Así por ejemplo, la velocidad de la caída de las con-

concentraciones plasmáticas de un fármaco eliminado por un proceso de primer orden es proporcional a su concentración. Si la velocidad de la caída de las concentraciones plasmáticas se expresa como $-dC/dt$ (es decir, la derivada de la concentración plasmática dividida por la derivada de tiempo, con signo negativo porque las concentraciones plasmáticas disminuyen), en un proceso de primer orden $-dC/dt = k_{el} \times C_t$, donde k_{el} es la constante de eliminación, y C_t es la concentración plasmática en el tiempo t después de la administración del fármaco. Véanse también *Cinética de eliminación de orden cero*, *Cinética de Michaelis-Menten* y *Semivida de eliminación*.

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). Organización con sede en Ginebra que agrupa las principales sociedades científicas médicas de ámbito global. Véase también *Impreso CIOMS*.

Citocinas. Polipéptidos mediadores de la inflamación. Se clasifican en seis grupos: interferones, interleucinas, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento humanos, quimiocinas y varios. Las citocinas actúan reclutando y activando células específicas del sistema inmunitario. Véanse también *Efectores inmunitarios* y *Modificadores de la respuesta biológica*.

Citocromo P450. Conjunto de cerca de 100 isoenzimas de estructura derivada del núcleo hem, conocido con este nombre porque tras ser “envenenado” con monóxido de carbono absorbe la luz a una longitud de onda de 450 nm. Estos isoenzimas constituyen sistemas oxidativos de función mixta. El citocromo P450 se denomina CYP. Los diversos isoenzimas que lo constituyen se clasifican en familias, subfamilias y enzimas. Las familias son los citocromos que tienen más de un 40% de coincidencia en su secuencia de aminoácidos, y se designan con un número en un primer nivel de clasificación (por ej., CYP1, CYP2, CYP3, etc.). Las subfamilias son los conjuntos de citocromos que tienen por lo menos un 55% de coincidencia en su secuencia de aminoácidos, y son designados en un segundo nivel con una letra (por ej., CYP2C, CYP2D y CYP3A). En un tercer nivel de su clasificación, cada enzima es designado con un número (por ej., CYP2D6). Los citocromos P450 se encuentran a concentraciones particularmente elevadas en hígado, y también en otros órganos, sobre todo pulmón, mucosa gastrointestinal, riñón, piel e incluso cerebro; en estos otros órganos pueden tener también actividad metabolizadora de fármacos. Véanse también *Metabolización* y *Metabolización de primer paso*.

Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos: A: Aparato digestivo y metabolismo; B: Sangre y órganos hematopoyéticos; C: Sistema cardiovascular; D: Dermatología; G: Sistema genitourinario y hormonas sexuales; H: Preparados hormonales de acción sistémica, excepto hormonas sexuales; J: Antiinfecciosos generales para uso sistémico; L: Antineoplásicos e inmunomoduladores; M: Sistema musculoesque-

lético; N: Sistema nervioso; P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes; R: Aparato respiratorio; S: Órganos de los sentidos, y V: Varios. Cada uno de estos grupos (primer nivel) está subdividido hasta cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco. Así por ejemplo, la cimetidina se clasificaría en el primer nivel en el grupo A (Aparato digestivo y metabolismo); en el segundo nivel sería incluida en el subgrupo A02 (Antiácidos y otros fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica y la flatulencia); en el tercero en el A02B (fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica); en el cuarto en el A02B A (Antihistamínicos H₂), y en el quinto como A02B A1 (cimetidina). La OMS recomienda el uso de esta clasificación, que es gestionada por el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología en Estadísticas sobre Medicamentos (se puede encontrar información detallada en <http://www.whocc.nmd.no>). Véase también *Clasificación EPhMRA*.

Clasificación ATC. Véase *Clasificación Anatómica Terapéutica y Química*.

Clasificación EPhMRA. Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. Los fármacos y medicamentos son clasificados en grupos en tres niveles diferentes. Aunque coincide básicamente en el primer nivel con la Clasificación ATC, existen diferencias entre ambos sistemas de clasificación, y en consecuencia los datos preparados con uno de ellos no pueden ser directamente comparados con datos preparados con el otro. Desafortunadamente, en ocasiones se usa la abreviatura ATC para designar la Clasificación de la EPhMRA, y esto puede ser causa de confusión. La Clasificación EPhMRA es utilizada por IMS (*Intercontinental Medical Statistics*) en la preparación de estadísticas de mercado para la industria farmacéutica. Véanse también *Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química, EPhMRA* e *IMS*.

Clever Hans. Caballo famoso a principios del siglo XX en Estados Unidos. Véase el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III.

Clinical investigational brochure. Véase *Manual del investigador*.

Clinical Research Organization (CRO). Véase *Organización de investigación clínica*.

Clon. Célula o células derivadas de una célula única por reproducción asexual, de modo que todas ellas tienen idéntica constitución genética. Véanse *Anticuerpo monoclonal* y *Clonar*.

Clonar. Producir clones. Véase *Clon*.

Codón. Secuencia de tres bases (tripleto) de una cadena de ADN que codifica un aminoácido.

Coefficiente de correlación. Medida de asociación que indica el grado en el que dos variables continuas x e y poseen una relación lineal ($y = a \pm bx$). Se designa

con la letra r , y su valor puede situarse entre -1 y $+1$. Los valores -1 y $+1$ indican que existe una relación lineal perfecta, negativa o positiva respectivamente, entre ambas variables, y en una representación en ejes de coordenadas los datos se distribuyen en forma de recta, con pendiente negativa o positiva, respectivamente. Cuando $r = 0$, los datos se disponen en forma de círculo y no existe ningún grado de correlación. Véase también *Correlación*.

Coefficiente de variación. Desviación estándar expresada como porcentaje de la media, es decir $(DE/\bar{x}) \times 100$.

Coherencia. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, se dice que hay coherencia cuando las asociaciones no entran en conflicto con los hechos conocidos sobre la historia natural y la biología de la enfermedad. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Cohorte. En la milicia romana una centuria estaba formada por 60 soldados. Dos centurias formaban un manípulo. Los manípulos podían ser de *hastati* (soldados jóvenes y menos experimentados, lanceros o con espada con armamento semiligero), de príncipes (soldados con varios años de servicio y varias campañas) o bien de *triarii* (veteranos). En campamentos y durante la marcha formaban cohortes, compuestas de un manípulo de *hastati*, un manípulo de príncipes y una centuria de *triarii*, es decir un total de 300 soldados. La epidemiología adoptó este término para referir la idea de avance simultáneo, en el tiempo, de un grupo de individuos definidos por poseer una característica o grupo de características comunes. La característica común suele ser la exposición a un factor (ambiental, farmacológico, laboral, etc.).

Cohortes, estudio. Véase *Estudio de cohortes*.

Colaboración Cochrane. Organización internacional sin ánimo de lucro, cuyo objetivo es ayudar a tomar decisiones bien informadas sobre cuidados de salud, mediante la preparación, mantenimiento y promoción del acceso a revisiones sistemáticas (metaanálisis) sobre los efectos de las intervenciones sobre la salud. Su trabajo se basa en la colaboración interna y externa, la toma transparente de decisiones, el trabajo en equipo, la multidisciplinariedad, la evitación de las duplicaciones, la minimización de sesgos basada en el rigor científico, la evitación de los conflictos de intereses, una constante puesta al día, la relevancia de las variables examinadas, la amplia disseminación de los resultados y la garantía de la calidad. Se puede encontrar información adicional en <http://www.cochrane.co.uk>. Véase también *Metaanálisis*.

Combinación a dosis fijas. Producto farmacéutico que contiene más de un principio activo.

Comité de Ensayos Clínicos. En España, antigua denominación de los comités que en cada centro evaluaban los protocolos de ensayos clínicos, los cuales eran posteriormente enviados a la Dirección General de Farmacia y Productos

Sanitarios para su ulterior evaluación y eventual aprobación. Véase *Comité Ético de Investigación Clínica*.

Comité Ético de Investigación Clínica. Según los artículos 39 a 42 del Real Decreto 561/1993, es el Comité encargado de evaluar la idoneidad de los protocolos de ensayos clínicos y del equipo investigador propuesto, así como más específicamente de la información escrita que se dará a los posibles sujetos de la investigación. También debe comprobar la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerán a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización prevista. Además, debe realizar el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final. Debe estar formado como mínimo por siete miembros, de los que al menos dos deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno debe ser farmacólogo clínico, otro farmacéutico de hospital y otro miembro del personal de enfermería. Su ámbito de actuación es determinado por la Comunidad Autónoma correspondiente. Es acreditado por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo. Véanse también *Bioética, Protocolo, Regulación legal y Seguro*.

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Organismo que agrupa a los directores de las principales publicaciones periódicas médicas del mundo. Ha establecido requisitos uniformes que deben cumplir los artículos presentados para publicación en estas revistas, y directrices relativas a publicaciones duplicadas, publicaciones redundantes, publicidad comercial en revistas médicas, conflictos de intereses (más de los autores que de los directores o la casa editora), relaciones con los medios de comunicación (sobre todo relativas a la publicación de algunos resultados antes de la distribución de la revista) y publicaciones electrónicas. Véanse también *Conflicto de intereses y Publicación duplicada*.

Comparabilidad. Véase *Características basales*.

Compliance. Véase *Observancia*.

Conferencia Internacional de Armonización. La Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano es un organismo que fue fundado en 1989 por asociaciones de la industria farmacéutica y autoridades reguladoras de Estados Unidos, la Unión Europea, Japón y Canadá. Organiza conferencias y grupos técnicos de trabajo para preparar documentos de consenso técnico que den lugar a directrices de investigación y desarrollo de fármacos para el registro de nuevos medicamentos. Su secretaría es la Federación Internacional de Asociaciones de la Industria Farmacéutica, y la OMS fue invitada a asistir simplemente como observadora cuando sus actividades ya habían comenzado. La intención es que las directrices aprobadas sean aceptadas por las autoridades reguladoras como método común, para que la industria las use para preparar solicitudes de registro dirigidas a las autoridades reguladoras de cada país. Sus objetivos declarados son reducir la necesidad de pruebas preclínicas y clínicas

duplicadas, maximizar un empleo eficiente de los recursos humanos, animales y materiales, mantener niveles científicos elevados para salvaguardar la salud pública y promover la colaboración y la comunicación mundial sobre cuestiones científicas. La ICH ha sido criticada por no intercambiar experiencias con prescriptores y consumidores, por dedicar más esfuerzos a la aprobación de nuevos productos que a la revisión de la efectividad, seguridad y buen uso de los ya comercializados, y por interesarse básicamente por la introducción lo más rápida posible de nuevos medicamentos en el mercado, sin prestar la debida atención a la farmacovigilancia, la revisión de los medicamentos ya comercializados, la auditoría del uso y la información sobre medicamentos, así como por su falta de transparencia. La ICH no ha abordado cuestiones de interés global evidente, tales como los certificados de garantía de calidad para el comercio internacional, directrices armonizadas sobre información para prescriptores y consumidores, uso internacional de las denominaciones comunes de fármacos, transparencia sobre precios, implantación de normas internacionales de control de la publicidad, mayor transparencia en farmacovigilancia y mecanismos armonizados para acceder a la información usada en la decisión de registrar un medicamento. Véase también *Conferencia Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos*.

Conferencia Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos. Constitucionalmente la OMS está obligada a "desarrollar, establecer y promover normas internacionales sobre alimentos, productos biológicos, productos farmacéuticos y similares". Actualmente 160 países se han comprometido a diseminar los consejos técnicos recibidos de la OMS sobre la seguridad y eficacia de los fármacos y a informarla de sus decisiones regulatoras. La Conferencia Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos (*International Conference of Drug Regulatory Authorities, ICDRA*), que reúne cada dos años a representantes de estos países, tiene por objeto promover la colaboración entre autoridades regulatoras nacionales, forjar consensos sobre asuntos de interés mutuo, facilitar el intercambio rápido y adecuado de información y discutir cuestiones de interés internacional, como por ejemplo el comercio de medicamentos falsificados y de mala calidad, la promoción del respeto internacional por las buenas prácticas de manufactura, el establecimiento de métodos eficientes para el registro de medicamentos y otros aspectos del control en cada país, la promoción de las buenas prácticas clínicas y las buenas prácticas de laboratorio con especial interés en su adaptación a las necesidades y posibilidades de cada país, y el establecimiento de criterios éticos comunes sobre la promoción de productos farmacéuticos. Véanse también *Buenas prácticas clínicas*, *Buenas prácticas de laboratorio* y *Conferencia Internacional de Armonización*.

Confianza, intervalo. Véase *Intervalo de confianza*.

Confidencialidad. En relación con los sujetos participantes en un ensayo clínico, preservación de su intimidad, incluidos su identidad y la información médica que a ellos se refiere. Si los procedimientos de verificación de datos exigen la

inspección de estos detalles, ésta sólo puede ser realizada por una persona convenientemente autorizada. Los detalles personales que pueden identificar a las personas deben ser siempre mantenidos de manera que se preserve su confidencialidad. Antes de su inclusión en el ensayo, se debe obtener el consentimiento del sujeto participante para el empleo de la historia clínica y otros registros con el fin de verificar datos y se debe asegurar que se mantendrá confidencialidad sobre su origen. Estas normas de respeto a las personas chocan con el hecho no raro de que en ascensores, pasillos, bares u otros sitios públicos de un hospital se haga a menudo referencia a la identidad de pacientes ingresados.

Conflicto de intereses. Situación en la que un individuo u organización pueden tener dificultades para hacer afirmaciones no sesgadas. Un ejemplo sería la revisión de un protocolo de investigación por quien lo ha presentado o por un comité del que forme parte un investigador interesado en este proyecto. Los conflictos de intereses tienen límites difusos y son en parte inevitables. Sin embargo, es conveniente evitarlos en los casos más evidentes. Se ha observado que los autores de trabajos favorables a la seguridad de un determinado grupo de fármacos tenían claramente más relaciones financieras con los fabricantes de estos fármacos que los autores de los trabajos que no apoyaban su seguridad. También se ha observado que los resultados favorables a un nuevo tratamiento, comparado con uno «tradicional», eran más probables si el estudio había sido financiado por el fabricante del nuevo medicamento. También se ha comprobado que los artículos de simposia financiados por una compañía farmacéutica tienen mayor probabilidad de presentar resultados favorables al patrocinador que los no financiados. Un ejemplo análogo es que sólo un 5% de los estudios farmacoeconómicos sobre quimioterápicos antineoplásicos financiados por la industria llegan a conclusiones desfavorables sobre estos productos, porcentaje que se compara con un 38% entre los estudios no financiados por fabricantes.

Confusión, factor. Véase *Factor de confusión*.

Consentimiento informado. Procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía. Debe reunir por lo menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión. La voluntariedad implica que los sujetos puedan decidir libremente si quieren participar en un estudio, sin que haya persuasión (es decir, cuando se induce a “aceptar libremente” actitudes, valores, intenciones o acciones), manipulación (es decir, influencia intencionada y efectiva para alterar las opciones reales o su percepción de elección) ni coerción (es decir, cuando se exageran ciertos elementos informativos con el fin de obtener el consentimiento). El carácter voluntario del consentimiento puede resultar vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de la investigación y cuando no se da un tiempo “suficiente” para que el sujeto pueda reflexionar, consultar y decidir. La información debe ser comprensible y debe incluir el objetivo del estudio y su procedimiento, los beneficios y riesgos potenciales, las posibles incomodidades derivadas de la participación y la posibilidad de retirarse del estudio en

cualquier momento sin que ello dé lugar a perjuicio. En este contexto es básica la comprensión de la información, que no sólo depende de ésta, sino también de la competencia de quien la recibe, es decir de su capacidad para comprender. Véanse también *Respeto por las personas*, el apartado *Aspectos éticos* en el Capítulo III y el artículo 12 del Real Decreto 561/1993.

Consentimiento por sustitución. Consentimiento que se obtiene de los representantes del sujeto de la investigación cuando éste no es plenamente autónomo (niños, personas inconscientes, ciertos enfermos psiquiátricos, etc.).

Consistencia. Correspondencia y homogeneidad entre los resultados obtenidos en diferentes muestras o estratos de una población o en diferentes poblaciones en estudios diferentes. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Consistencia interna. Grado en que los diferentes apartados o secciones de un cuestionario o de una hoja de recogida de datos miden lo mismo. Para valorar la consistencia interna se mide la intercorrelación entre los resultados de diferentes pruebas o preguntas que supuestamente reflejan el mismo concepto. Véanse también *Alfa de Cronbach* y *Estadístico kappa*.

CONSORT (*Consolidation of the Standards of Reporting Trials*). Conjunto de orientaciones, adoptadas por numerosas revistas médicas, sobre la manera de describir y publicar los resultados de ensayos clínicos. Consisten en una lista de comprobación (reproducida en la pág. 50) y un diagrama de flujos de pacientes, en cuyo comienzo se indica el número de pacientes elegibles y en cuyo final se informa de los números de pacientes que terminaron el ensayo en cada grupo, con especificación del número y las razones por las que algunos no fueron aleatorizados, no recibieron el tratamiento asignado, se retiraron (con mención de las razones de la retirada), se perdieron para el seguimiento, etc. Véase también *QUORUM*.

Constante de afinidad. En farmacología experimental, cantidad numérica que describe las proporciones relativas de un fármaco, su receptor y el complejo fármaco-receptor en estado de equilibrio. Cuanto más alto es su valor, mayor es la afinidad del fármaco por el receptor. Véase también *Afinidad*.

Contingencia, tabla de. Clasificación tabular cruzada de las frecuencias observadas (en números) de individuos incluidos en diferentes categorías. Véase también *Tabla de 2 × 2*.

Contraindicación. Situación en la que en principio la administración de un determinado fármaco tiene mayor probabilidad de producir un efecto perjudicial que de producir un efecto beneficioso, o en la que la administración del fármaco tiene posibles efectos indeseados inciertos, y en consecuencia aquel no debe ser administrado.

Control. Término que tiene por lo menos cuatro significados en investigación clínica. 1) En un ensayo clínico es el grupo que no ha recibido la intervención de

interés y que sirve como patrón de comparación para valorar los efectos de un tratamiento. 2) En un estudio de cohortes es el grupo no expuesto al factor de interés objeto del estudio. 3) En un estudio de casos y controles es el grupo de pacientes que no tienen la enfermedad de interés objeto del estudio. 4) En cualquier estudio epidemiológico analítico, es el proceso consistente en tratar las variables extrañas y evitar sus posibles efectos sobre los resultados.

Control activo. En un ensayo clínico, grupo de referencia que recibe un tratamiento activo. Véase también *Grupo de referencia*.

Control concurrente. En ensayos clínicos, control seleccionado al mismo tiempo que el grupo de intervención.

Control histórico. Los resultados de un tratamiento administrado en la actualidad pueden ser comparados con la experiencia acumulada con pacientes similares en el pasado. Estos pacientes se denominan controles históricos. Aunque el uso de controles históricos puede ser suficiente para demostrar la eficacia de un tratamiento que produzca beneficios adicionales muy obvios (por ejemplo, insulina en el tratamiento del coma diabético con cetoacidosis), en general sólo puede usarse como método generador de hipótesis, porque con el tiempo no sólo cambia el tratamiento objeto de interés, sino también muchos otros determinantes pronósticos (diagnóstico e intervención médica más precoces, cuidados de enfermería, enfermedades asociadas, etc.).

Copago. Pago de una cantidad o porcentaje fijo por el paciente al proveedor de servicios en el momento de la prestación de un servicio.

Corrección de Bonferroni. Ajuste que se aplica cuando se interpretan múltiples pruebas de significación que examinan una cuestión similar. Cuando dos variables han sido evaluadas por separado, en lugar de considerar que el nivel de p debe ser por ejemplo de 0,05, el valor de p calculado debe compararse con un nivel de 0,025. En general, si se han calculado k valores de p , no se puede declarar que existe significación estadística a no ser que uno o más de estos valores de p sea inferior a $0,05/k$.

Corrección de Yates. Ajuste en el cálculo del estadígrafo χ^2 en tablas de 2×2 , que se aplica a menudo con muestras pequeñas. Véanse también *Prueba de significación estadística* y *Ji cuadrado*.

Correlación. Grado en que dos variables se asocian entre ellas. Véase también *Coefficiente de correlación*.

COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Types*). Diccionario de terminología de efectos indeseados de fármacos. Véanse también *MedDRA* y *WHO-ART*.

Coste. En economía de la salud, valor de las oportunidades perdidas por usar recursos en un servicio (también conocido como coste oportunidad). Generalmente es cuantificado considerando el beneficio que se obtendría invirtiendo

los mismos recursos en la mejor alternativa posible. El concepto de coste oportunidad, que es central en economía, deriva de la noción según la cual los recursos son escasos. Véanse también *Análisis coste-beneficio*, *Análisis coste-efectividad*, y *Análisis coste-utilidad*.

Coste-beneficio. Véase *Análisis coste-beneficio*.

Coste-efectividad. Véase *Análisis coste-efectividad*.

Coste-utilidad. Véase *Análisis coste-utilidad*.

Covariable. Variable que no es de interés principal, pero que puede afectar la respuesta al tratamiento. Ejemplos frecuentes son edad, sexo u otras características basales de los participantes en un ensayo clínico u otro tipo de estudio comparativo.

Covarianza. Véase *Análisis de la covarianza*.

CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Comité de Productos Farmacéuticos de Marca, organismo de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) que aconseja a la autoridad reguladora europea, que es la Comisión. Sus miembros son expertos en evaluación de medicamentos procedentes de los organismos reguladores nacionales de cada estado miembro. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *Procedimiento centralizado* y *Procedimiento descentralizado*.

CRF (Case report form). Véase *Cuaderno de recogida de datos*.

Criterios de Bradford Hill. El hallazgo de una asociación estadística no implica necesariamente que ésta sea de causa a efecto. En 1945 Sir Austin Bradford Hill, padre de la estadística médica moderna, propuso ocho criterios para decidir hasta qué punto las asociaciones pueden ser de causalidad: *fuerza de la asociación* (indicada por el valor de la razón de ventajas o del riesgo relativo), *consistencia*, *especificidad*, *secuencia temporal*, *relación dosis-respuesta* (gradiente biológico), *plausibilidad biológica*, *coherencia*, *experimentación* y *razonamiento por analogía*. Véanse las correspondientes entradas y *Causalidad*, *Razón de ventajas* y *Riesgo relativo*. Véase también el último apartado del Capítulo II.

CRO. Véase *Organización de investigación clínica*.

Cross-sectional study. Véase *Estudio transversal*.

Cruzado, ensayo. Véase *Ensayo clínico cruzado*.

Cuaderno de recogida de datos. Matriz (en forma impresa o electrónica) en la que se consignan de manera sistemática y estructurada las variables recogidas a lo largo de un estudio. Las variables pueden recogerse por entrevista del paciente, de la historia clínica, de otras fuentes o de varias de estas fuentes. Habitualmente en un ensayo clínico el cuestionario de recogida de datos tiene forma de cuadernillo, a menudo con varias copias de cada hoja en papel autocalcable.

El uso de hojas de recogida de datos estructuradas mejora la calidad de la información, disminuye el número de variables desconocidas, y en los estudios sujetos a sesgo de información disminuye las posibilidades de que éste ocurra. Véase también *Cuestionario estructurado*.

Cuadrado latino. Diseño estadístico en el cual, con el fin de eliminar el error experimental debido al orden de administración de diferentes tratamientos a un mismo grupo de personas, la asignación se realiza de modo que cada paciente o subgrupo de pacientes reciba los tratamientos en un orden diferente. Para cuatro tratamientos el diseño determinaría los órdenes de tratamientos siguientes: (1) A B C D; (2) B A D C ; (3) C D A B; y (4) D C B A, en donde A, B, C y D son cuatro tratamientos diferentes y cada secuencia representa el orden de administración para cada paciente o grupo de pacientes.

Cuartilo. Véase *Percentilo*.

Cuestionario de recogida de datos. Véase *Cuaderno de recogida de datos*.

Cuestionario estructurado. Protocolo sistematizado de entrevista de los sujetos incluidos en un estudio. Es especialmente necesario en los estudios de casos y controles, con el fin de limitar o evitar el sesgo de entrevistador y el sesgo por sensibilización de memoria. Véanse también *Cuestionario de recogida de datos*, *Estudios de casos y controles*, *Sesgo*, *Sesgo de entrevistador*, *Sesgo de información* y *Sesgo de memoria*.

Cumplimiento. Véase *Observancia*.

Curiosis. Grado de estrechez de una distribución unimodal. Las distribuciones con picos más altos que la distribución normal se denominan leptocúrticas, y las que son más planas se denominan platicúrticas; a veces se dice que la distribución normal es mesocúrtica.

Curva dosis-respuesta. Véase *Relación dosis-respuesta*.

CYP. Véase *Citocromo P450*.

DALY. *Disability-adjusted life year*, año de vida ajustado por incapacidad. Un DALY es el valor actual de los futuros años de vida libres de incapacidad, que se pierden o se ganan a causa de muerte prematura o de incapacidad en un año determinado. Véanse también *QALY* y *Relación beneficio/riesgo*.

Data dredging. Véase *Dragado de datos*.

Datos basales. Véase *Características basales*.

Datos binarios. Datos que sólo pueden tomar dos valores, como por ej., Sí/No, Mujer/Hombre, Muerto/Vivo. Son datos de tipo categórico. Véase también *Datos categóricos*.

Datos categóricos. Datos que no derivan de mediciones, sino que se organizan bajo epígrafes, como por ejemplo por países, por centros hospitalarios, etc. Véase también *Variable categórica*.

Datos continuos. Datos que no se limitan a un valor determinado (como ocurre con los categóricos), sino que pueden tomar un número infinito de valores (por ej., algunas variables que dan lugar a datos continuos son edad, altura o presión arterial). Véanse también *Datos categóricos* y *Variable continua*.

DCI. Denominación común internacional (de los fármacos). Véase *Nombre genérico*.

DDD. Véase *Dosis diaria definida*.

Declaración de Edimburgo. Quinta revisión de la Declaración de Helsinki, efectuada en 2000. Insiste en términos más claros sobre las obligaciones que el médico tiene en relación con los sujetos de la investigación. Se dice que todos los participantes deben otorgar su consentimiento informado, preferiblemente por escrito, y que las personas que no puedan darlo, sólo deben ser incluidas en investigaciones en circunstancias excepcionales. También se dice que la investigación sólo está justificada si se espera que las poblaciones objeto de estudio se beneficiarán de aquella; en particular, y como reflejo de la preocupación por la protección de los sujetos de investigaciones en países en desarrollo, se especifica que tras la finalización de un estudio, todos los participantes deberán tener acceso al mejor tratamiento identificado por el propio estudio. Asimismo, se dice que los nuevos tratamientos deben ser evaluados por comparación con el mejor método conocido, cuando exista, y no con placebo. También se dice que los médicos que participen en un estudio tienen la obligación de declarar todos los conflictos de intereses financieros o de otro tipo. El texto completo se encuentra en el web de la Asociación Médica Mundial (www.wma.net). Véase también *Declaración de Helsinki*.

Declaración de Helsinki. Norma ética de la Asociación Médica Mundial, elaborada en 1964, para orientación de los investigadores clínicos. Consta de 12 principios fundamentales, seis normas sobre investigación clínica y cuatro sobre investigación biomédica no clínica. Según sus principios, la investigación biomédica en humanos (1) debe ajustarse a principios científicos y basarse en un conocimiento profundo de las publicaciones científicas; (2) debe estar claramente formulada en un protocolo que será examinado y enjuiciado por un comité independiente; (3) ha de estar sólo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de un médico; (4) sólo se realizará si el objetivo propuesto justifica el riesgo a que se expone el paciente; (5) en todo caso el interés del sujeto debe prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad; (6) deberá respetar el derecho de cada participante a salvaguardar su integridad personal; (7) deberá ser interrumpida si se comprueba que los riesgos superan las posibles ventajas; (8) en la publicación de los resultados se deberá respetar la exactitud; (9) los sujetos participantes deberán ser informados de los objetivos, métodos, ventajas previstas, posibles riesgos e incomodidades y tendrán derecho a otorgar libremente su consentimiento a participar; (10) no se podrá pedir el consentimiento por coacción ni el de cualquier sujeto que se encuentre en una situación de dependencia; (11)

en caso de incapacidad del sujeto el consentimiento debe ser otorgado por un representante legal, y (12) en el protocolo figurará siempre una declaración sobre las consideraciones éticas inherentes al caso. Véanse también *Declaración de Edimburgo* y *Declaración de Tokio*.

Declaración de Tokio. Revisión de la Declaración de Helsinki, aprobada por la 29 Asamblea Médica Mundial en octubre de 1975.

Deducción. Véase *Razonamiento deductivo*.

Denominación común internacional. Véase *Nombre genérico*.

Dependencia. Estado resultante de la administración crónica o continuada de un fármaco o droga, por el que su retirada brusca da lugar a la aparición de signos y síntomas somáticos o psicológicos que resultan rápidamente aliviados por la readministración del fármaco o droga. Véase también *Tolerancia*.

Depuración. Véase *Aclaramiento*.

Desenlace. (Sinónimo: resultado). Todas las posibles consecuencias sobre el estado de salud que pueden derivarse de la exposición a un factor, o las que son consecuencia del cuidado de un problema sanitario.

Desviación. Diferencia entre un valor observado y la media aritmética de las observaciones ($\bar{x}-x$).

Desviación estándar. Medida de la dispersión de una muestra. Es la raíz cuadrada positiva de la varianza. Si la muestra consiste en n valores de una variable y , es decir y_1, y_2, \dots, y_n , la desviación estándar de y en la muestra será:

$$S(y) = \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2 / (n-1)},$$

donde \bar{y} es la media de la muestra. Entre -1 y $+1$ desviaciones estándar se incluye un 68,3% de las observaciones; entre -2 y $+2$, un 95,4% y entre -3 y $+3$ prácticamente un 99,7%; por lo tanto, en una distribución normal se espera que sólo un 0,3% de las observaciones realizadas difieran de la media en más de tres desviaciones estándar. Véanse también *Curtosis*, *Distribución normal*, *Media aritmética*, *Mediana*, *Moda* y *Percentilo*.

Diseño factorial. Diseño aplicado en ensayos en los que dos o más tratamientos son probados por separado o al unísono, de modo que se pueden medir interacciones entre ellos. Si el ensayo incluye dos fármacos o intervenciones terapéuticas A y B , se forman cuatro grupos: uno tratado con A y placebo de B , otro tratado con B y placebo de A , otro tratado simultáneamente con A y B , y otro tratado con placebo de A + placebo de B . Por ejemplo, el ensayo clínico ISIS-2, sobre el efecto del ácido acetilsalicílico (AAS) y de la estreptoquinasa (SK) tras un infarto agudo de miocardio incluyó 4 grupos en un diseño factorial: (a) AAS + SK; (b) AAS + placebo de SK; (c) placebo de AAS + SK y (d) placebo de AAS + placebo de SK. Se registró una mortalidad de causa cardiovascular acumulada en 5 semanas de un 8% entre los tratados con AAS + SK, 9,2%

entre los que recibieron SK, 9,4% entre los que recibieron AAS y 13,2% entre los que no recibieron ni SK ni AAS.

Disposición a aceptar. Cantidad mínima de dinero que un individuo está dispuesto a aceptar como compensación por padecer un determinado efecto adverso o por someterse a su riesgo. Véanse también *Disposición a pagar* y *Valoración contingente*.

Disposición a pagar. Cantidad máxima de dinero que un individuo está dispuesto a pagar para asegurar que se le aplica una determinada intervención. Véase *Valoración contingente*.

Distribución aleatoria. Véase *Asignación aleatoria*.

Distribución bimodal. Distribución de frecuencias con dos zonas de densidad de frecuencia (las cuales determinan dos modas) separadas por una zona intermedia de baja frecuencia de observaciones.

Distribución binomial. Distribución de la probabilidad de observar x acontecimientos en el curso de n observaciones independientes en la que se supone, en cada observación, una probabilidad p idéntica de aparición del acontecimiento. El resultado de cada prueba debe ser dicotómico, es decir, con dos posibilidades que se excluyen mutuamente (por ej., presencia o ausencia de enfermedad). La ley binomial se utiliza sobre todo en farmacovigilancia para calcular la probabilidad de observar un número dado de acontecimientos en una muestra de n efectivos; la administración del medicamento a n sujetos es considerada como una observación independiente, y la probabilidad p de aparición del acontecimiento se supone idéntica en cada uno de los n sujetos. Véase también *Distribución de Poisson*.

Distribución de frecuencias. Gráfica o tabla en la que se muestra la frecuencia con la que un valor o característica se presenta en una población o muestra por categorías o subgrupos. Su posición general en una escala se describe con una medida de tendencia central; hay tres medidas de tendencia central: la media, la mediana y la moda. La desviación estándar informa sobre la dispersión del valor medido en la población estudiada. Véanse también *Desviación estándar*, *Media aritmética*, *Mediana* y *Moda*.

Distribución de Poisson. Distribución de la probabilidad de observar x episodios de un acontecimiento cuando se esperan m en un período dado. $P(x) = e^{-m} \times m^x / x!$. La distribución de Poisson deriva de la distribución binomial cuando el número n de observaciones tiende a infinito (en la práctica, cuando es superior a 100) y la probabilidad (que se supone constante en cada observación) de aparición del acontecimiento P tiende a cero. La distribución de Poisson se utiliza a menudo en farmacovigilancia y farmacoepidemiología cuando se estudian riesgos bajos en poblaciones de más de 100 efectivos, con el fin de calcular la probabilidad de aparición de un determinado acontecimiento, calcular el intervalo de confianza de una tasa, estimar el número de individuos que deben ser incluidos en un estudio, etc. Véase también *Distribución binomial*.

Distribución leptocúrtica. Véase *Curtosis*.

Distribución normal. Distribución de frecuencias continua, simétrica, con dos colas que se extienden hacia el infinito, en la que la media, la mediana y la moda tienen el mismo valor y cuya forma viene determinada por la media y la desviación estándar. Véanse también *Curtosis*, *Desviación estándar*, *Media aritmética*, *Mediana*, *Moda* y *Percentilo*.

Distribución platicúrtica. Véase *Curtosis*.

Doble ciego. Véase *Ensayo clínico a doble ciego*.

Doble simulación. Medidas que se toman para disimular la naturaleza de cada medicación y preservar el carácter de doble ciego en un ensayo en el que se comparen tratamientos con diferentes vías de administración o pautas de dosificación. Si se compara un fármaco *A* administrado una vez al día con otro *B* administrado cada 8 h, el grupo tratado con el fármaco *A* recibirá placebo idéntico al fármaco *B* en las horas de toma prevista del fármaco *B*. Análogamente, si se compararan un fármaco *A* administrable por vía intramuscular con un fármaco *B* administrable por vía oral, los pacientes asignados al fármaco *A* recibirán placebo de *B* por vía oral, y los asignados al fármaco *B* recibirán placebo de *A* por vía intramuscular. Véase también *Ensayo clínico a doble ciego*.

Dosis. Cantidad de fármaco administrada.

Dosis diaria definida (DDD). Dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco en pacientes adultos. Se usa para cuantificar el consumo de medicamentos, sobre todo cuando se compara el consumo de diversos fármacos de un mismo grupo, o cuando se realizan comparaciones internacionales. En estas últimas la dosis diaria definida no es afectada por diferencias de precios o de tamaño de las presentaciones, las cuales pueden sesgar las comparaciones efectuadas en términos monetarios o en términos de unidades vendidas o consumidas. El consumo se suele expresar en número de DDD por 1.000 habitantes y por día, y esta medida da una idea del número promedio de personas tratadas diariamente con un fármaco o grupo de fármacos en una región o país.

Dosis mínima eficaz. Dosis necesaria para dar lugar a una respuesta determinada.

Double dummy. Véase *Doble simulación*.

Dragado de datos. Dragar significa excavar y limpiar puertos o ríos con una máquina que extrae los materiales no deseados del fondo o de los lados. El dragado de datos de un ensayo clínico consiste en buscar las diferencias que son significativas y despreciar las demás comparaciones. Es una forma premeditada de error de tipo I. Véase *Error de tipo I*.

Dropout. Véase *Abandono*.

Dummy. Término inglés que entre otras cosas significa irreal pero usado, realizado o llevado a cabo como si lo fuera, es decir, ficticio; en la jerga de los ensayos clínicos se suele traducir por enmascaramiento.

EAV. Véase *Escala analógica visual*.

EBM (*Evidence-based medicine*). Véase *Medicina basada en pruebas*.

Efectividad. Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada. Véanse también *Eficacia* y *Eficiencia*. No siempre cabe suponer que los resultados obtenidos en el marco de un ensayo clínico se pueden extrapolar a las condiciones de la práctica habitual. Así por ejemplo, los resultados obtenidos con una nueva técnica quirúrgica en un ensayo clínico no se pueden extrapolar directamente a la práctica habitual en otros centros que no han participado en el ensayo, porque el cirujano no es el mismo, ni tampoco son iguales la calidad del servicio de enfermería, las poblaciones tratadas, etc. Con los fármacos sucede algo parecido, porque las condiciones de un ensayo clínico (centros participantes, tipo de relación con los pacientes, criterios diagnósticos aplicados, supervisión clínica de los pacientes, etc.) no son los mismos que en la práctica habitual. En principio la efectividad sólo puede medirse con ensayos clínicos de orientación totalmente pragmática. Véase también el Capítulo V.

Efecto adverso. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto beneficioso. Efecto de una intervención terapéutica que se considera ventajoso para el paciente. Los efectos beneficiosos pueden haber sido buscados o ser inesperados.

Efecto colateral. Tipo de efecto indeseado que es consecuencia directa de la acción farmacológica. Ejemplo: sequedad de boca por un fármaco anticolinérgico. Véanse también *Efecto indeseado*, *Efecto secundario* e *Idiosincrasia*.

Efecto de cohorte. Diferencia sistemática entre los sujetos incluidos en un estudio, según la fecha o el orden de su inclusión. Por ejemplo, los primeros pacientes incluidos en un ensayo pueden presentar síntomas menos (o a veces más) graves que los incluidos al final.

Efecto de tipo A. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto de tipo B. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto de tipo C. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto de tipo D. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto Hawthorne. Tendencia de las personas a modificar sus hábitos porque son objeto de interés y atención especial en un estudio, independientemente de la naturaleza específica de la intervención que reciben. Este término tiene su origen en estudios realizados en los años veinte en las obras de la Compañía

Western Electric en Hawthorne, Illinois. Los trabajadores expuestos a niveles variables de intensidad de la luz incrementaban su productividad independientemente de que la intensidad hubiera aumentado, disminuido o no hubiera variado. Se consideró que determinadas características de la situación del estudio, independientes de la iluminación, fueron la causa de los cambios de productividad. En un ensayo sin grupo de control es imposible distinguir el efecto Hawthorne del efecto del tratamiento. El efecto Hawthorne contribuye al efecto placebo general. Véase también *Efecto placebo*.

Efecto indeseado. Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere “efecto no deseado atribuible a la administración de...” y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese además que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis. Los efectos indeseados se clasifican en dos grandes grupos: los de tipo A (del inglés *augmented*), que son predecibles en experimentación animal, derivan de la acción farmacológica, tienen relación con la dosis (en frecuencia y en intensidad), constituyen la mayoría de los efectos indeseados y son en general leves, y los de tipo B (del inglés *bizarre*, raro), que no suelen ser predecibles, no derivan de la acción farmacológica buscada, no tienen relación con la dosis, son raros y en general son más graves. Los efectos indeseados de tipo A pueden identificarse en las primeras fases del desarrollo de un fármaco; los de tipo B suelen identificarse después de la comercialización. Se ha propuesto también incluir otros dos tipos de efectos indeseados en esta clasificación: los de tipo C, que serían los consecutivos a exposiciones prolongadas y los de tipo D, que incluirían la carcinogénesis y la teratogénesis. El término *efecto indeseado* es sinónimo de *reacción adversa* y de *efecto adverso*. Véanse también *Efecto colateral*, *Efecto secundario*, *Farmacovigilancia* e *Idiosincrasia*.

Efecto placebo. Resultado, atribuido a la esperanza producida por el poder de sugestión, de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser favorable o desfavorable. El efecto placebo también es parte del efecto global de un fármaco activo, y por extensión de cualquier intervención médica, atribuido al mismo mecanismo. Véanse también *Efecto Hawthorne*, *Falacia post hoc, ergo propter hoc*, *Placebo* y *Regresión a la media*.

Efecto secuencia. En ensayos clínicos cruzados, diferencias en los efectos de cada tratamiento que dependen del orden de su administración. Así por ejemplo, en un ensayo clínico cruzado en el que se compararan dos tratamientos *A* y *B*, habría efecto secuencia si el resultado en la secuencia $A \rightarrow B$ fuera diferente del resultado en la secuencia $B \rightarrow A$. Según la naturaleza de las intervenciones probadas y de la enfermedad tratada, en ciertos casos el efecto secuencia se

puede eliminar con un período de lavado entre ambos tratamientos. Véanse también *Ensayo clínico secuencial* y *Período de lavado*.

Efecto secundario. Tipo de efecto indeseado que es consecuencia del efecto farmacológico que a su vez deriva de la acción farmacológica (por ej., reacción de Jarish-Herxheimer consecutiva a la liberación masiva de endotoxinas treponémicas en el tratamiento de una sífilis secundaria con cualquier antibiótico treponemicida; diarrea por disbacteriosis intestinal causada por un antibiótico de amplio espectro). Véanse también *Efecto colateral*, *Efecto indeseado* e *Idiosincrasia*.

Efecto sinérgico. Véase *Sinergia*.

Efectores inmunitarios. Mediadores químicos que participan en la respuesta orgánica a proteínas extrañas, como por ej., moléculas de adhesión, citocinas y eicosanoides. Véase también *Modificadores de la respuesta biológica*.

EFG. Véase *Especialidad farmacéutica genérica*.

Eficacia. Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un fármaco es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ej., aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de un paciente hipertenso). Véanse también *Efectividad*, *Eficiencia* y el Capítulo V.

Eficiencia. Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo. Véanse también *Relación beneficio/riesgo* y *Relación coste/beneficio*.

EFP. Véase *Especialidad farmacéutica publicitaria*.

Eliminación. Desaparición de un fármaco del organismo. Puede ser debida a metabolización o bien a excreción del fármaco en forma inalterada. Véanse también *Citocromo P450*, *Excreción*, *Metabolización* y *Metabolización de primer paso*.

EMEA. Véase *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*.

Emparejamiento. Método utilizado para evitar la interferencia de factores de confusión, que consiste en seleccionar el grupo de referencia (un sujeto no expuesto si se trata de un estudio de cohortes, un sujeto sin la enfermedad si se trata de un estudio de casos y controles) en función de la variable de confusión. Así por ejemplo, si en un estudio la edad puede ser un factor de confusión, se seleccionan controles (grupo de referencia) del mismo grupo de edad que los casos correspondientes. Véanse también *Factor de confusión*, *Restricción* y *Prueba de McNemar*.

Enantiómero. Véase *Isómero óptico*.

End-point. Criterio definido de medida de una variable que permite cuantificar el efecto de una intervención. El *end-point* puede referirse a una variable categórica o dicotómica (por ej., fallecimiento, infarto de miocardio, hospitalización) o bien puede ser un valor determinado de una variable continua (por ej., diuresis de más de 2 litros al día, más de 30 días libres de síntomas, menos de 4 puntos en una escala analógica visual de dolor, presión arterial diastólica de menos de 95 mm de Hg). Posibles equivalencias en castellano serían variable medida, término, punto de corte o hito.

Enfermedad huérfana. Véase *Medicamento huérfano*.

Enmascaramiento. Procedimiento por el que se asegura que los sujetos participantes en un ensayo clínico, los observadores o ambos, no conocen el tratamiento u otra característica que pudiera sesgar los resultados. Véanse también *Dummy*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego* y *Sesgo de observación*.

Ensayo clínico. Experimento cuidadosa y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención de manera simultánea (en el mismo período de tiempo), y aleatoria y son también supervisados de manera simultánea. Dado que la distribución aleatoria es el mejor método para determinar que los grupos formados son comparables en todas las características pronósticas excepto en la intervención que reciben, se considera que el ensayo clínico es el método epidemiológico más riguroso para comprobar hipótesis. Por extensión, a veces se denomina ensayo clínico a cualquier procedimiento de desarrollo clínico de un fármaco. La Ley del Medicamento y el Real Decreto 561/1993 definen el ensayo clínico como: “1) Toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad. 2) Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual. 3) Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distintas de las autorizadas”. Naturalmente esta definición es mucho más amplia que la estrictamente epidemiológica. Véanse también *Asignación aleatoria*, *Ensayo clínico abierto*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego*, *Ensayo clínico cruzado*, *Ensayo clínico de n=1*, *Ensayo clínico explicativo*, *Ensayo clínico paralelo*, *Ensayo clínico pragmático*, *Ensayo clínico secuencial*, *Ensayo clínico a triple ciego*, *Fase I*, *Fase II*, *Fase III* y *Fase IV*, así como el artículo 2 del Real Decreto 561/1993.

Ensayo clínico abierto. Término confuso, usado para indicar que un ensayo clínico no tiene alguna característica metodológica determinada. Un ensayo clínico abierto es un ensayo clínico sin grupo de control, por contraposición a un ensayo clínico controlado. También puede ser un ensayo clínico sin enmascaramiento, por contraposición al ensayo clínico a ciego simple o a doble ciego. Véanse también *Enmascaramiento*, *Ensayo clínico a ciego simple* y *Ensayo clínico a doble ciego*.

Ensayo clínico a ciego simple. Ensayo en el que el sujeto, pero no el observador, ignora cuál de los posibles tratamientos recibe. Véase también el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III.

Ensayo clínico a doble ciego. Ensayo en el que sujeto y observador ignoran el tratamiento administrado. Véanse también *Doble simulación* y el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III.

Ensayo clínico a triple ciego. Ensayo clínico en el que sujeto participante, el investigador observador y el investigador que analiza de datos ignoran el tratamiento recibido. Se realiza cuando las variables clínicas examinadas son blandas, es decir, que pueden ser interpretadas de maneras diferentes. Véanse también *Double dummy*, *Dummy*, *Enmascaramiento*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego*, *Variable blanda* y *Variable dura*.

Ensayo clínico cruzado. Ensayo clínico en el que cada individuo recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio. Véanse también *Efecto secuencia* y *Período de lavado*.

Ensayo clínico de $n = 1$. Ensayo en el que toda la población se limita a un paciente y en el que el orden de administración de los tratamientos comparados se determina de manera aleatoria. Véase el Capítulo VII.

Ensayo clínico en un solo paciente. Véase *Ensayo clínico de $n = 1$* .

Ensayo clínico explicativo. Dícese del ensayo cuyo objetivo es fundamentalmente adquirir conocimientos científicos y explicaciones biológicas sobre eficacia. Suele realizarse en las fases más tempranas del desarrollo de un fármaco, con criterios de inclusión restrictivos, con el fin de obtener una muestra de participantes homogénea, representativa sólo de determinados subgrupos de población y de tamaño limitado. Los principales parámetros medidos son de carácter más bien biológico (por ej., desobstrucción de las arterias coronarias en pacientes que han padecido un infarto de miocardio). Se suele realizar en condiciones distintas de las de la práctica habitual y en ellos tiene sentido el análisis de los pacientes que completan el ensayo, por oposición al análisis por intención de tratar. En los ensayos clínicos explicativos suele ser más fácil evitar los errores de tipo I y II, pero su poder de inferencia es menor que en los ensayos pragmáticos. Véanse también *Análisis por intención de tratar*, *Eficacia*, *Efectividad*, *Ensayo clínico pragmático*, *Validez externa* y el Capítulo V.

Ensayo clínico factorial. Véase *Diseño factorial*.

Ensayo clínico multicéntrico. Según el Real Decreto 561/1993, “El realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados”.

Ensayo clínico paralelo. Ensayo clínico en el que cada grupo de pacientes recibe simultáneamente un solo tratamiento. Véase *Ensayo clínico cruzado*.

Ensayo clínico pragmático. Dícese del ensayo cuyo objetivo es fundamentalmente conocer el lugar en terapéutica de un fármaco o estrategia, en las condiciones de su aplicación clínica habitual (para medir la efectividad y optimizar la toma de decisiones). Suele realizarse en las fases más avanzadas del desarrollo de un fármaco (a menudo en la fase IV) con criterios de inclusión laxos, lo que origina una muestra de participantes amplia y heterogénea, más representativa de la población potencialmente receptora del tratamiento que la participante en ensayos clínicos en fase III. Los parámetros principales medidos son de carácter eminentemente clínico (por ej., mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio). Se suele realizar en condiciones lo más parecidas posible a las de la práctica habitual y en ellos tiene pleno sentido el análisis por intención de tratar. Véanse también *Análisis por intención de tratar*, *Eficacia*, *Efectividad*, *Fase IV*, *Ensayo clínico explicativo*, *Validez externa* y el Capítulo V.

Ensayo clínico secuencial. Ensayo clínico en el que las observaciones se evalúan a medida que se van produciendo y el número total de participantes no está predeterminado, sino que depende de los resultados acumulados. Los sujetos del grupo experimental y del grupo control se disponen por pares (uno que recibe el tratamiento experimental y otro el tratamiento de referencia), se examinan y se añaden a los resultados obtenidos hasta el momento. Véase también la fig. 8.

Ensayo clínico unicéntrico. El realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.

Ensayo comunitario. Ensayo clínico en el que los elementos asignados de manera aleatoria son comunidades o poblaciones, en lugar de individuos. Se suele realizar cuando se desea evaluar el impacto de una intervención comunitaria, como por ejemplo fluoración de las aguas (en cuyo caso se aleatorizan poblaciones) o cuando se desea evitar la contaminación, de un grupo por otro (por ej., administración periódica de suplementos de vitamina A a niños desnutridos, en países en desarrollo).

Ensayo terapéutico. Ensayo clínico en el que se evalúa la eficacia de una intervención aplicada con finalidad terapéutica.

Entrecruzado. En ensayos clínicos y en estudios de cohortes, paso de sujetos del grupo en el que estaban al inicio de la observación a otro grupo. En ambos tipos de diseño, el entrecruzado es causa de una infraestimación de las eventuales diferencias entre los grupos comparados. Véase también *Sesgo de migración*.

EPhMRA. *European Pharmaceutical Market Research Association.*

Epidemiología. Estudio de la distribución y los determinantes de los estados o acontecimientos relacionados con la salud de poblaciones. Ciencia que investiga las causas y la historia de las enfermedades y el desarrollo de éstas en relación con determinadas intervenciones o exposiciones. Los estudios epidemiológicos pueden ser descriptivos (por ej., recogida de datos sobre estadísticas de salud o consumo de medicamentos) o analíticos (cuando investigan la posible relación de causa a efecto entre dos factores). Véanse también *Estudio analítico* y *Estudio descriptivo*.

Epidemiología del medicamento. Estudio del consumo y los efectos de los fármacos en la comunidad. Incluye estudios de utilización de medicamentos, ensayos clínicos y farmacovigilancia. Véanse también *Estudios de utilización de medicamentos*, *Farmacovigilancia*, *Fase IV* y el Capítulo V.

Equidad. En economía de la salud, distribución justa de los recursos y los beneficios.

Equipoise. Término inglés de difícil traducción, que significa "equilibrio entre varias influencias o aspectos de una situación, de modo que ninguno es más importante que otro", que se traduce generalmente por "contrapeso" o "equilibrio". En el contexto del ensayo clínico, describe aquella situación en la que se tiene una opinión indiferente sobre las ventajas relativas entre dos (o más) tratamientos alternativos. Éticamente, en un ensayo clínico un sujeto sólo debería poder ser aleatorizado si el médico que lo trata no tiene pruebas claras de la superioridad de un tratamiento sobre el otro. Si estas pruebas existen, la asignación aleatoria no se considera ética. Véanse también *Beneficencia*, *Bioética* y *No maleficencia*, y el apartado *Aspectos éticos* en el Capítulo III.

Error alfa. Véase *Probabilidad alfa*.

Error beta. Véase *Probabilidad beta*.

Error de primera especie. Véase *Error de tipo I*.

Error de segunda especie. Véase *Error de tipo II*.

Error de tipo I. Error consistente en rechazar una hipótesis nula, siendo ésta verdadera. Véase también la fig. 6.

Error de tipo II. Error consistente en aceptar una hipótesis nula, siendo ésta falsa. Véase también la fig. 6.

Error de tipo III. Error consistente en considerar superior un tratamiento que en realidad es inferior.

Error estándar. Medida de la precisión con la que se ha estimado un parámetro. En caso de distribución normal, es igual a la desviación estándar dividida por la raíz cuadrada del número de observaciones, n . Es directamente proporcional a la variabilidad e inversamente proporcional a n .

Error sistemático. Véase *Sesgo*.

Escala analógica visual. Escala simple para cuantificar sensaciones subjetivas, como dolor o estado de humor. Consiste en una línea recta (generalmente de 100 mm) que es presentada en forma horizontal, en cuyos extremos se escriben los estados máximo y mínimo (denominados *términos de anclaje*), por ej., "el peor dolor que pudiera imaginar" en el extremo derecho, y "sin dolor" en el izquierdo. La elección de los términos de anclaje requiere experiencia. El sujeto del estudio debe marcar en la línea el punto que cree que refleja su estado (se recomienda no marcar los centímetros ni añadir otras leyendas, aparte de los términos de anclaje en cada extremo).

Escala de Glasgow. Sistema de puntuación de la gravedad de pacientes en coma, con buena sensibilidad y reproducibilidad, no del todo evaluado en cuanto a su valor predictivo. Consta de tres subescalas: abertura de ojos (espontánea 4 puntos, al ruido 3, al dolor 2, nunca 1); mejor respuesta motora (de las extremidades del mejor lado: obedece órdenes 6 puntos, localiza el dolor 5, flexión de retirada 4, flexión anormal 3, extensión 2, sin respuesta 1), y mejor respuesta verbal (orientado 5 puntos, confusión en la conversación 4, palabras inapropiadas 3, ruidos incomprensibles 2, nada 1). Véanse también *Reproducibilidad, Sensibilidad y Valor predictivo*.

Escala de Griffiths. Sistema de puntuación para evaluar el desarrollo psicofísico en pediatría. Consta de cinco subescalas, relativas a (a) funciones locomotoras, (b) personales y sociales, (c) de audición y lenguaje, (d) de coordinación de ojos y manos y (e) de rendimiento y precisión en la manipulación de objetos.

Escala de Hamilton de ansiedad. Sistema de puntuación para la evaluación de síntomas en pacientes con ansiedad neurótica. Consta de 14 apartados: humor ansioso, tensión, miedos, insomnio, función cognitiva, humor deprimido, síntomas somáticos generales (musculares), síntomas somáticos generales (sensoriales), síntomas cardiovasculares, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales, síntomas genitourinarios, síntomas vegetativos y comportamiento durante la entrevista. Cada síntoma puede ser puntuado entre 0 (ausente) y 4 (intensidad máxima). Las sucesivas modificaciones y enriquecimientos de la nosología de los trastornos de ansiedad (actualmente se diferencian trastornos de ansiedad de diversos tipos, trastornos de estrés, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico con o sin agorafobia, fobias específicas y fobia social) han motivado que esta escala haya caído en desuso. No obstante, algunos investigadores la siguen utilizando, sobre todo con el fin de comparar resultados actuales con los obtenidos hace años, cuando esta escala era de uso generalizado en ensayos clínicos.

Escala de Hamilton de depresión. Sistema de puntuación para la evaluación de la depresión, diseñado para ser completado al final de una entrevista semiestructurada. No está diseñada como instrumento diagnóstico, sino para medir la intensidad de la depresión y evaluar su evolución. Concede mayor importancia a los síntomas somáticos y comportamentales, que a las manifestaciones psicológicas y cognitivas. La versión original consta de 21 apartados:

humor deprimido, sensación de culpa, ideas suicidas, insomnio precoz, insomnio intermedio, insomnio tardío, dificultades laborales y sociales, inhibición, agitación, ansiedad psíquica, ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, generales y genitales, hipocondría, pérdida de peso, conciencia de sí mismo, variación diurna, despersonalización, síntomas paranoides, síntomas obsesivos y compulsivos y otros. Una versión modificada de 1978, aceptada por los Institutos Nacionales de Salud Mental de Estados Unidos para su aplicación en ensayos clínicos en psicofarmacología, contiene tres apartados adicionales: sentimiento de impotencia, pérdida de esperanza y desvalorización, todos ellos puntuados de 0 a 4. Los demás síntomas pueden ser puntuados entre 0 (ausente) y 3 o 5 puntos. Generalmente se aplica un punto de corte de 18 puntos en la versión de 21 apartados, para diferenciar (arbitrariamente) a los sujetos sanos de los deprimidos, y se suele aceptar que la "depresión moderada/intensa" equivale a una puntuación de 18 a 22 puntos. Véase también *Subescala de melancolía de Beck*.

Especialidad farmacéutica. Medicamento en su forma final de presentación, que puede ser sometido a control y legislación. Según la Ley del Medicamento, "el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y composición determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado otorga autorización sanitaria e inscribe en el Registro de especialidades farmacéuticas". Véanse también *Especialidad farmacéutica copia*, *Especialidad farmacéutica genérica*, *Especialidad farmacéutica licenciada*, *Especialidad farmacéutica original* y *Especialidad farmacéutica publicitaria*.

Especialidad farmacéutica copia. Especialidad farmacéutica comercializada por un laboratorio farmacéutico que no ha recibido la cesión de derechos de comercialización. Esto sólo es posible cuando no existe una legislación vigente sobre derechos de propiedad intelectual (patentes), tal como ocurría en España hasta octubre de 1992. Básicamente, las protecciones legales de las patentes en materia de medicamentos pueden ser de producto o de procedimiento; hasta la fecha citada, en España las patentes fueron de procedimiento, de modo que un laboratorio podía fabricar cualquier medicamento protegido por una patente de procedimiento, siempre que el método de obtención fuera sustancialmente distinto del descrito por el inventor y fabricante original. En España la legislación no ha obligado al fabricante de estos productos a presentar pruebas directas de biodisponibilidad, eficacia o seguridad, porque se asumía que estas pruebas procedían de los estudios realizados por el fabricante original. Las especialidades farmacéuticas copia se denominan con un nombre comercial de fantasía. Véanse también *Especialidad farmacéutica*, *Especialidad farmacéutica genérica* y *Especialidad farmacéutica original*.

Especialidad farmacéutica genérica (EFG). Según la Ley española del Medicamento, modificada por la Ley 13/96 de Acompañamiento de los Presupuestos

Generales del Estado de 1997, "especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia". Dado que la legislación española no exige la demostración de "equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia" para las demás copias o repeticiones de productos originales, en principio las especialidades farmacéuticas genéricas deben ser consideradas como más fiables (en términos de propiedades biofarmacéuticas) que las copias que no son EFG. La legislación española establece que el nombre de las EFG debe corresponder a la denominación oficial española, o en su defecto a la denominación común internacional. Véanse también *Biodisponibilidad*, *Bioequivalencia*, *Biofarmacia*, *Especialidad farmacéutica*, *Especialidad farmacéutica copia*, *Especialidad farmacéutica original* y *Nombre genérico*.

Especialidad farmacéutica licenciada. Especialidad farmacéutica igual a la original, comercializada por otra compañía farmacéutica, con autorización expresa de la que ha desarrollado la primera. Esta compañía ha proporcionado a la compañía licenciataria la información relativa al proceso de fabricación y la documentación de desarrollo preclínico y clínico. A menudo es fabricada parcial o totalmente por la compañía propietaria de la especialidad original; en cualquier caso, el titular de la licencia asume la responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia de la especialidad. Véanse también *Especialidad farmacéutica* y *Especialidad farmacéutica original*.

Especialidad farmacéutica original. La que contiene una entidad química de investigación original desarrollada por el laboratorio fabricante o titular. El desarrollo incluye los ensayos preclínicos y clínicos pertinentes que documentan su eficacia y seguridad para las indicaciones y en las condiciones autorizadas, y los estudios que avalan su calidad. Véase también *Especialidad farmacéutica*.

Especialidad farmacéutica publicitaria. Según la Ley del Medicamento española, las especialidades farmacéuticas que pueden ser objeto de publicidad deben cumplir por lo menos los siguientes requisitos: que no se destinen a la prevención o curación de patologías que requieran diagnóstico o prescripción facultativa, que estén destinadas a la prevención, alivio o tratamiento de síndromes o síntomas menores, que se formulen con principios activos expresamente establecidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo en una lista positiva actualizada periódicamente, que hayan demostrado, con amplia experiencia, ser seguras y eficaces para la indicación terapéutica correspondiente, y que no sean administrables por vía parenteral. Las especialidades publicitarias pueden ser objeto de publicidad directa al público, y no pueden ser objeto de financiación pública.

Especificidad. Referida a una prueba diagnóstica, es la proporción de personas verdaderamente no enfermas que son catalogadas como tales por medio

de la prueba; véanse también *Sensibilidad* y *Valor predictivo*. Referida a las relaciones de causalidad, es el grado en que una sola causa supuesta se asocia a un solo efecto; en la actualidad la especificidad del efecto no se considera un criterio aceptable para la evaluación de relaciones de causalidad, porque se conocen muchos casos de posibilidad de varios efectos debidos a la misma causa. Véanse también *Causalidad* y *Criterios de Bradford Hill*.

Esperanza de vida. Número medio de años que se espera que viva un individuo de una determinada categoría (de edad, clase social, sexo, estado actual de salud, etc.) si se mantienen las tasas de mortalidad actuales para los individuos de su misma categoría.

Estadística. Recopilación y organización de hechos o datos numéricos, sobre todo cuando hay muchos. Conjunto de métodos que ayudan a la toma de decisiones frente a la incertidumbre. La estadística no ofrece pruebas ni certidumbre, sino probabilidades.

Estadístico. Variable aleatoria cuyos valores pueden ser determinados a partir de las observaciones de una muestra aleatoria.

Estadístico kappa. Medida del acuerdo, corregida por el azar, aplicada a datos binarios u ordinales. Se calcula como la proporción de acuerdo, aparte del que ya sería de esperar por azar, que ha sido observado entre dos repeticiones del mismo instrumento (por ej., un juicio realizado por dos observadores por separado). Los valores de kappa pueden variar entre -1 y $+1$. Se suele convenir que los valores superiores a 0,8 reflejan un acuerdo excelente, los de 0,6 a 0,8 un "buen" grado de acuerdo, los de 0,4 a 0,6 un acuerdo moderado y los de menos de 0,4 poco acuerdo. Véase también *Consistencia interna*.

Estereoespecificidad. Véase *Estereoselectividad*.

Estereoisomería. Si los cuatro radicales unidos a un átomo de carbono de una molécula son diferentes, la molécula puede existir en dos formas, llamadas isómeros ópticos, que son imágenes especulares y por lo tanto no superponibles (como las dos manos). Los procesos ordinarios de síntesis química suelen dar lugar a cantidades iguales de los isómeros, lo que se denomina forma racémica o mezcla racémica. Véanse también *Forma racémica*, *Estereoisómero*, *Estereoselectividad*, *Isomería cis/trans*, *Isómero óptico* y *Racemato*.

Estereoisómero. Sustancia química en la que los grupos estructurales pueden disponerse en diferentes configuraciones tridimensionales. Generalmente esto no modifica las propiedades químicas de la sustancia, pero sus propiedades biológicas pueden ser muy diferentes. Los estereoisómeros pueden ser isómeros ópticos o bien isómeros conformacionales (por ej., *cis* o *trans*). Hay numerosos ejemplos de fármacos de uso común con más de un estereoisómero: antibióticos (cloranfenicol, clinofloxacina), analgésicos (tramadol), anestésicos locales (bupivacaína), bloqueadores neuromusculares (atracurio), antiinflamatorios no esteroides (ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno,

ketorolac), anticoagulantes orales (acenocumarol, fenprocumona, warfarina), estimulantes β -adrenérgicos (salbutamol), bloqueadores β -adrenérgicos (carvedilol, metoprolol, sotalol), antiarrítmicos (flecainida), barbitúricos (tiopental, mefobarbital, hexobarbital), retinoides (acitretina, isotretinoína), omeprazol, mefloquina, fenfluramina y talidomida. Cada uno de los estereoisómeros se denomina *R* (*rectus*, derecha) o *S* (*sinister*, izquierda). Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoselectividad*, *Isomería cis/trans*, *Isómero*, *Isómero óptico*, *Racemato* y *Racémico*.

Estereoselectividad. Cuando un fármaco o sustancia endógena puede existir en forma de dos o más estereoisómeros, la estructura del receptor en el que se fija puede ser tal, que sólo reconozca a uno de los isómeros. Este isómero tendrá mayor potencia que los demás. Si los demás isómeros no dan lugar a un efecto medible (cosa que ocurre raramente o nunca), se puede usar el término estereoespecificidad. Véanse también *Estereoisómero*, *Isomería cis/trans*, *Isómero óptico*, *Racemato* y *Racémico*.

Estimación. Cálculo basado en datos precisos al que se supone o del que se sospecha una cierta probabilidad o grado de error.

Estratificación. División de una población en subgrupos o estratos, en función de determinadas características (por ej., sexo, intervalo de edad, clase social, centro hospitalario, gravedad de la enfermedad o cualquier otra característica sociodemográfica o clínica). La estratificación permite identificar las características modificadoras del efecto de una intervención o un factor de riesgo. Véanse también *Análisis de subgrupos* y *Análisis estratificado*.

Estudio abierto. Véase *Ensayo clínico abierto*.

Estudio analítico. Estudio diseñado para examinar asociaciones, cuyo objeto final suele ser identificar o medir los efectos de factores de riesgo o de intervenciones específicas sobre la salud. Los estudios analíticos pueden ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o estudios transversales. Véanse las entradas correspondientes.

Estudio de casos y controles. Estudio en el que personas con una determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. Ha sido mal denominado Estudio retrospectivo. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones. Véanse también *Estudio de cohortes* y el apartado correspondiente en el Capítulo II.

Estudio de cohortes. Estudio en el que personas sometidas a una determinada exposición o tratamiento son comparadas con personas no sometidas ni expuestas. El término cohorte (del latín *cohors*) significa compañía de soldados. Hay estudios de cohortes prospectivos y estudios de cohortes retrospectivos; por eso el término no es sinónimo de "Estudio prospectivo". En un estudio de

cohortes se examinan un solo fármaco o grupo de fármacos, pero varias enfermedades. Véanse también *Cohorte*, *Estudio de casos y controles* y el apartado correspondiente en el Capítulo II.

Estudio de factibilidad. Estudio preliminar cuyos objetivos son determinar si un programa, procedimiento o protocolo de estudio es practicable, así como conocer datos que permitan determinar el tamaño de la muestra de un estudio definitivo. Véase también *Estudio piloto*.

Estudio descriptivo. Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no se ocupa de las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal. Véanse *Estudio analítico*, *Estudios de utilización de medicamentos* y *Estudio transversal*.

Estudio de toxicidad aguda. Estudio en el que se investiga la toxicidad inmediata de un fármaco, generalmente tras la administración de una dosis única, en animales de experimentación.

Estudio de viabilidad. Véase *Estudio de factibilidad*.

Estudio experimental. En epidemiología, ensayo clínico controlado o ensayo comunitario con distribución aleatoria. Véase *Asignación aleatoria*.

Estudio observacional. Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal. Véanse las entradas correspondientes, *Estudio analítico* y *Estudio experimental*.

Estudio piloto. Aplicación inicial, a pequeña escala, de un protocolo de estudio, con el fin de comprobar si el diseño es adecuado, establecer su viabilidad o recabar información que permita determinar el tamaño de la muestra del estudio definitivo. Véase también *Estudio de factibilidad*.

Estudio prospectivo. Estudio en el que los pacientes son incluidos a partir del momento en que se decide su comienzo. Véanse *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes* y *Estudio retrospectivo*.

Estudio retrospectivo. Estudio en el que los datos recogidos se refieren a acontecimientos que han ocurrido antes del momento en que se decide comenzarlos. Véanse *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes* y *Estudio prospectivo*.

Estudio transversal. Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre ellas. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) son determinadas en cada sujeto. El análisis de los resultados se puede hacer en dos sentidos: por comparación de todas las variables en los individuos que padecen la enfermedad de interés, comparados con los que no la padecen, o bien por comparación de la prevalencia de la enfermedad en diferentes subgrupos de población, defini-

dos según la presencia o ausencia de ciertas variables. En un estudio transversal no se puede determinar la secuencia temporal de los hechos, de modo que no se puede saber si apareció antes la enfermedad de interés o cada una de las variables consideradas.

Estudios de utilización de medicamentos. Según la definición de la OMS, los que tratan de la comercialización, distribución y uso de fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

Ética. Parte de la filosofía que trata de la moral y de las obligaciones del ser humano. Véase *Bioética*.

EUM. Véase *Estudios de utilización de medicamentos*.

European Medicines Evaluation Agency (EMA). Véase *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*.

Evaluación ciega por terceros. Véase *Ensayo clínico a triple ciego*.

Evaluación contingente. Véase *Valoración contingente*.

Excipiente. 1) Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un fármaco con el fin de darle una forma, consistencia, olor, sabor o cualquier otra característica que lo haga adecuado para su administración. En ocasiones los excipientes son causa de efectos indeseados, sobre todo de tipo alérgico. 2) Según la Ley del Medicamento, “aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a las sustancias medicinales o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad”.

Excreción. Proceso de desaparición de un fármaco del organismo en forma inalterada, sin que medie biotransformación o metabolización. Generalmente se efectúa por la orina, pero también puede ocurrir por la bilis, sudor, leche, lágrimas, etc.

Expedición de pesca. Término a menudo peyorativo para designar los estudios exploratorios, sin hipótesis previa. Aunque en ocasiones estos estudios pueden dar datos orientativos sobre una cuestión, no hay que olvidar que “quien no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra”.

Experimentación. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, demostración experimental de que la asociación es verdaderamente causal. La realización de un estudio experimental (es decir un ensayo clínico) puede confirmar o desmentir las asociaciones registradas en estudios observacionales (de cohortes, de casos y controles o transversales). Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill*, *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes*, *Estudio experimental*, *Estudio observacional*, *Estudio transversal* y el último apartado del Capítulo II.

Expresión. En genética, producción de una proteína por un gen determinado. Véanse también *Farmacogenética, Fenotipo, Genotipo, Terapia génica, Traducción y Transcripción.*

Extrapolación. Predicción del valor de una variable que se encuentra fuera del intervalo de observaciones. Véase también *Interpolación.*

Factor de confusión. Variable que está simultánea e independientemente asociada al factor de riesgo estudiado y a la enfermedad estudiada, que puede modificar el resultado del estudio. Tal variable debe ser identificada y se debe evitar su influencia. Así por ejemplo, en un estudio que tuviera por objeto evaluar la relación entre el uso de antidiabéticos orales durante la gestación y un posible incremento del riesgo de malformaciones congénitas, la diabetes constituiría un factor de confusión, porque está simultáneamente asociada con el uso de antidiabéticos orales y con un incremento del riesgo de malformaciones (en este caso ocurriría una "confusión por indicación"). Cuando en el momento de diseñar un estudio se considera que una determinada variable puede ser un factor de confusión, su interferencia se puede evitar antes de la recogida de datos (mediante el emparejamiento o la restricción) o bien en la fase de análisis, mediante el análisis estratificado y la regresión múltiple. Véanse también *Emparejamiento, Restricción, Análisis estratificado y Regresión múltiple.*

Factor de riesgo. Característica —congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida— que se asocia a la aparición de una enfermedad.

Falacia post hoc, ergo propter hoc. Falacia consistente en sacar una conclusión sobre causalidad a partir de la observación de un cambio clínico en un paciente que ha sido sometido a una intervención terapéutica de cualquier tipo. Esta falacia ha conducido al uso en terapéutica de muchos fármacos sin eficacia demostrada, antes de la introducción del ensayo clínico controlado: si los pacientes mejoraban después de que se les administrara una medicación, se concluía que ésta era eficaz. Véanse también *Efecto Hawthorne, Efecto placebo y Regresión a la media.*

Fármaco. Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas.

Farmacocinética. 1) Conjunto de los procesos que ejerce el organismo sobre el fármaco: absorción, distribución, metabolización y excreción. 2) Su estudio.

Farmacodinamia. 1) Acciones que ejerce un fármaco sobre el organismo, a través de su interacción con receptores más o menos específicos. 2) Su estudio. 3) Estudio del mecanismo de acción de los fármacos.

Farmacoepidemiología. Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones. Véase *Epidemiología del medicamento.*

Farmacogenética. Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias. Véanse también *Genotipo y Polimorfismo genético.*

Farmacogenómica. Diseño de fármacos guiado por el conocimiento de los posibles genotipos modificadores de la respuesta, con el fin de aumentar su eficacia y su seguridad.

Farmacopea. Tratado de referencia sobre fármacos y medicamentos empleados en medicina y veterinaria, en el que se describen pruebas químicas para determinar la identidad y la pureza, recetas para la formulación, dosis medias y nomenclatura. En 1988 el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó la versión española de la Farmacopea Europea, que había sido publicada anteriormente por el Consejo de Europa.

Farmacovigilancia. Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los fármacos en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.

Fármaco yo también. Fármaco similar a otro ya disponible anteriormente, generalmente desarrollado por modificación de la molécula de aquél. El desarrollo de fármacos yo también no suele deparar grandes progresos terapéuticos, pero en ocasiones algún fármaco yo también ha resultado ser (marginalmente) superior al cabeza de serie. Véase también *Cabeza de serie*.

Fase I. Primer estadio de la prueba de un nuevo fármaco en la especie humana. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria, aunque a veces también se pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se suele realizar en voluntarios sanos, aunque no siempre (por ej., con quimioterápicos antineoplásicos las primeras pruebas se realizan en pacientes con cáncer). Generalmente no se realiza con grupos de comparación, aunque se suele administrar el nuevo fármaco a diferentes grupos de individuos, quienes lo reciben en dosis crecientes y por períodos cada vez más largos.

Fase II. Convencionalmente, segundo estadio de la evaluación de un nuevo fármaco en la especie humana. Su principal objetivo es establecer el margen de dosis del nuevo fármaco que se van a estudiar en la fase III, a partir del conocimiento de su farmacocinética (absorción, distribución, metabolización y excreción) y de su farmacodinamia (naturaleza de la acción farmacológica y relaciones dosis/respuesta). Se realiza en pacientes potenciales, aunque inicialmente también puede llevarse a cabo en voluntarios sanos, según la naturaleza del efecto farmacológico (por ej., se puede demostrar el efecto de un diurético tiazídico en un voluntario sano, pero sólo se podría demostrar un efecto antiinflamatorio en pacientes con cuadros inflamatorios). A menudo se ha infravalorado la importancia de esta fase y, después de la comercialización del fármaco, ha habido que disminuir las dosis inicialmente recomendadas (éste ha sido el caso con numerosos fármacos, como diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión, contraceptivos hormonales monofásicos, numerosos antiinflamatorios no esteroideos, captopril, cleboprida y triazolam). Véase también *Relación dosis-respuesta*.

Fase III. Tercera y última etapa de la evaluación de un medicamento antes de su comercialización. Generalmente es un conjunto de ensayos clínicos propiamente dichos. El objetivo principal es establecer una relación beneficio/riesgo, en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles, o con placebo si no hay tratamiento disponible. La fase III permite por lo tanto establecer la eficacia del nuevo fármaco e identificar y cuantificar los efectos indeseados más frecuentes.

Fase IV. Tras el estudio preliminar en las fases I, II y III, el laboratorio que ha desarrollado un fármaco somete la documentación reunida a las autoridades sanitarias y éstas aceptan eventualmente el registro y la comercialización del nuevo medicamento. Tras la comercialización pueden evaluarse posibles nuevas indicaciones, eficacia en combinación con otros fármacos, el perfil de efectos adversos o la eficacia en las condiciones habituales de uso, es decir la efectividad. Son estudios en fase IV todos los realizados sobre un fármaco después de su comercialización. Véanse también *Efectividad, Eficacia, Farmacovigilancia, Fase I, Fase II, Fase III* y el Capítulo V.

FDA. Véase *Food and Drug Administration*.

Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos. Federación mundial de las asociaciones nacionales de fabricantes de medicamentos.

Fenotipo. Conjunto de características que son consecuencia de la expresión del genotipo. Véanse también *Expresión, Farmacogenética y Genotipo*.

Fibonacci. Véase *Progresión de Fibonacci*.

Ficha técnica. Documento que contiene toda la información (resumida) aprobada con el registro de un medicamento, sobre efecto farmacológico, indicaciones, dosificación, contraindicaciones, efectos adversos, precauciones, etc.

Fisher. Véase *Prueba exacta de Fisher*.

Fishing expedition. Véase *Expedición de pesca*.

Food and Drug Administration. Agencia reguladora de los medicamentos y alimentos en Estados Unidos. La FDA tiene más de 10.000 trabajadores en plantilla, distribuidos en decenas de sedes en diversos estados. Se puede encontrar más información en <http://www.fda.gov>.

Forma farmacéutica. Presentación de un medicamento completo (por ej., cápsula, jarabe, supositorio, crema), con la que se suministra un principio activo al organismo. Véanse *Fármaco, Especialidad farmacéutica y Principio activo*. Según la Ley del Medicamento, "la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir un medicamento".

Forma racémica. Mezcla equimolecular de dos o más estereoisómeros (*dextro* y *levo*), denominada con el prefijo *dl*. Si los isómeros son ópticamente activos (es decir, que desvían en sentidos contrarios el plano de la luz polarizada), la

mezcla no tiene actividad óptica. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Isomería cis/trans*, *Isómero óptico* y *Racemato*.

Formulación *depot*. Medicamento para administración por vía intramuscular, preparado de tal modo que el fármaco que contiene se absorbe lentamente desde su punto de inyección, lo que permite disminuir la frecuencia de su administración. Véase también *Formulación retard*.

Formulación farmacéutica. Véase *Forma farmacéutica*.

Formulación *retard*. Medicamento para administración por vía oral, preparado de tal modo que el fármaco que contiene se absorbe lentamente, lo que permite disminuir la frecuencia de su administración. Algunas formulaciones retard consisten en un fármaco asociado a un polímero que se disuelve y libera progresivamente el fármaco a medida que avanza por el tubo digestivo.

Fórmula galénica. Véase *Forma farmacéutica*.

Fórmula magistral. Según la Ley del Medicamento, "el medicamento destinado a un paciente individualizado preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 35.4". (El artículo 35.4 dice "Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización").

Fórmula oficial. Véase *Preparado oficial*.

Formulario nacional. Texto periódicamente puesto al día, que, según la Ley del Medicamento, contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquellos.

Fracción etiológica. Véase *Riesgo atribuible*.

Frecuencia. Véanse las entradas *Tasa...*

Fuerza de una asociación. Expresión de la disparidad entre la frecuencia con la que un factor se encuentra en un grupo de personas con una característica común (por ej., una enfermedad) y aquella con la que se registra en otro grupo de personas sin la característica. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Función de coste. Ecuación que calcula el coste total de tratar a un paciente. Típicamente incluye valores positivos (como coste de la medicación, de farmacia, de hospitalización, productividad laboral perdida, etc.), así como valores

negativos (reducción del número de días de estancia hospitalaria, aumento de productividad derivado de una alta laboral más rápida, etc.). Véanse también *Análisis de minimización de costes* y *Minimización de costes*.

Función de Kaplan-Meier. Véase *Función de supervivencia*.

Función de supervivencia (sinónimo: función de Kaplan-Meier). Función de tiempo, que se aplica en una población a cualquier acontecimiento de tipo discontinuo. Comienza con una población en la que inicialmente el 100% de los individuos no presentan el acontecimiento en cuestión y en cada período de tiempo indica el porcentaje de sujetos que todavía no presentan el acontecimiento. Las variables discontinuas pueden ser muerte, aparición de un determinado signo, síntoma o estadiaje o incluso, en sentido contrario, recuperación de una enfermedad suponiendo que inicialmente el 100% de los individuos la presentarían.

Funnel plot. Véase *Gráfico en embudo*.

Garantía de calidad. Véase *Control de calidad*.

GCP. *Good clinical practice.* Véase *Buenas prácticas clínicas*.

Gen. Secuencia de bases de ADN que codifica una proteína completa o la subunidad de una proteína.

Genérico. Véase *Especialidad farmacéutica genérica*.

Genoma. Conjunto de genes que posee cada individuo, que determina sus características hereditarias (por ej., color de los ojos). Véanse también *Farmacogenética*, *Fenotipo* y *Genotipo*.

Genoma humano. Conjunto completo de genes que determinan las características de una especie. Secuencia y localización de cada uno de los genes que determina cada proteína. El genoma humano contiene 3.000 millones de pares de nucleótidos, de los que los seres humanos compartimos un 99,9% (el 0,1% restante determina las diferencias interindividuales). Véase también *Genoma*.

Genotipo. Conjunto de genes que cada individuo ha heredado. Si una característica está sujeta a polimorfismo genético, el fenotipo dependerá del genotipo y del modo de transmisión de los genes (por ej., autosómico recesivo). Véanse también *Farmacogenética*, *Fenotipo*, *Gen* y *Polimorfismo genético*.

Genotoxicidad. Capacidad de una sustancia para reaccionar químicamente con el ADN o para alterar el genoma por algún otro mecanismo. Véanse también *Carcinogénesis*, *Carcinógeno*, *Genoma*, *Mutagénesis* y *Teratogenia*.

Gradiente biológico. Véanse *Criterios de Bradford Hill* y *Relación dosis-respuesta*.

Grado de libertad. Los grados de libertad cuando se aplica una ecuación determinada como modelo para un experimento, son el número de observaciones independientes del estudio menos el número de parámetros independien-

tes estimados. En las pruebas de χ^2 de tablas de 2×2 hay un solo grado de libertad; la media de una muestra de n datos tiene $n-1$ grados de libertad.

Gráfico de L'Abbé. Representación de los resultados resumidos de varios estudios o ensayos, que se emplea para evaluar la consistencia entre ellos, en la que cada punto corresponde a un ensayo; se representan en abscisas el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento de referencia y en ordenadas el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento experimental. Si el tratamiento experimental fue más eficaz que el de referencia, los puntos se sitúan por encima de una recta bisectriz del eje de coordenadas, y si fue más efectivo el tratamiento de referencia, los puntos se sitúan por debajo de la bisectriz. Una dispersión de los puntos respecto a la bisectriz indica inconsistencia entre los resultados de los diversos ensayos. Véanse también *Metaanálisis* y *Gráfico en embudo*.

Gráfico en embudo. Tipo de gráfica en el que se representan los resultados resumidos de varios estudios diferentes. Es utilizado en los metaanálisis para detectar posible heterogeneidad y sesgo de publicación. Para cada ensayo o estudio incluido en el metaanálisis, se representan en el eje de abscisas el resultado resumido de cada estudio (en forma del valor de OR), y en ordenadas el número de pacientes incluidos. Cada ensayo clínico resulta pues representado por un punto. En principio, sería de esperar que los ensayos con mayor número de pacientes (los que resultan situados en la parte superior del gráfico) muestren menor dispersión respecto al valor promedio de OR, mientras que los ensayos clínicos con menor número de pacientes deberían mostrar mayor dispersión de sus resultados, con lo que en principio es de esperar una nube de puntos en forma de embudo puesto al revés. Cuando esto no ocurre, es probable el sesgo de publicación, pues es de temer que, de entre los ensayos con pocos pacientes, se hayan tendido a publicar los que dieron resultados más favorables al tratamiento experimental. Véanse también *Metaanálisis*, *Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

Grupo de control. Véase *Grupo de referencia*.

Grupo de referencia. Véase *Grupo experimental*. El artículo 6 de la Ley 25/1990 del Medicamento establece que "el método de los ensayos deberá ser tal que la evaluación de los resultados que se obtengan con la aplicación de la sustancia o medicamento objeto del ensayo quede controlada por comparación con el mejor patrón de referencia, en orden a asegurar su objetividad, salvo las excepciones impuestas por la naturaleza de su propia investigación". Véase también *Control activo*.

Grupo experimental. En un ensayo clínico, el grupo que recibe el tratamiento que se desea evaluar, en contraposición al grupo de referencia, que recibe placebo o bien un tratamiento activo ya conocido, aceptado y establecido.

Hapteno. Pequeña molécula que por sí sola no puede estimular la formación de anticuerpos pero que, cuando se fija a una molécula mayor (que actúa

como transportadora), es capaz de estimular la formación de anticuerpos. Los anticuerpos producidos se fijarán bien al hapteno o bien al transportador. La mayoría de los fármacos tienen moléculas pequeñas y no desencadenan reacciones de hipersensibilidad alérgica por sí solos, sino como haptenos; un ejemplo de hapteno es el radical bencilpeniciloil derivado de las penicilinas, que se fija a radicales amínicos ($-\text{NH}_2$) proteicos. Véanse también *Anticuerpo* y *Antígeno*.

H₀. Véase *Hipótesis nula*.

H₁. Véase *Hipótesis alternativa*.

Heterogeneidad. Diferencia entre la variabilidad de medidas en un grupo y la variabilidad de las mismas medidas en otro grupo.

Hipótesis. Suposición, fundada en observaciones o reflexiones, que puede conducir a predicciones refutables. También, conjetura elaborada de forma que pueda ser comprobada y refutada.

Hipótesis alternativa (H₁). Generalmente se define como que la hipótesis nula (no hay diferencias) no es cierta. Si el objetivo del ensayo es comparar un fármaco con placebo, la hipótesis nula consistiría en que no hay diferencias entre los dos grupos, y la hipótesis alternativa en que hay una diferencia. Véase también *Hipótesis nula*.

Hipótesis nula (H₀). Hipótesis de que no existe diferencia entre dos grupos (por ej., dos tratamientos). Cuando ambos grupos difieren en cuantía suficiente, la hipótesis nula es muy improbable. Véanse también *Hipótesis alternativa*, *P*, *Prueba de significación* y *Significación estadística*.

Huérfano. Véase *Medicamento huérfano*.

IAR. Véase *Incremento absoluto del riesgo*.

ICH (International Conference on Harmonization). Véase *Conferencia Internacional de Armonización*.

ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). Véase *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*.

Idiosincrasia. Tipo de efecto indeseado debido a una peculiar sensibilidad individual a los efectos de un fármaco. Puede tratarse de una sensibilidad de base genética (por ej., hemólisis por déficit en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). También puede ser determinado por una enfermedad concomitante (por ej., erupción cutánea por amoxicilina en un paciente con mononucleosis infecciosa). Véase también *Efecto indeseado*.

IFPMA. Véase *Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos*.

IMC. Véase *Índice de masa corporal*.

Impreso CIOMS. Modelo de impreso estandarizado para la notificación, por compañías farmacéuticas a autoridades reguladoras, de acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el uso de fármacos.

IMS. *Intercontinental Medical Statistics*, empresa global que elabora estadísticas de ventas, prescripción y otros aspectos comerciales del consumo de medicamentos; sus clientes son sobre todo los laboratorios farmacéuticos.

Incidencia. Número de nuevos casos de una enfermedad durante un período dado y en una población determinada. Véanse también *Prevalencia*, *Tasa de incidencia* y *Tasa de prevalencia*.

Incremento absoluto del riesgo (IAR). Cuando el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un acontecimiento adverso, diferencia absoluta entre las tasas de acontecimientos adversos. Se calcula como $IAR = I_e - I_c$. Véase también *Número necesario para dañar*.

Incremento relativo del riesgo (IRR). Cuando el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un acontecimiento adverso, aumento proporcional de la tasa de acontecimientos adversos en el grupo experimental (I_e) relativa a la tasa en el grupo de referencia (I_c). Se calcula como $IRR = I_e / I_c$.

IND. Véase *Investigational new drug*.

Indicador. Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad.

Índice de masa corporal (sinónimo: Índice de Quetelet). Peso (en kg) dividido por la talla al cuadrado (en m²).

Índice de Quetelet. Véase *Índice de masa corporal*.

Inducción. Véase *Razonamiento inductivo*.

Inerte. Que no tiene acción biológica. Placebo puro. Véase *Placebo*.

Inferencia. Proceso de pasar de las observaciones y axiomas a las generalizaciones. En estadística, desarrollo de la generalización a partir de los datos de la muestra, generalmente con un margen de incertidumbre. Véase también *Intervalo de confianza*.

Informe Belmont. Informe elaborado por una comisión del Congreso de EEUU sobre la protección de los seres humanos objeto de la experimentación biomédica y conductual. En él se enuncian los principios éticos básicos a partir de los cuales se puedan “formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas, de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos”. Los tres principios éticos básicos enunciados en el Informe Belmont fueron el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia. Véanse *Beneficencia*, *Bioética*, *Justicia*, *No maleficencia* y *Respeto por las personas*.

Infranotificación. En la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, fenómeno por el que sólo una fracción del número real de efectos

indeseados son notificados al centro correspondiente de farmacovigilancia. Se calcula que se notifica menos de un 5% (y probablemente incluso menos de un 1%) de los efectos indeseados graves. Véanse también *Efecto indeseado*, *Farmacovigilancia*, *Notificación espontánea de reacciones adversas*, *Notificación selectiva*, *Sistema Español de Farmacovigilancia y Tarjeta amarilla*.

Ingeniería genética. Uso de tecnología de recombinación de ADN para alterar la estructura de los genes y crear nuevos genes. Estas técnicas han contribuido a un mejor conocimiento de las funciones de enzimas y receptores, y abren nuevos caminos para el tratamiento de enfermedades genéticas como la fibrosis quística o la distrofia muscular. Véanse también *ADN recombinante*, *Biotecnología*, *Biotecnología genética* y *Gen*.

Ingrediente activo. Véase *Principio activo*.

Inspección. Acto mediante el cual la autoridad reguladora correspondiente realiza una revisión de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro material relacionados con un ensayo, y que pueden encontrarse en el centro en el que se realiza el ensayo o en otros lugares (sede del promotor, la organización de investigación clínica u otra).

Intención de tratar. Véase *Análisis por intención de tratar*.

Interacción. Actuación interdependiente de dos o más causas para producir o impedir un efecto. En estadística, factor que modifica el efecto de un supuesto factor causal.

Interleucinas. Véase *Citocinas*.

***International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*.** Véase *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*.

***International Conference on Harmonisation (ICH)*.** Véase *Conferencia Internacional de Armonización*.

***International data sheet (IDS)*.** Ficha técnica internacional de un producto, utilizada generalmente por el promotor, o bien por las autoridades reguladoras, cuando todavía no existe una ficha técnica. Véase también *Ficha técnica*.

***International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)*.** Véase *Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos*.

Interpolación. Predicción del valor de una variable que se encuentra dentro del intervalo de observaciones. Véase también *Extrapolación*.

Intervalo. Recorrido entre los valores extremos (menor y mayor) registrados o detectados en una muestra de datos.

Intervalo de confianza. Margen o recorrido comprendidos entre dos valores extremos (el límite inferior y el superior), entre los que cabe esperar el valor medio real de la población. El intervalo de confianza al 95% de un determina-

do valor indica que, si fuera posible repetir el experimento varias veces en condiciones idénticas, en 95 de cada 100 experimentos la estimación central se encontraría en el intervalo de confianza.

Intervención. Cualquier acción (preventiva, diagnóstica, sintomática o curativa) aplicada con el fin de modificar el curso de una enfermedad potencial o manifiesta.

Investigador. Según el artículo 16 del Real Decreto 561/1993 "el investigador principal es quien dirige la realización práctica del ensayo y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él". Entre otras, son obligaciones de investigador conocer a fondo las propiedades de los medicamentos, obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo, y garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo. Véanse también *Monitor*, *Promotor*, *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Investigational new drug. Término usado por la FDA norteamericana para designar un producto que ha sido aprobado para la realización de estudios clínicos en la especie humana. Véanse también *Food and Drug Administration* y *Producto en fase de investigación*.

Isomería cis/trans. Cuando dos átomos de carbono están unidos por un doble enlace, no tienen la misma posibilidad de rotar que si estuvieran unidos por un enlace simple. Los radicales sustituidos en cada uno de estos dos átomos tienen por lo tanto su orientación fijada. Si dos radicales de los dos átomos están dispuestos en lados opuestos del doble enlace, la estructura es *trans*, y si están en el mismo lado la estructura es *cis*. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Forma racémica*, *Isómero óptico* y *Racemato*.

Isómero. Dos o más compuestos que tienen la misma fórmula empírica (es decir, la misma cantidad de cada uno de los átomos que conforman sus estructuras), estructuras químicas casi idénticas y propiedades biológicas diferentes, debido a la diferente disposición de los átomos de su molécula. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Isomería cis/trans* e *Isómero óptico*.

Isómero óptico. Cada una de las dos posibles estructuras especulares que puede tener un compuesto como consecuencia de la existencia de un átomo de carbono que está sustituido con cuatro radicales diferentes. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero* y *Isomería cis/trans*.

Ji cuadrado (χ^2). Prueba estadística utilizada para determinar el grado de asociación entre variables categóricas. Véase *Variable categórica*.

Justicia. Principio de bioética según el cual se debe tratar a todos los seres humanos con consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos y en especial de los menos favorecidos. Para ello es necesario distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa. Véanse también *Bioética* e *Informe Belmont*.

Kaplan-Meier, función. Véase *Función de supervivencia*.

Kolmogorov-Smirnov. Véase *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*.

Kruskal-Wallis. Véase *Prueba de Kruskal-Wallis*.

Letalidad. Véase *Tasa de letalidad*.

Ley del Medicamento. En España, Ley 25/1990, de 20 de diciembre (BOE 306, de 22 de diciembre de 1990, págs. 38228-38426), que establece el principio de intervención pública en la comercialización de los medicamentos; una lista cerrada de las categorías de medicamentos legales; las condiciones a las que se debe ajustar la investigación de medicamentos (especialmente en personas); los criterios que deben regir el proceso de evaluación, previo a la autorización de la especialidad farmacéutica; las condiciones de fabricación y de tráfico exterior de medicamentos; la vigilancia de reacciones adversas; la financiación pública y la revisión periódica de los medicamentos disponibles. El Título Primero se refiere a disposiciones generales, el Segundo a los medicamentos, el Tercero a ensayos clínicos, el Cuarto a los fabricantes y distribuidores, el Quinto a las garantías sanitarias del comercio exterior de medicamentos, el Sexto al uso racional de los medicamentos, el Séptimo a las comisiones consultivas de la Administración Sanitaria del Estado, el Octavo a la intervención de los precios de los medicamentos, el Noveno al régimen sancionador y el Décimo a las tasas.

Ligando. Grupo estructural de una sustancia bioactiva (endógena o exógena) que contribuye a la fijación al receptor. Átomo o molécula que se fija a otro átomo o molécula; en este significado se suele aplicar a la más pequeña de las especies que interactúan. Fármaco (agonista o antagonista) marcado con un radioisótopo utilizado en farmacología experimental para medir el grado de fijación a receptores.

Liposoma. Pequeña vesícula de una membrana formada por una doble capa de fosfolípido y proteína, con interior acuoso, que puede transportar un fármaco. Los liposomas se preparan a partir de moléculas de fosfolípido que contienen a la vez una región hidrofílica y una hidrofóbica. Estas moléculas son sometidas a una energía sónica de alta frecuencia, en un medio que contiene el fármaco. Pueden usarse para permitir la absorción gastrointestinal de moléculas que aisladamente son digeridas y/o no se absorben (por ej., heparina, insulina), para reducir la toxicidad de fármacos administrados por vía intravenosa (por ej., anfotericina B), como transportadores de ácidos nucleicos en terapia génica y para estudiar flujos de membrana de iones. Véanse también *Oligonucleótidos antisentido* y *Terapia génica*.

Lote. Cantidad de un medicamento producida en un mismo ciclo de manufactura. El lote se caracteriza por su homogeneidad en relación con el contenido de fármaco(s) activo(s), excipientes, formulación y otros procedimientos, así como almacenamiento y en algunos casos transporte.

Mab. *Monoclonal antibody*. Véase *Anticuerpo monoclonal*.

MaLAM (*Medical Lobby for Appropriate Medicine*). Organización internacional de defensa del consumidor que vigila el comportamiento de las compañías farmacéuticas transnacionales, sobre todo en relación con sus prácticas de promoción en países en desarrollo.

Mann-Whitney. Véase *Prueba de Mann-Whitney*.

Manual del investigador. Documento que describe con detalle y de manera actualizada los conocimientos preclínicos y clínicos sobre un producto en fase de investigación. La ICH lo define como recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos en investigación que son relevantes para el estudio del producto en sujetos humanos. Su propósito es suministrar a los investigadores y a otras personas implicadas en el ensayo la información que facilite la comprensión y/o la base de muchos de los puntos claves del protocolo (por ej., dosis, intervalos de administración, técnica de administración, procedimientos de seguimiento, etc.), además de su cumplimiento. Contiene ocho apartados: un prólogo con una declaración opcional de confidencialidad y una página opcional de firmas, seguido de índice, resumen, introducción, propiedades físicas, químicas y farmacéuticas, estudios no clínicos, estudios en seres humanos y resumen de los datos y orientación para el investigador. Véanse también *Conferencia Internacional de Armonización (ICH)* y *Producto en fase de investigación clínica*.

MCA. *Medicines Control Agency*. La agencia reguladora de los medicamentos en el Reino Unido.

McNemar. Véase *Prueba de McNemar*.

MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs*). Diccionario de términos de acontecimientos adversos. Véanse también *COSTART* y *WHO-ART*.

Media aritmética. En una población o en una muestra, es la suma de todas las observaciones dividida por el número de las mismas. Véanse también *Desviación estándar*, *Distribución de frecuencias*, *Mediana* y *Moda*.

Media geométrica. Medida de tendencia central, particularmente útil para datos sesgados, es decir que no se distribuyen del mismo modo por encima y por debajo del valor de la media aritmética. Es la raíz enésima del producto de n números, o también el antilogaritmo de la media de los logaritmos de todos los números.

Mediana. En una población o en una muestra, es el valor que ocupa la posición central cuando todos los valores se disponen en orden de mayor a menor. En una distribución normal la mediana corresponde al percentilo 50. Véanse también *Distribución de frecuencias*, *Distribución normal*, *Media*, *Moda* y *Percentilo*.

Medicación de rescate. Medicación utilizada para el tratamiento de signos y síntomas de una enfermedad, que se usa sobre todo cuando se evalúan inter-

venciones preventivas. Por ejemplo, en un ensayo clínico a doble ciego sobre el tratamiento del dolor postoperatorio, el protocolo suele prever el uso de medicación de rescate (un analgésico efectivo y conocido, de uso habitual y no comparado en el ensayo) en caso de que la respuesta clínica analgésica sea insuficiente; en estos ensayos clínicos la frecuencia de uso de la medicación de rescate se suele tomar como variable de evaluación de los resultados.

Medicamento. Sustancia o mezcla de sustancias utilizadas para prevenir o tratar una enfermedad o con finalidad diagnóstica. Véanse también *Especialidad farmacéutica*, *Fármaco*, *Forma farmacéutica* y *Principio activo*.

Medicamento genérico. Véase *Especialidad farmacéutica genérica*.

Medicamento huérfano. En una economía de mercado las enfermedades raras (por ej., algunas enfermedades genéticas) pueden no ser investigadas, y no se desarrollan tratamientos para ellas, simplemente porque no constituyen un mercado potencial suficiente. Lo mismo ocurre con enfermedades que no son raras, pero que ocurren en países pobres, en los que no existe un "mercado" potencial para nuevos fármacos específicos. Cuando un fármaco no es desarrollado porque el detentador de la patente considera que no recuperará los costes de este desarrollo, se lo denomina medicamento huérfano, y su indicación potencial se denomina enfermedad huérfana.

Medicina basada en la evidencia. Véase *Medicina basada en pruebas*.

Medicina basada en pruebas. Práctica de la medicina basada en la integración de la maestría clínica de cada médico (es decir, el dominio del conocimiento y el juicio adquirido por la experiencia) con las mejores pruebas clínicas externas disponibles obtenidas en investigaciones sistemáticas. También ha sido definida como la utilización consciente y juiciosa de las mejores demostraciones provenientes de la investigación clínica para la toma de decisiones en el cuidado de cada paciente. Concebida en estos términos, la medicina basada en pruebas no es (o no debería ser) una novedad conceptual. En España ha hecho fortuna el término "medicina basada en la evidencia". Sin embargo, el significado de la palabra *evidence* ("*anything that you see, experience, read or are told that causes you to believe that something is true or has really happened*") no equivale al de la palabra castellana *evidencia* ("certidumbre manifiesta y tan perceptible, que nadie puede racionalmente dudar de ella"). En consecuencia, la mala traducción de *evidence* por *evidencia* introduce una idea sesgada del concepto, dado que invita a interpretar que las conclusiones de la medicina basada en pruebas no pueden ser objeto de duda (por ser "evidentes").

Metaanálisis. Integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios sobre un problema determinado. Consiste en identificar y revisar los estudios controlados sobre un determinado problema, con el fin de dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles. Dado que incluye un número mayor de observaciones, un metaanálisis tiene un poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye. Los

dos principales problemas metodológicos de los metaanálisis de ensayos clínicos son (1) la heterogeneidad entre los ensayos incluidos (en términos de características clínicas y sociodemográficas de las poblaciones incluidas en cada ensayo, los métodos de evaluación clínica aplicados, la dosis, forma farmacéutica o pauta de dosificación del fármaco evaluado, etc.), y (2) el posible sesgo de publicación (derivado de que no todos los ensayos clínicos realmente realizados han sido publicados). Véanse también *Heterogeneidad, Metaanálisis acumulado, Overview, Poder estadístico, Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

Metaanálisis acumulado. Metaanálisis en el que se muestran estimaciones continuamente puestas al día a medida que se van completando y publicando los estudios que son su objeto. Véase también *Metaanálisis*.

Metabolismo. Término general referido a las reacciones químicas, generalmente catalizadas por enzimas, que ocurren en el organismo. Véase también *Metabolización*.

Metabolización. Transformación química de un xenobiótico por el organismo. Los sistemas enzimáticos que dan lugar a esta biotransformación no tienen la especificidad de sustrato propia de los procesos enzimáticos del metabolismo orgánico, y son generalmente sistemas de transporte de electrones mediados por citocromos. La mayor parte de las reacciones de metabolización de fármacos ocurren en el hígado. Véanse también *Citocromo P450* y *Xenobiótico*.

Metabolización de primer paso. Los fármacos absorbidos desde el estómago o la porción alta del intestino son drenados al sistema porta y deben pasar por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Algunos fármacos (por ej., ácido acetilsalicílico, petidina, propranolol) son ya metabolizados en proporción importante en ocasión de este primer paso por el hígado, lo que determina una disminución de su biodisponibilidad. Por extensión, en ocasiones también se refiere como metabolización de primer paso la que pueda tener lugar en la luz intestinal (a cargo de bacterias intestinales) o en la pared intestinal (generalmente a cargo del citocromo *P450*). Véanse también *Biodisponibilidad* y *Metabolización*.

Metodología. Estudio científico de los métodos. Vocablo objeto de mal uso y abuso, que a menudo se emplea simplemente para hacer referencia al método de un estudio.

Me-too drugs. Véase *Fármacos yo también*.

Mini Examen Cognoscitivo. Escala de puntuación de la función cognitiva utilizada en numerosos ensayos clínicos y otros estudios. Puede dar una puntuación máxima de 35 puntos, en los siguientes aspectos: orientación temporoespacial (hasta 10 puntos), fijación/retención (hasta 3), concentración y cálculo (hasta 8), memoria (hasta 3) y lenguaje y construcción (hasta 11). Se han propuesto puntos de corte de 27-28 puntos para pacientes no geriátricos y 23-24 para geriátricos. Sus principales ventajas son que es fácil de aplicar, mide as-

pectos relevantes de la función cognitiva y hay versiones en castellano validadas en España. Su principal desventaja es que tiene escasa sensibilidad para detectar modificaciones sutiles de la función cognitiva.

Mini-Mental State Examination. Véase *Mini Examen Cognoscitivo*.

Minimización de costes. Estrategia consistente en evaluar la cantidad óptima que se debe gastar con el fin de minimizar la función de coste global. Véanse también *Análisis de minimización de costes* y *Función de coste*.

MMSE. *Mini-Mental State Examination*, véase *Mini Examen Cognoscitivo*.

Moda. En una población o en una muestra, es el valor más frecuente de una serie de observaciones. Véanse también *Distribución de frecuencias*, *Media aritmética* y *Mediana*.

Modelo. Representación simplificada diseñada para facilitar la predicción y el cálculo.

Modelo bicompartimental. Modelo farmacocinético en el que se considera que el organismo está constituido por dos tipos de regiones, en las que el fármaco difunde de manera diferente, en velocidad y en concentración. La curva de caída de las concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis única por vía intravenosa muestra dos fases, una primera de caída más rápida de las concentraciones plasmáticas (denominada fase α), que refleja a la vez procesos de distribución y eliminación, y una segunda de caída más lenta (denominada fase β), que refleja procesos de eliminación. Véanse también *Modelo* y *Volumen aparente de distribución*.

Modelo de efectos al azar. Modelo estadístico (utilizado sobre todo en el análisis de datos de ensayos multicéntricos y de metaanálisis) en el que se supone que algunos de los elementos incluidos en el análisis han sido seleccionados al azar a partir de una población de referencia. Dos asunciones básicas frecuentes son que los pacientes constituyen una muestra seleccionada al azar de todos los pacientes con la enfermedad o síntoma de interés, y que los centros participantes en el estudio constituyen una muestra seleccionada al azar de todos los centros que tratan la enfermedad. Véanse también *Ensayo clínico multicéntrico*, *Modelo de efectos fijos*, *Modelo de efectos al azar* y *Metaanálisis*.

Modelo de efectos fijos. Modelo estadístico (utilizado sobre todo en el análisis de datos de ensayos multicéntricos y de metaanálisis) en el que se asume que se desea hacer inferencias sobre niveles determinados de un factor del estudio, y no sobre otros factores. Su utilización o no depende de si se considera que los resultados obtenidos son aplicables sólo a los centros que participaron en el estudio, o si se considera que estos centros constituyen una muestra seleccionada al azar de todos los centros que hubieran podido participar en el estudio, de modo que los resultados son aplicables a todos los centros posibles. El modelo de efectos fijos supone la primera de estas posibilidades; el modelo

de efectos al azar supone la segunda. Véanse también *Modelo de efectos al azar* y *Modelo de efectos mixtos*.

Modelo de efectos mixtos. Modelo estadístico que contiene una mezcla de diferentes tipos de parámetros; de manera específica, contiene efectos fijos y efectos al azar.

Modelo lineal. Modelo estadístico en el que el valor de un parámetro y es igual a $a + bx$, en donde a (ordenada en el origen) y b (pendiente, cuyo valor está incluido entre -1 y $+1$) son constantes.

Modelo logístico. Modelo estadístico de probabilidad de la enfermedad y en función de un factor de riesgo x , en el que $P(y/x) = 1/1 + e^{\alpha - \beta x}$, en donde $P(y/x)$ es la probabilidad de que aparezca y entre los expuestos al factor x y e es la función exponencial natural. En el modelo logístico múltiple el término βx es sustituido por un término lineal que comprende varios factores, por ejemplo $\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$, si existen dos factores x_1 y x_2 .

Modelo monocompartimental. Modelo farmacocinético en el que se considera que el fármaco difunde de manera instantánea y homogénea. Véanse también *Modelo y Volumen aparente de distribución*.

Modificadores de la respuesta biológica. Término propuesto por los Institutos Nacionales del Cáncer de Estados Unidos en 1978, que comprende las sustancias naturales o sintéticas que modifican las respuestas biológicas a las células tumorales o las respuestas inmunitarias. Véanse también *Citocinas* y *Efectores inmunitarios*.

Monitor. Según el artículo 15 del Real Decreto 561/1993, "es monitor del ensayo clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona". Véanse también *Investigador*, *Promotor*, *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Monitorización. Anglicismo que se usa con diferentes significados. Véase *Supervisión*.

Monofármaco. Dícese de los medicamentos que contienen un solo principio activo.

Monopsonia. Situación de mercado en la que hay un comprador único (por ej., una única organización proveedora de servicios de atención a la salud). Véase también *Oligopsonia*.

Mortalidad. Véase *Tasa de mortalidad*.

Muestra. Fracción seleccionada de una población determinada, idealmente representativa de la población de referencia y de tamaño suficiente. Véanse también *Sesgo*, *Sesgo de Berkson* y *Sesgo de selección*.

Muestras para investigación clínica. Son las muestras de medicamentos o de productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos. Según el artículo 18 del Real Decreto 561/1993, serán proporcionadas gratuitamente por el promotor. Su distribución al investigador debe hacerse a través del servicio de farmacia correspondiente, el cual se responsabilizará de su correcta conservación y dispensación. En la etiqueta deben constar como mínimo el código del protocolo, el número de unidades y su forma galénica, la vía de administración, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora, el nombre del director técnico responsable, el número de lote, la fecha de caducidad y las condiciones especiales de conservación si las hubiera, así como la inscripción "Muestra para investigación clínica". Véanse también *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Muestreo. Selección de los sujetos de una población que tomarán parte en un estudio. Una vez se ha definido de manera precisa la población a la que se refiere un ensayo clínico, los participantes deben ser idealmente seleccionados de manera aleatoria, es decir, de manera que cada participante potencial de la población estudiada tenga las mismas probabilidades de ser incluido en la muestra. Rara vez esto ocurre, porque las personas identificadas como elementos de la población de referencia pueden tener alguna característica que los hace precisamente identificables.

Mutagénesis. Producción de alteraciones del material genético celular (genes, cromosomas) que da lugar a una modificación permanente de la constitución hereditaria. Véanse también *Carcinogénesis*, *Carcinógeno*, *Genoma* y *Teratogenia*.

National Health Service. Servicio Nacional de Salud, en Gran Bretaña y en otros países anglosajones con sistemas públicos y universales de atención a la salud.

National Institute for Clinical Excellence. Instituto constituido por el Ministerio de Salud británico, para evaluar nuevos medicamentos y tecnologías y proponer protocolos de utilización diagnóstica y terapéutica. También tiene como función auditar el uso de ciertos medicamentos y el tratamiento de ciertas enfermedades en el marco del NHS británico.

NHS. Véase *National Health Service*.

NICE. Véase *National Institute for Clinical Excellence*.

Nivel beta. Probabilidad de cometer un error de tipo II. Véase *Error de tipo II*.

Nivel de significación. En las pruebas de significación estadística, es el valor de p , el cual, en sentido estricto, en un ensayo clínico debe ser preespecificado en la fase de diseño. El nivel aceptado con mayor frecuencia es de 0,05, pero también se pueden aplicar niveles de 0,01, 0,001, etc. Véanse también *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización*, *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *Prueba de Kruskal-Wallis*, *Prueba de la U de Mann-Whitney* y *Prueba de significación estadística*.

NNH. Number needed to harm. Véase *Número necesario para dañar*.

NNT. *Number needed to treat.* Véase *Número que es necesario tratar.*

No maleficencia. Principio de bioética que obliga a no hacer nada malo, aunque alguien lo pida. Es maleficente la realización de un ensayo clínico que no va a tener validez científica, porque la hipótesis no sea plausible o porque el diseño no sea metodológicamente correcto. Véanse también *Bioética, Equipoise* e *Informe Belmont.*

Nombre genérico. Nombre de cada fármaco, propuesto por la OMS y aceptado internacionalmente. Esta denominación toma algunas sílabas del nombre químico original y un prefijo o sufijo suele identificarlo como correspondiente a un determinado grupo farmacológico (por ej., el prefijo *cef* para las cefalosporinas o el sufijo *tidina* para antihistamínicos, sobre todo los H₂). La OMS publica en la Crónica de la OMS una propuesta de nombre genérico llamada Propuesta de Denominación Común Internacional (DCI). A partir de este momento se abre un período de cuatro meses para la presentación de comentarios, objeciones y propuestas alternativas. A continuación aprueba una DCI recomendada, que es aceptada como único nombre genérico por la mayoría de los Estados Miembros. Esto no siempre ocurre: por ej., en Estados Unidos el nombre genérico del *paracetamol* es *acetaminofeno* y el del *salbutamol* es *albuterol*). Véase también *Especialidad farmacéutica genérica.*

Notificación espontánea de reacciones adversas. Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, en impresos diseñados para tal fin ("tarjeta amarilla"), de sospechas de efectos indeseados producidos por medicamentos. Desde su puesta en marcha en los años sesenta en varios países y en España en 1982, la notificación espontánea se ha mostrado útil para el descubrimiento de "nuevos" efectos indeseados, previamente no descritos, así como para un conocimiento más profundo de su clínica, evolución y pronóstico. Sin embargo, debido a que la mayoría de los efectos indeseados graves no son notificados y a la notificación selectiva, se considera que es un método adecuado para formular hipótesis, pero no para cuantificar los riesgos. Véanse también *Efecto indeseado, Farmacovigilancia, Infranotificación, Notificación selectiva, Sistema Español de Farmacovigilancia y Tarjeta amarilla.*

Notificación selectiva. En la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, sesgo consistente en la comunicación preferente de ciertos efectos indeseados, bien a causa de su naturaleza clínica (el médico tiende a sospechar más la implicación de medicamentos ante ciertos cuadros, como los cutáneos o las discrasias hemáticas) o bien porque se sospeche la implicación causal de ciertos fármacos (en general se tienden a notificar preferentemente los acontecimientos adversos asociados que ocurren en pacientes tratados con medicamentos de reciente introducción en terapéutica, o de los que se había oído hablar). Véanse también *Efecto indeseado, Farmacovigilancia, Infranotificación, Notificación espontánea de reacciones adversas, Sesgo, Sistema Español de Farmacovigilancia y Tarjeta amarilla.*

Nube de puntos. Gráfica en la que cada elemento es representado por un punto, cuya posición es determinada por los valores de dos variables (una de las cuales es representada en el eje de abscisas y la otra en el de ordenadas).

Number needed to treat. Véase *Número que es necesario tratar*.

Número necesario para dañar (NNH, number needed to harm). Número de pacientes que deben tomar el tratamiento experimental para que se produzca un caso adicional de un determinado acontecimiento adverso, en comparación con los pacientes que reciben el tratamiento de referencia. Es igual a $1/IAR$. Véase también *Incremento absoluto del riesgo (IAR)*.

Número que es necesario tratar (NNT). Cuando el tratamiento experimental incrementa la probabilidad de un acontecimiento favorable (o cuando disminuye la de un acontecimiento adverso), número de pacientes que hay que tratar para dar lugar a un paciente más con mejoría (o para prevenir un acontecimiento adverso adicional). Se calcula como $1/RAR$, redondeado al número entero inmediatamente siguiente, acompañado de un intervalo de confianza al 95%. Véanse también *Reducción absoluta del riesgo (RAR)* y *Reducción relativa del riesgo (RRR)*.

NYHA (New York Heart Association). Asociación Cardiológica de Nueva York. La Clasificación de la NYHA se usa comúnmente en ensayos clínicos en cardiología, para caracterizar a los pacientes con insuficiencia cardíaca según el grado de evolución de la enfermedad. Incluye cuatro clases. En la clase I (asintomática) el paciente no presenta limitaciones en la actividad física a pesar de la presencia de cardiopatía (de hecho, sólo puede ser sospechada si el paciente presenta antecedente de cardiopatía, la cual es confirmada con pruebas especializadas, por ej., ecocardiografía). En la II (ligera) el paciente presenta discreta limitación de la actividad física, de modo que aparece disnea de grandes esfuerzos (por ej., al caminar en un plano muy inclinado o al subir escaleras); los pacientes de este grupo pueden hacer vida casi normal y trabajar. En la III (moderada) hay una mayor limitación de la actividad, que interfiere con el trabajo; aparecen síntomas al caminar en superficie llana. En la IV (grave) los pacientes no pueden realizar ninguna actividad física sin que aparezcan síntomas; presentan disnea en reposo y tienen escasa movilidad.

Observancia. Grado en que un paciente sigue las instrucciones médicas dadas en ocasión de la prescripción de un medicamento. Los métodos propuestos para estudiarla se clasifican en directos (determinación del fármaco, de sus metabolitos o de un marcador añadido al medicamento en sangre, orina u otros humores), e indirectos (evaluación del curso clínico de la enfermedad tratada, recuentos de prescripciones dispensadas en farmacia, entrevista estructurada, recuento de comprimidos y registro electrónico en el frasco). Recientemente, estudios con registro electrónico en la tapa del frasco que contiene la medicación (en los que se asume que el paciente toma una dosis prescrita cada vez que abre el frasco) han puesto de relieve una tasa muy elevada de inobservancia, incluso entre

pacientes sometidos a tratamientos de alto riesgo (por ej., en el uso de ciclosporina para la prevención del rechazo de órgano tras un trasplante de corazón). El término "observancia" (según el Diccionario Casares, "cumplimiento exacto y puntual de lo mandado o convenido") es más específico que el término "cumplimiento" ("hacer uno aquello a que está obligado").

Odds ratio. Véase *Razón de ventajas*.

Oligonucleótido. Secuencia de ADN compuesta por unos cuantos nucleótidos, y por lo tanto sólo un número limitado de codones. Véase también *Codón*.

Oligonucleótidos antisentido. Pequeños fragmentos de ADN de una sola hélice preparados por ingeniería genética para que tengan bases que sean complementarias con las bases del segmento diana de un gen (ADN) o del ARN mensajero producido por este gen. Los oligonucleótidos antisentido se fijan a su fragmento diana (por emparejamiento de bases tal como fue descrito por Watson y Crick) con exquisita especificidad, e impiden la expresión de esta parte del material genético. Abren la posibilidad de inhibir de manera precisa la función de un gen o de un producto genético. La diana más frecuente es el ARNm, con lo que se bloquea la traducción. Es posible que puedan ser utilizados para bloquear oncogenes y genes que determinan resistencia farmacológica en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades. También se emplean para bloquear genes específicos, por ejemplo los determinantes de un receptor de interés, con el fin de investigar la función de la proteína expresada por estos genes. Véanse también *Expresión, Ingeniería genética, Oligonucleótido, Oncogen, Terapia génica y Traducción*.

Oligopsonia. Situación de mercado en la que hay un número relativamente bajo de grandes compradores que tienen una importante cuota del total de adquisiciones. Véase también *Monopsonia*.

OMC. Véase *Organización Mundial del Comercio*.

Oncogen. Gen de mamífero o de virus que, cuando es activado, da lugar a proliferación celular y desarrollo de un tumor. Véanse también *Gen y Oncoproteína*.

Oncoproteína. Proteína producida como resultado de la activación de un oncogen, que es responsable del desarrollo de un tumor.

OR (odds ratio). Véase *Razón de ventajas*.

Organización de investigación clínica. Empresa que realiza trabajos de investigación clínica por encargo. Con el fin de acelerar el proceso de desarrollo de nuevos fármacos, las compañías farmacéuticas tienden a dejar de dirigirse a centros universitarios, en beneficio de las CRO (en Estados Unidos en 1991 un 80% de las inversiones industriales en ensayos clínicos se dirigió a centros universitarios; en 1998 esta proporción había caído a 40%). Algunos datos indican que el sector comercial completa los ensayos clínicos con mayor rapidez que los centros médicos universitarios. Las CRO ofrecen un menú de

servicios a los fabricantes. Existen centenares de CRO que compiten por el negocio de los ensayos clínicos. Las mayores son *Quintiles Transnational* y *Covance*. Véase también *Site-management organization*.

Organización Mundial del Comercio. Organismo de las Naciones Unidas creado en 1995 por el llamado Acuerdo de Marrakesh, cuyos objetivos son ayudar al desarrollo del comercio en un sistema abierto, arbitrar conflictos comerciales entre gobiernos, organizar negociaciones comerciales y supervisar los acuerdos globales de comercio aprobados durante la llamada Ronda Uruguay de negociaciones. Nótese que la OMC es la primera institución global dependiente de Naciones Unidas que tiene facultad ejecutiva, incluida la de sancionar a países por motivos comerciales. Véase también *Acuerdo TRIPs*.

OTC. Siglas que significan **Over-the-counter** en inglés, medicamentos de mostrador, medicamentos que pueden ser dispensados sin receta.

Outcome. Véase *Desenlace*. En inglés este término se usa también para designar variables predeterminadas en un ensayo clínico (por ej., mortalidad cardiovascular + reinfarto, en ensayos clínicos con pacientes que han sufrido un infarto de miocardio).

Outliers. Véase *Valores extremos*.

Over-the-counter. Véase **OTC**.

Overview. (Sinónimo: visión de conjunto). Término inglés que significa revisión conjunta, revisión de conjunto. Se suele aplicar al metaanálisis de estudios que no han sido realizados exactamente sobre la misma patología, sino sobre patologías similares, o que podrían ser consecuencia de la acción de los mismos factores de riesgo y de una evolución etiopatogénica paralela (por ej., antiagregantes plaquetarios en la prevención del accidente vascular cerebral y de la cardiopatía isquémica). Véanse también *Metaanálisis*, *Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

P (probabilidad). Seguida de la abreviatura n.s. (no significativa) o del símbolo < (inferior a) y una cifra decimal (por ejemplo 0,05 o 0,01), indica la probabilidad de que la diferencia observada en una muestra haya ocurrido puramente por azar siendo los grupos comparados realmente semejantes, es decir bajo la hipótesis nula. Véanse también *Hipótesis nula*, *Prueba de significación* y *Significación estadística*.

Paradoja de Simpson. Resultados aparentemente contradictorios que se pueden obtener cuando se compara el resultado de un análisis global con el de un análisis de subgrupos. Supóngase que se realizan dos ensayos. En el primero, con 18 pacientes, 5 de los 11 que recibieron el tratamiento A mejoraron (45%) y 3 de los 7 que recibieron el tratamiento B mejoraron (43%). En el segundo ensayo, con 23 pacientes, 6 de los 9 que recibieron el tratamiento A mejoraron (67%), en comparación con 9 de los 14 que recibieron el tratamiento B (64%). En ambos ensayos el tratamiento A fue ligeramente superior al B; sin embargo, en conjun-

to mejoraron 11 de los 20 tratados con A (55%), en comparación con 12 de los 21 tratados con B (57%), de manera que los resultados combinados están en contradicción con los de cada ensayo. La paradoja de Simpson ilustra que el análisis de subgrupos puede dar lugar a conclusiones equívocas si se realiza una vez que el ensayo ha terminado. Véase también *Análisis de subgrupos*.

Paralelo, ensayo. Véase *Ensayo paralelo*.

Parámetro. En matemáticas, constante en una fórmula o en un modelo. En estadística y epidemiología, característica medible de una población.

Parámetro de localización. Parámetro usado para describir la localización de un grupo de datos determinado. Los más comúnmente empleados son la media, la mediana y la moda. Véanse también *Media, Mediana y Moda*.

Pauta de administración. Especificación conjunta de la dosis, intervalo de administración, forma farmacéutica y duración de un tratamiento.

PCR. Polymerase chain reaction. Véase *Reacción de la polimerasa en cadena*.

Pegilación. Las proteínas obtenidas por técnicas de ADN recombinante son difíciles de obtener y en consecuencia son caras. Para tratar a un paciente determinado, si se pudiera disponer de proteínas con una semivida de eliminación larga, la duración del efecto de cada dosis aumentaría, y como consecuencia disminuiría el coste global del tratamiento y aumentaría su comodidad. La semivida de eliminación de estas proteínas se puede aumentar modificando su estructura química. Una de estas modificaciones es la conjugación con polietilenglicol (PEG), conocida como pegilación. Esta técnica se está aplicando con interferones y con factores de crecimiento.

PEI. Véase *Producto en fase de investigación clínica*.

Percentilo. En una serie (suficientemente grande) de observaciones ordenadas (por ej., de menor a mayor), la parte que constituye un porcentaje determinado de todos los elementos de la serie. Por ejemplo, en una serie de valores de altura (en cm), el primer percentilo 10 estará constituido por los pesos del 10% de individuos más bajos, y el décimo percentilo 10 estará constituido por el 10% de sujetos más altos. Análogamente, el primer cuartilo o el primer quintilo consistirían, respectivamente, en el 25% y el 20% de individuos más bajos. En una distribución normal, la mediana equivale exactamente al percentilo 50 (un 50% de los individuos están por encima y un 50% por debajo de la mediana). Véanse también *Curtosis, Distribución normal, Desviación estándar, Media aritmética, Mediana y Moda*.

Período de inclusión. Término de significado relativo (pues depende en parte del protocolo del ensayo) para designar el período inicial de participación de cada paciente en un ensayo clínico. El período de inclusión puede planificarse para incrementar las dosis de manera progresiva (y en ocasiones individualizada), para comprobar la tolerabilidad del fármaco, para comprobar que el paciente cumple criterios de inclusión, etc.

Período de lavado. Período de un ensayo clínico durante el cual no se administra tratamiento activo, con el fin de evitar la influencia de tratamientos previos. Suele hacerse al principio en los ensayos paralelos y entre las diferentes modalidades de tratamiento en los ensayos cruzados. Véanse también *Efecto secuencia* y *Ensayo clínico secuencial*.

Placebo. Etimológicamente placebo significa “yo complaceré” en latín. Medicamento prescrito o administrado para complacer a un paciente. Medicamento sin principio activo y por lo tanto desprovisto de acción farmacológica específica. Un placebo puede ser farmacológicamente inerte (placebo puro) o contener sustancias que sólo son activas en ciertas circunstancias, pero no en el paciente que lo toma (por ej., una vitamina del complejo B o ácido ascórbico) (placebo impuro). En la evaluación clínica de fármacos se puede incluir un grupo tratado con placebo con el fin de diferenciar los efectos farmacodinámicos específicos de los efectos psicológicos asociados al acto terapéutico o de las fluctuaciones propias de la enfermedad. Véanse también *Efecto Hawthorne*, *Efecto placebo* y *Regresión a la media*.

Plausibilidad biológica. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles. Véanse también *Causalidad*, *Criterios* de *Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

PNT. Véase *Procedimientos normalizados de trabajo*.

Poder estadístico. Probabilidad de encontrar una diferencia significativa en el caso de que ésta realmente exista. Véanse también *Error de tipo II* y *Probabilidad beta*.

Polymerase chain reaction. Véase *Reacción de la polimerasa en cadena*.

Post hoc, ergo propter hoc. Véanse *Falacia post hoc, ergo propter hoc* y *Sesgo de significación post hoc*.

Postulados de Koch. En 1882 Koch propuso que deben cumplirse las siguientes condiciones antes de que se pueda aceptar una relación de causalidad en bacteriología: (1) en todos los casos de la enfermedad se debe poder demostrar la presencia del agente infeccioso; (2) el agente no debe hallarse en casos de otras enfermedades; (3) una vez aislado, el agente ha de reproducir la enfermedad en animales de experimentación, y (4) se tiene que poder recobrar el agente a partir de los animales con la enfermedad experimental. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford-Hill* y el Capítulo II.

Potencia. En farmacología, expresión de la actividad de un fármaco, en términos de la concentración o la cantidad necesaria para producir un efecto definido, o en relación con el efecto máximo alcanzable. Se suele emplear en farmacología experimental, también como relación entre la cantidad de un fármaco y su efecto, y suele medirse como la concentración a la que un fármaco produce la mitad del efecto máximo posible. Un fármaco más potente (es decir, que necesita menor

dosis para producir un mismo efecto) no es necesariamente más eficaz que otro. En estadística, poder estadístico. Véase también *Poder estadístico*.

Precio. El precio refleja el valor de los recursos para los que hay mercados. En una sociedad de mercado los precios reflejan la disposición a pagar.

Precio de referencia. En entidades proveedoras de servicios, financiación de una clase de fármacos equivalentes desde un punto de vista farmacológico o terapéutico según el precio de uno de ellos (de referencia), que generalmente es el menos caro.

Preparado oficial. Según la Ley del Medicamento, "aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico". Véase también *Formulario nacional*.

Prevalencia. Número de casos de una enfermedad en una población y en un momento dados.

Prevalencia vital. Prevalencia de un acontecimiento determinado cuando el período de observación es toda la vida de los sujetos observados.

Principio activo. La porción de un medicamento que da lugar al efecto farmacológico. También puede referirse a metabolitos activos y a combinaciones a dosis fijas. Véanse también *Fármaco* y *Sustancia medicinal*.

Probabilidad. Véase *P*.

Probabilidad alfa. Probabilidad de cometer un error de tipo I. Es costumbre fijarla en $\alpha = 0,05$, es decir en una probabilidad del 5%. Véase *Error de tipo I*.

Probabilidad beta. Probabilidad de cometer un error de tipo II. Es costumbre fijarla en un 10% (de modo que $1-\beta = 0,90$) o bien en un 20% (de modo que $1-\beta = 0,80$). El término $1-\beta$ es el poder estadístico del estudio. Véase *Error de tipo II*.

Procedimiento centralizado. Una de las modalidades de registro de nuevos medicamentos en la Unión Europea, por la que el fabricante presenta la solicitud directamente a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. Es obligatorio para productos desarrollados con tecnología de ADN recombinante, hibridomas o anticuerpos monoclonales, o por procesos de biotecnología en los que se controla la expresión de la codificación genética de la síntesis de proteínas y eucariocitos, incluidas células transformadas de mamíferos. Para los demás productos es optativo. La solicitud es evaluada por el CPMP. Éste debe dar una opinión en los 210 días siguientes a la presentación de la solicitud. Si el registro es aceptado, la Comisión otorga una autorización de comercialización en los 90 días siguientes; esta autorización se acompaña de un informe público de evaluación, en el que se describen las razones de la aprobación. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *CPMP*, *Procedimiento descentralizado* y *Registro*.

Procedimiento descentralizado. Una de las modalidades de registro de nuevos medicamentos en la Unión Europea, también denominado reconocimiento mutuo. El laboratorio fabricante solicita una autorización de comercialización en cualquiera de los estados miembros. Si es aprobada en este estado, la solicitud de registro y un informe de evaluación son enviados a otros estados miembros elegidos por el fabricante. Si no se reciben objeciones en 90 días, se otorga una autorización de comercialización en los países elegidos. Si surgen objeciones, se solicita al CPMP que arbitre la decisión; el resultado final depende entonces de conversaciones entre todos los estados miembros, el CPMP y el solicitante. Con el procedimiento descentralizado no es necesario publicar un informe de evaluación si no ha habido objeciones. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, Procedimiento centralizado y Registro*.

Procedimientos normalizados de trabajo (PNT). Instrucciones detalladas y escritas para la selección de pacientes, recogida y codificación de datos y análisis de datos, que tienen por objeto asegurar una puesta en práctica eficiente de todas las actividades y circunstancias que se pueden dar en un estudio clínico.

Producto de higiene personal. Según la Ley del Medicamento, "producto que, aplicado directamente sobre la piel o mucosa sana, tiene como finalidad combatir el crecimiento de microorganismos, así como prevenir o eliminar ectoparásitos del cuerpo humano o eliminar los riesgos sanitarios derivados de la utilización de prótesis terapéuticas que se apliquen sobre el cuerpo humano".

Producto en fase de investigación clínica (PEI). Según el Real Decreto 561/1993, "aquel que ha sido calificado como tal por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas para valorar su seguridad y eficacia". Véase también el artículo 9 del Real Decreto 561/1993.

Producto sanitario. Según la Ley del Medicamento, "cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, incluidos los accesorios y programas lógicos que intervengan en su buen funcionamiento, destinados por el fabricante a ser utilizados en seres humanos, solos o en combinación con otros, con fines de: diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión, investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico o regulación de una concepción, cuya acción principal no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios".

Profármaco. Sustancia sin actividad biológica que es metabolizada por el organismo a una sustancia biológicamente activa.

Profilaxis. Prevención o protección mediante tratamiento o consejo.

Progresión de Fibonacci. Serie de números que crece por adición sucesiva de los dos números anteriores, para obtener el siguiente. Por ejemplo, 1, 1, 2 (=1+1),

3 (=2+1), 5 (=3+2), 8 (=5+3), etc. Esta progresión da lugar a un crecimiento de los valores que es intermedio entre el crecimiento de una progresión aritmética (1, 2, 3, 4, 5, etc.) y el de una progresión exponencial (1, 2, 4, 8, 16, 32), y se aplica para determinar la progresión de las dosis en estudios de toxicidad animal y en estudios de fase I.

Promotor. Según el artículo 14 del Real Decreto 561/1993 "es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se responsabiliza de él, incluyendo su organización, comienzo y financiación". El citado artículo 14 describe las obligaciones del promotor. Véanse también *CEIC, Investigador, Monitor, Regulación legal, Seguro* y el Real Decreto 561/1993.

Prospectivo, estudio. Véase *Estudio prospectivo*.

Protocolo. Documento que establece la razón de ser de un estudio, sus objetivos, diseño, métodos y análisis previsto de sus resultados, así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el estudio. Para los ensayos clínicos, el artículo 8 del Real Decreto 561/1993 establece que el protocolo debe incluir los siguientes apartados: 1) resumen, 2) índice, 3) información general, 4) justificación y objetivos, 5) tipo de ensayo clínico y diseño del mismo, 6) selección de los sujetos, 7) descripción del tratamiento, 8) desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta, 9) acontecimientos adversos, 10) aspectos éticos, 11) consideraciones prácticas, 12) análisis estadístico, 13) (Anexo I) cuaderno de recogida de datos, 14) (Anexo II) manual del investigador, 15) (Anexo III) procedimientos normalizados de trabajo, y 16) (Anexo IV) Memoria analítica de las muestras a utilizar. Véanse también *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Prueba de significación estadística no paramétrica para contrastar la hipótesis nula cuando los parámetros de localización de ambos grupos son iguales. Véanse también *Nivel de significación, P (probabilidad), Parámetro de localización, Prueba de significación estadística y Prueba de Kruskal-Wallis*.

Prueba de Kruskal-Wallis. Prueba de significación estadística no paramétrica para contrastar la hipótesis nula cuando los parámetros de localización de dos o más grupos son iguales. Véanse también *Nivel de significación, P (probabilidad), Parámetro de localización, Prueba de significación estadística y Prueba de Kolmogorov-Smirnov*.

Prueba de la t de Student. Prueba de significación estadística paramétrica para contrastar la hipótesis nula respecto a la diferencia entre dos medias. Cuando las dos medias han sido calculadas a partir de dos muestras completamente independientes de observaciones (situación poco probable en la práctica, por lo menos desde un punto de vista teórico), la prueba se describe como no emparejada. Cuando las dos medias han sido extraídas de observaciones consecutivas en los mismos sujetos en dos situaciones diferentes, se comparan

los valores de cada individuo, y se aplica una prueba emparejada. Véanse también *Nivel de significación*, *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba de la U de Mann-Whitney. Prueba de significación estadística no paramétrica para probar la hipótesis nula de que el parámetro de localización (generalmente la mediana) es el mismo cuando se comparan dos grupos independientes, cualquiera que sea el tipo de distribución de la variable (distribución normal o de otro tipo). Véanse también *Nivel de significación*, *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización*, *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *Prueba de Kruskal-Wallis* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba de McNemar. Prueba de significación estadística para probar la hipótesis nula de inexistencia de cambios en la proporción de sujetos que experimentan un acontecimiento, cuando cada individuo es evaluado dos veces (en condiciones diferentes) y los datos están emparejados. Véanse también *Emparejamiento*, *Nivel de significación* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba de significación estadística. Prueba que rechaza la hipótesis nula si una diferencia observada (o una diferencia todavía mayor) tuviera una probabilidad pequeña si la hipótesis nula fuera cierta. Un resultado "no significativo" no debe ser interpretado como "el tratamiento no tiene efecto", sino sólo como "los resultados no han demostrado que el tratamiento tenga efecto". Véanse también *Error de tipo II*, *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización*, *Prueba de Kolmogorov-Smirnov* y *Prueba de Kruskal-Wallis*.

Prueba exacta de Fisher. Prueba de significación estadística utilizada para comparar proporciones en tablas de contingencia. Es preferible a la prueba de χ^2 cuando el tamaño de la muestra es reducido (de menos de 30 efectivos). Véanse también *Ji cuadrado*, *Nivel de significación* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba no paramétrica. Las pruebas estadísticas no paramétricas son las que, a pesar de basarse en determinadas suposiciones, no parten de la base de que los datos analizados adoptan una distribución normal. Véanse también *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *Prueba de Kruskal-Wallis* y *Prueba de la U de Mann-Whitney*.

Prueba paramétrica. Las pruebas estadísticas paramétricas, como la de la t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA), se basan en que se supone una forma determinada de la distribución de valores, generalmente la distribución normal, en la población de la que se obtiene la muestra experimental. Véanse también *Análisis de la varianza*, *Distribución normal*, *Prueba de la t de Student* y *Prueba no paramétrica*.

Publicación duplicada. Artículo en el que se describen los mismos resultados de un mismo estudio que ya habían sido publicados anteriormente. La publicación duplicada es considerada como una forma de fraude por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Su principal motivación es "hin-

char" el currículum profesional de los autores. La publicación duplicada puede ser motivo de sesgo de publicación en metaanálisis. Véanse también la tabla 7, *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, Metaanálisis, Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

Punto de corte. Véase *End-point*.

QALY. *Quality adjusted life year*, año de vida ajustado según la calidad. Índice que combina la supervivencia con la calidad de vida. La medida de la calidad de vida no está estandarizada y suele variar de un estudio a otro, según la enfermedad, el tratamiento evaluado y (muy probablemente) las preferencias de los autores. Para calcular un QALY, se multiplica la duración del estado de salud (en años) por un factor que representa la calidad ("utilidad") de este estado de salud. El valor de la calidad (o utilidad) para la evaluación económica deriva generalmente de un índice de salud, en cuya escala un valor 1 equivale a salud perfecta y un valor 0 a la muerte (también es posible cuantificar los estados de salud con un valor negativo, "peor que la muerte"). Los estudios en los que se calcula el coste de un QALY ganado mediante la aplicación de una intervención determinada se denominan análisis de coste-utilidad. Los valores del coste por QALY ganado con diferentes intervenciones se pueden considerar para la distribución de recursos. Si se limita el acceso a intervenciones con un coste por QALY elevado, el dinero que se hubiera invertido en ellas puede usarse para otros fines (otras intervenciones) más eficientes, y viceversa. Véase también *Calidad de vida*.

Quality assurance. Véase *Control de calidad*.

Quintilo. Véase *Percentilo*.

Quiralidad. Véase *Estereoisomería*.

QUORUM (*Quality of Reporting of Meta-Analyses*). Conjunto de orientaciones sobre la manera de describir y publicar los resultados de metaanálisis y revisiones sistemáticas. Las orientaciones CONSORT y QUORUM sirven sobre todo para asegurar la transparencia, más que la corrección metodológica. Véanse también *CONSORT* y el último apartado del Capítulo V.

Racemato. Cada uno de los dos o más isómeros ópticos que forman una mezcla racémica. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Forma racémica*, *Isomería cis/trans* e *Isómero óptico*.

Randomización. Anglicismo. Véase *Distribución aleatoria*.

Rango. Término confusamente traducido de los vocablos ingleses *range* y *rank*, que significan, respectivamente, intervalo, margen o recorrido (por *range*), y rango (por *rank*). En castellano es preferible evitar el término *rango*, que se refiere a un nivel de jerarquía. Véanse *Intervalo* e *Intervalo de confianza*.

RAR. Véase *Reducción absoluta del riesgo*.

Razón. (Sinónimo: cociente). Valor obtenido al dividir una cantidad por otra.

Se diferencia de la proporción en que en ésta el denominador incluye el numerador, mientras que en la razón el denominador no incluye necesariamente el numerador.

Razón de ventajas. (Sinónimos: cociente de productos cruzados, *odds ratio*, OR, probabilidades relativas). En un estudio de casos y controles, cociente (análogo al riesgo relativo en los estudios de cohortes) resultante de multiplicar el número de casos expuestos (*a*) por el número de controles no expuestos (*d*) y dividirlo por el número de casos no expuestos (*c*) y el número de controles expuestos (*b*), de modo que $OR = (a \times d) / (b \times c)$.

Razonamiento deductivo. Inferencia de lo general a lo particular.

Razonamiento inductivo. Método consistente en alcanzar conclusiones generales a partir de observaciones repetidas o acumuladas de casos concretos. Inferencia de lo particular a lo general.

Razonamiento por analogía. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, consiste en examinar si hay casos parecidos al hallado. Así por ejemplo, si se sabe que la infección por el virus de la rubeola durante el embarazo puede dar lugar a malformaciones congénitas, se puede razonar que la infección por otros virus también podría producir malformaciones. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Reacción adversa. Véase *Efecto indeseado*.

Reacción de la polimerasa en cadena (*Polymerase chain reaction, PCR*). Técnica de amplificación del ADN presente en una muestra. En circunstancias adecuadas, la polimerasa del ADN produce copias de cualquier hélice de ADN inicialmente presente en una muestra. De este modo, se puede aumentar enormemente la cantidad de ADN presente en la muestra (amplificación), y las moléculas resultantes pueden ser comparadas con secuencias conocidas de ADN. Esta técnica también puede ser utilizada para amplificar ARN. Se usa en medicina forense para establecer el origen de restos de líquidos orgánicos; también permite identificar un germen con mayor rapidez que por cultivo.

Rebote. Empeoramiento o reaparición de los síntomas de una enfermedad cuando se suspende de manera brusca un tratamiento prolongado. Durante este último, se ha producido una adaptación de sistemas fisiológicos, y para evitarlo es necesario reducir de manera gradual la dosis del fármaco (por ej., eccema tratado con corticoides, insomnio tratado con benzodiazepinas, angina tratada con bloqueadores β -adrenérgicos).

Recombinación genética. Véanse *ADN recombinante* e *Ingeniería genética*.

Reconocimiento mutuo. Véase *Procedimiento descentralizado*.

Recurso. Tradicionalmente, en economía, terreno, fuerza de trabajo y capital. En economía de la salud, cualquier ingrediente para la producción de servicios de salud (tiempo, bienes, equipamiento, edificios, conocimiento especializado, etc.).

Reducción absoluta del riesgo (RAR). Diferencia aritmética absoluta entre la tasa de acontecimientos en el grupo experimental (I_e) y la tasa de acontecimientos en el grupo control (I_c). Se calcula como $RAR=I_e-I_c$. Véase también *Reducción relativa del riesgo*.

Reducción relativa del riesgo (RRR). Disminución proporcional de las tasas de acontecimientos no deseados entre el grupo experimental (tasa de acontecimientos en el grupo experimental, I_e) y el grupo control (tasa de acontecimientos en el grupo control, I_c), que se calcula como $RRR=(I_e-I_c)/I_c$, y se acompaña de un intervalo de confianza al 95%. Véase también *Reducción absoluta del riesgo*.

Referencia. Véase *Control*.

Régimen de administración. Véase *Pauta de administración*.

Registro de especialidades farmacéuticas. Proceso por el cual las autoridades sanitarias evalúan la documentación científica disponible sobre un medicamento y aprueban su comercialización en condiciones y para indicaciones específicas. Los criterios aplicados en el registro de medicamentos difieren de un país a otro, de modo que el número de especialidades farmacéuticas comercializadas también varía ampliamente de un país a otro. Véanse también *Agencia Española del Medicamento*, *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *Procedimiento centralizado* y *Procedimiento descentralizado*.

Regresión a la media. En general, los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución tenderán, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes: este fenómeno se denomina regresión a la media. La regresión a la media es propia de las enfermedades agudas y autolimitadas, y también de las crónicas que cursan a brotes o de manera ondulante: el paciente tiende a ir al médico cuando se encuentra peor, pero en la visita subsiguiente puede estar curado o haber mejorado, sin que ello pueda atribuirse necesariamente a alguna intervención específica. También en enfermedades crónicas se puede registrar un fenómeno de regresión a la media por otros mecanismos. Así por ejemplo, los pacientes que presentan una presión arterial (sistólica o diastólica) elevada en una primera visita, presentarán niveles más bajos (en unos 10 mm Hg por término medio) en visitas subsiguientes, sin que se haya hecho ninguna recomendación sobre hábitos de vida ni se haya instaurado tratamiento farmacológico. La regresión a la media contribuye al efecto placebo y pone de relieve la necesidad de que cualquier intervención terapéutica sea evaluada con un grupo de comparación o control. Véanse *Control* y *Efecto placebo*.

Regresión logística. Tipo de análisis de regresión en el que la variable dependiente sólo puede tomar dos valores (por ej., vivo o muerto, gestación o no gestación). En el análisis de regresión logística la variable dependiente puede ser o bien categórica o bien continua. Véanse también *Análisis de regresión*, *Datos binarios*, *Variable binaria*, *Variable categórica* y *Variable continua*.

Regresión múltiple. Véase *Análisis de regresión múltiple*.

Regulación legal. La realización de ensayos clínicos en España está regulada por la Ley 25/1990 del Medicamento, en su Título Tercero, y por el Real Decreto 561/1993, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (véase el Real Decreto 561/1993). Todos los ensayos están sometidos a autorización administrativa previa; no podrán iniciarse si no se dispone de datos que garanticen que los riesgos para los participantes son admisibles; deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y con el consentimiento libremente otorgado por los participantes y se realizarán sólo si existe duda razonable acerca de la eficacia y la seguridad de las opciones que incluye. Ningún ensayo puede ser realizado sin informe previo de un CEIC; éste debe estar acreditado por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma correspondiente. Los ensayos con productos en fase de investigación clínica o con medicamentos ya autorizados están sometidos a un régimen de autorización previo por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Véanse también *Bioética*, *Buenas prácticas clínicas*, *Comité Ético de Investigación Clínica*, *Consentimiento informado*, *Declaración de Helsinki*, *Declaración de Tokio*, *Ensayo clínico*, *Informe Belmont*, *Investigador*, *Monitor*, *Producto en fase de investigación clínica*, *Promotor*, *Protocolo* y *Seguro*.

Relación beneficio/riesgo. Refleja la relación entre el beneficio demostrado o esperado y el riesgo documentado o temido que pueden derivarse de una intervención terapéutica determinada. Constituye una manera de expresar un juicio sobre el posible papel de una intervención (por ej., un fármaco) en la práctica médica, basado en datos de eficacia y seguridad, relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad tratada. La interpretación de los datos disponibles puede conducir a decisiones terapéuticas diferentes, según las circunstancias. Así por ejemplo, entre un fármaco que alarga la esperanza de vida a cambio de una mala calidad de vida y otro con menor efecto sobre la supervivencia, pero que dé lugar a una mejor calidad de vida, las preferencias pueden variar de un paciente a otro.

Relación coste/beneficio. Expresión resultante de la consideración combinada de los beneficios y las pérdidas económicos y médicos asociados a una intervención médica. Generalmente el beneficio se expresa como una extrapolación de la eficacia medida en ensayos clínicos controlados, cuando en realidad sería preferible expresarlo como una medida de efectividad. Ejemplos: la administración de suplementos de vitamina A a niños con grados variables de malnutrición tiene un coste muy bajo (menos de 1 \$ por año de intervención) asociado a un beneficio alto (casi un año de vida ajustado por incapacidad (véase *DALY*); la lucha ambiental contra el dengue tiene un coste bajo (unos 2 \$ por año de intervención) pero poca efectividad (da menos de 0,001 años suplementarios de vida ajustados por incapacidad); la quimioterapia antituberculosa tiene un coste alto (unos 200 \$ por año de intervención) pero también una elevada efectividad (casi 100 años de vida ajustados por incapacidad) y el tratamiento de la leucemia es

caro (casi 10.000 \$ por año de intervención) pero de efectividad elevada (casi 10 años de vida ajustados por incapacidad).

Relación dosis-respuesta. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, mayor riesgo o gravedad de una enfermedad a medida que aumenta la dosis o la duración de la exposición a un factor. En el desarrollo clínico de un fármaco, parte de su estudio (que generalmente se realiza en la fase II) que tiene por objeto establecer la relación entre la dosis del fármaco y la intensidad de su efecto, con el fin de determinar la dosis (o margen de dosis) más adecuada. Véanse también *Causalidad, Criterios de Bradford-Hill, Fase II* y el último apartado del Capítulo II.

Relación temporal. Véase *Secuencia temporal*.

Reproducibilidad. Referida a una prueba, grado en que los resultados son idénticos o estrechamente semejantes cada vez que aquélla se lleva a cabo.

Respeto por las personas. Principio ético básico que obliga a tratar a las personas como entes autónomos y a proteger a las personas con autonomía disminuida (en este contexto, una persona autónoma es la que es capaz de tomar sus propias decisiones). En aplicación de este principio, es preciso obtener el consentimiento de los posibles participantes en un estudio antes de incluirlos en él. Véanse también *Bioética, Consentimiento informado e Informe Belmont*.

Restricción. Método utilizado para evitar la interferencia de factores de confusión, que consiste en excluir del estudio a las personas que presenten una característica que pudiera ser un factor de confusión. Así por ejemplo, generalmente el hecho de tener antecedentes de la enfermedad estudiada puede ser por sí mismo un factor de riesgo para volver a padecerla y a la vez puede condicionar que el paciente evite el uso de ciertos fármacos: excluir a los pacientes con antecedentes de la enfermedad estudiada es un ejemplo de restricción. Véanse también *Emparejamiento y Factor de confusión*.

Resumen estructurado. Requisito de muchas revistas médicas consistente en que el resumen de un trabajo debe tener encabezamientos y secciones más o menos predefinidos, en lugar de ser un texto libre. Los encabezamientos exigidos suelen ser Introducción, Pacientes, y métodos, Resultados y Conclusiones. Véase también *CONSORT*.

Retirada (*withdrawal*). En un ensayo clínico, paciente que debe abandonar el estudio a causa de razones especificadas en el protocolo, como por ejemplo un efecto indeseado grave. Los pacientes retirados pueden ser sometidos a supervisión. Véase también *Dropout*.

Retrospectivo, estudio. Véase *Estudio retrospectivo*.

Riesgo. Resultado predecible o incierto desfavorable de una actividad, intervención o exposición. Probabilidad de que ocurra un determinado fenómeno adverso.

Riesgo absoluto. Término usado con significados diferentes según la escuela de epidemiología, que en consecuencia debería ser evitado.

Riesgo atribuible. (Sinónimo: fracción etiológica). Proporción de todos los casos de una enfermedad que son atribuibles a un determinado factor de riesgo.

Riesgo atribuible entre los expuestos. Proporción de casos expuestos que es atribuible a un factor de riesgo determinado.

Riesgo relativo. Cociente entre el riesgo de padecer una enfermedad determinada entre los individuos expuestos a un factor de riesgo determinado y el riesgo de padecerlo entre los no expuestos. Si a es el número de expuestos con la enfermedad, b el número de expuestos sin la enfermedad, c el número de no expuestos con la enfermedad y d el número de no expuestos sin la enfermedad, el riesgo entre los expuestos es $a/a+b$, el riesgo entre los no expuestos es $c/c+d$ y el riesgo relativo $RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

RRR. Véase *Reducción relativa del riesgo*.

Run-in period. Véase *Período de inclusión*.

Secuencia temporal. En la evaluación de relaciones de causalidad, comprobación de que la exposición a un factor de riesgo ha sido anterior a las consecuencias evaluadas. Véanse también *Causalidad, Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Secuencial, ensayo. Véase *Ensayo secuencial*.

Seguimiento. Véase *Supervisión*.

Seguro (en un ensayo clínico). El artículo 13 del Real Decreto 561/1993 establece que "la iniciación de un ensayo clínico con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo, sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse". Véanse también *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Selección de medicamentos. Proceso por el que (1) se identifican las necesidades terapéuticas en un ámbito determinado (centro de salud, hospital, dispositivo de atención a la salud, país); (2) se aplican criterios sanitarios, epidemiológicos y farmacológico-clínicos y se identifican los fármacos, medicamentos y especialidades farmacéuticas más apropiados para cubrir estas necesidades; (3) se decide la lista de fármacos que deben estar disponibles y a qué niveles de atención en función de los recursos; (4) se adopta la lista definitiva en colaboración con los prescriptores; (5) se organiza el suministro de los medicamentos incluidos en la lista; (6) se distribuye información sobre las necesidades identificadas en el primer apartado y su tratamiento, y (7) se establecen los mecanismos para la revisión periódica de la lista. Contrariamente a algunas impresiones indocumentadas, la selección de medicamentos no es una

medida de austeridad, sino un ejercicio de inteligencia clínica. Periódicamente la OMS publica una lista modelo de medicamentos esenciales.

Semivida de eliminación. Tiempo que tarda en reducirse a la mitad la cantidad de fármaco presente en el organismo. Dado que en la mayoría de las situaciones se puede presuponer que las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la cantidad total de fármaco presente en el organismo, suele ser equivalente al tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática de un fármaco. Esta medida sólo es aplicable a los fármacos con una cinética de eliminación de primer orden, cuya caída de concentraciones plasmáticas es exponencial, es decir que se elimina una proporción (y no una cantidad) fija por unidad de tiempo. Véanse también *Aclaramiento*, *Cinética de eliminación de primer orden*, *Cinética de orden 0*, *Cinética de Michaelis-Menten*, *Farmacocinética* y *Volumen aparente de distribución*.

Sensibilidad. (Sinónimo: Tasa de verdaderos positivos). Referida a una prueba diagnóstica, es la proporción de personas verdaderamente enfermas que han sido catalogadas como tales mediante dicha prueba. Véanse también *Especificidad* y *Valor predictivo*.

Serendipity. Término inglés que se define como el talento natural que ciertas personas tienen para encontrar cosas interesantes o valiosas por casualidad. En farmacología se refiere a la casualidad en un descubrimiento. Numerosos fármacos (como por ejemplo la penicilina) han sido descubiertos "por casualidad".

Serie de Fibonacci. Véase *Progresión de Fibonacci*.

Sesgo. Error sistemático, que en un estudio analítico puede producirse en la inclusión de sujetos en el estudio, en su asignación a los grupos de tratamiento y en la recogida, análisis, interpretación, publicación y revisión de los datos.

Sesgo de Berkson. Tipo de sesgo de selección, que puede darse en estudios de casos y controles, en el que el hecho de estar enfermo y haber estado expuesto al factor de riesgo en estudio aumenta la probabilidad de ser ingresado en un hospital, lo que da lugar a una tasa de exposición sistemáticamente más elevada entre los casos hospitalarios, en comparación con los controles, también hospitalarios. Véanse *Estudio de casos y controles*, *Sesgo* y *Sesgo de selección*.

Sesgo de entrevistador. Error sistemático, variante del sesgo de información, debido a la recogida selectiva de datos, de manera consciente o inconsciente, por parte del entrevistador. Con el fin de limitarlo se usan cuestionarios estructurados. Véanse *Cuestionario estructurado*, *Sesgo* y *Sesgo de información*.

Sesgo de información. Error sistemático resultante de medir la exposición (sobre todo en estudios de casos y controles) o la evolución (sobre todo en estudios de cohortes y en ensayos clínicos no a ciegas) con diferente intensidad entre los dos grupos comparados. Véanse también *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes*, *Sesgo*, *Sesgo de entrevistador* y *Sesgo de memoria*.

Sesgo de memoria. Error sistemático debido a diferencias en el recuerdo de hechos o experiencias previos. En estudios de casos y controles puede que los casos recuerden más que los controles algunas experiencias previas, lo que en principio da lugar a una sobreestimación de la razón de ventajas (OR). El sesgo por sensibilización de memoria es una variante del sesgo de memoria, en la que la memoria de los dos grupos de pacientes no ha sido sensibilizada del mismo modo; la entrevista con cuestionario estructurado ayuda a limitarlo. Véanse también *Cuestionario estructurado*, *Estudio de casos y controles* y *Sesgo*.

Sesgo de observación. Diferencia sistemática entre el valor real y el registrado. En un ensayo clínico el más común es el debido al conocimiento, por parte del observador, del tratamiento recibido por cada sujeto. Véanse también *Enmascaramiento*, *Ensayo clínico a ciego simple* y *Ensayo clínico a doble ciego*.

Sesgo de publicación. Forma de sesgo de selección, resultante de creer que los ensayos (y otros estudios) publicados son los realmente realizados. Muchos ensayos clínicos no son publicados (porque no terminan, porque el investigador considera irrelevantes sus resultados, porque el promotor no lo desea o bien porque no son aceptados para publicación). Eso ocurre especialmente con los ensayos clínicos que no registran diferencias entre los distintos grupos de tratamiento. Otros ensayos son publicados en más de una revista médica (publicación duplicada), en ocasiones firmados por diferentes autores, de modo que es difícil identificar algunas publicaciones duplicadas. Ambos fenómenos tienden a determinar que los metaanálisis que incluyen sólo los resultados de ensayos clínicos publicados sobreestimen en general el efecto del tratamiento experimental. Véanse también *Metaanálisis* y *Publicación duplicada*.

Sesgo de selección. Error sistemático consecuencia de que las características de los sujetos incluidos en un estudio son diferentes de las características de los no incluidos, de modo que la muestra no es representativa de la población de referencia.

Significación clínica. Probabilidad de que una diferencia observada tenga una repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados que sea relevante para un paciente dado o para un conjunto de pacientes. No debe confundirse con la significación estadística: son frecuentes las descripciones de diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente significativas. Véase también *Significación estadística*.

Significación estadística. Probabilidad de que una diferencia observada sea resultado de la casualidad y no de los determinantes causales en un estudio. El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente significación clínica. Véanse también *Corrección de Bonferroni*, *Hipótesis nula*, *P* y *Significación clínica*.

Sinergia. Efecto combinado de fármacos con idéntica acción o efecto farmacológico, cuando el efecto conjunto es superior al de los dos por separado.

Sistema Español de Farmacovigilancia. Dispositivo oficial español de farmacovigilancia. Su labor se basa en la notificación espontánea y voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por profesionales sanitarios, en el impreso denominado tarjeta amarilla. Fue creado en 1984 sobre el modelo de una experiencia piloto realizada en Cataluña entre 1982 y 1983. Está formado por centros en cada una de las comunidades autónomas más un centro coordinador (en la Agencia Española del Medicamento). Véanse también *Agencia Española del Medicamento, Farmacovigilancia, Infranotificación, Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, Notificación selectiva y Tarjeta amarilla.*

Site-management organization (SMO). Empresa organizadora de redes de médicos de atención primaria, que asegura el rápido reclutamiento de pacientes y se encarga de asegurar que las hojas de recogida de datos son rellenas de manera apropiada, para entregarlas a las CRO, las cuales subcontratan gran parte de su tarea a las SMO. Dado que en Estados Unidos las CRO y las SMO han restado protagonismo a los centros universitarios en la captación de ensayos clínicos promovidos por compañías farmacéuticas, varias universidades están organizando sus propias redes de investigación, para competir con el sector comercial; así por ejemplo, la *Columbia University*, la *Cornell University* y el *New York Presbyterian Hospital* han creado una red conjunta, en la que se asegura que sus integrantes han completado formación específica sobre conducción de ensayos clínicos. Véase también *Clinical Research Organization.*

SMO. Véase *Site management organization.*

SOP. *Standard operating procedures.* Véase *Procedimientos normalizados de trabajo.*

SPC. Véase *Summary of Product Characteristics.*

Standard operating procedures. Véase *Procedimientos normalizados de trabajo.*

Subescala de melancolía de Beck. Sistema de puntuación para la evaluación de la depresión derivado de la Escala de Hamilton de depresión, pero simplificado. Consta de seis apartados: humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad), sensación de culpa, actitud ante el trabajo y actividades, inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, capacidad de concentración, actividad motora), ansiedad psíquica y síntomas somáticos generales. Cada apartado puede recibir entre 0 y 4 puntos (excepto el de síntomas somáticos generales, que recibe de 0 a 2). Véase también *Escala de Hamilton de depresión.*

Summary of Product Characteristics. Denominación de la ficha técnica en el ámbito de la FDA norteamericana y la EMEA de la UE.

Supervisión. En ensayos clínicos y farmacoepidemiología, mantenimiento de una vigilancia regular y continua sobre una determinada población.

Supervivencia. Véase *Función de supervivencia.*

Surrogate. Véase *Variable subrogada.*

Sustancia medicinal. Según la Ley del Medicamento, "toda materia, cualquiera que sea su origen (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo) a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento".

Sustitutiva, variable. Véase *Variable subrogada*.

t de Student. Prueba estadística utilizada para comparar, entre dos grupos independientes, una variable continua que se distribuye normalmente.

Tabla de 2 × 2. Véase *Tabla de contingencia*.

Tabla de contingencia. Clasificación tabular de datos de una muestra de población, en la que las subcategorías de una característica se indican horizontalmente (en filas) y las de otra verticalmente (en columnas). Así se pueden aplicar pruebas de asociación entre las características de las filas y las de las columnas. La tabla de contingencia más simple es la de 2 × 2, en la que se incluyen dos categorías de la característica de las filas y dos categorías de la característica de las columnas (es decir cuatro valores). Para examinar los resultados de un ensayo clínico, se suelen disponer en la fila superior los datos referentes al grupo experimental, y en la inferior los correspondientes al grupo de referencia. En la primera columna se suele disponer el número de pacientes que presentan el acontecimiento estudiado, y en la segunda el número de los que no presentaron el acontecimiento.

Taquifilaxia. Disminución progresiva de la respuesta con la administración frecuente de dosis repetidas. Se suele diferenciar de la tolerancia en que la primera aparece rápidamente, tras unas pocas dosis del fármaco. Véase también *Tolerancia*.

Tarjeta amarilla. Impreso utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia para la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Consta de seis apartados: (1) instrucciones breves para la notificación; (2) datos del paciente: nombre, sexo, edad y peso; (3) fármacos tomados en las últimas semanas, con mención de la marca comercial, dosis, pauta, fechas de inicio y de final de la toma y motivo de uso; (4) descripción de la reacción o reacciones adversas, con fechas de inicio y de final, así como su desenlace; (5) observaciones relevantes para el establecimiento del diagnóstico y para la eventual exclusión de otras causas no farmacológicas, y (6) datos del médico o farmacéutico notificador. Las tarjetas amarillas son enviadas periódicamente a los domicilios de todos los médicos y farmacéuticos colegiados. Son documentos confidenciales, que pueden ser enviados, por correo con franqueo en destino, o por comunicación telefónica o electrónica al Centro Regional de Farmacovigilancia que corresponda. La identidad del paciente, la del médico prescriptor y la del notificador son tratadas con absoluta confidencialidad respecto al Ministerio de Sanidad, laboratorios farmacéuticos y personas ajenas a los centros regionales de farmacovigilancia. Véanse también *Efecto indeseado*, *Farmacovigilancia*, *Infranotificación*, *Notificación espontánea de reacciones adversas*, *Notificación selectiva* y *Sistema Español de Farmacovigilancia*.

Tasa de incidencia. Número de nuevos casos de una enfermedad u otros acontecimientos durante un período determinado, dividido por el número de personas expuestas al riesgo durante este período.

Tasa de letalidad. Proporción de casos de una afección determinada cuya evolución es mortal dentro de un plazo específico de tiempo. Se expresa como porcentaje y no debería confundirse con la tasa de mortalidad. Véase también *Tasa de mortalidad*.

Tasa de mortalidad. Proporción de una población determinada que fallece en un período especificado. Se expresa generalmente como número de fallecimientos por 100.000 habitantes o por millón de habitantes. No debe confundirse con la tasa de letalidad. Así por ejemplo, la tasa de mortalidad por anemia aplásica en nuestro medio es de alrededor de uno por millón de habitantes y año, pero la tasa de letalidad en los primeros dos años desde su diagnóstico es de un 50%. Esto se debe a que la tasa de incidencia de esta enfermedad es de dos casos por millón de habitantes y año. Véase también *Tasa de letalidad*.

Tasa de prevalencia. Número total de individuos que presentan un atributo o padecen una enfermedad en un momento o período determinado, dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en dicho momento o en mitad del período considerado. Véanse también *Incidencia*, *Prevalencia* y *Tasa de incidencia*.

Tasa de verdaderos positivos. Véase *Sensibilidad*.

Teorema de Bayes. Establecimiento inductivo de la probabilidad de una hipótesis a partir de algunas observaciones. Según el teorema de Bayes, la probabilidad posterior (o *a posteriori*) de una hipótesis (es decir, la probabilidad establecida después de hacer unas observaciones) es igual a una constante, multiplicada por la verosimilitud o posibilidad de la hipótesis (definida como la probabilidad de observar unos acontecimientos determinados si la hipótesis considerada fuera de hecho cierta) y por la probabilidad anterior de la hipótesis. Véase también *Análisis bayesiano*.

Terapia génica. La terapia génica de enfermedades genéticas humanas es una estrategia consistente en administrar un ácido nucleico, generalmente ADN, para modificar la dotación genética con finalidad terapéutica. Se están desarrollando oligonucleótidos sintéticos dirigidos a localizaciones definidas de las secuencias de ADN o de los genes (ADN de doble hélice; estrategia triplex) o del ARN mensajero (estrategia antisentido), con el fin de bloquear la producción de las proteínas causantes de la enfermedad. Estos oligonucleótidos ofrecen la posibilidad de desarrollar técnicas que permitan el tratamiento de cánceres y de infecciones víricas sin dañar los tejidos sanos. Uno de sus principales problemas reside en el suministro del ácido nucleico a la localización celular adecuada. Para ello, actualmente se están probando transportadores como virus y liposomas. Véanse también *Expresión*, *Liposomas* y *Oligonucleótidos antisentido*.

Teratogénesis. Véase *Teratogenia*.

Teratogenia. Producción de alteraciones físicas o del desarrollo sobre el embrión en su fase de diferenciación. En la especie humana, la fase de diferenciación celular embrionaria dura desde 12-15 días después de la fertilización del óvulo (momento en el que, con frecuencia, la mujer no sabe si está embarazada), hasta el final del primer trimestre de la gestación. Generalmente la teratogenia es consecuencia de una alteración del ADN de las células somáticas, de modo que la alteración física (malformación congénita) o del desarrollo no está sujeta a transmisión hereditaria. Véanse también *Genotoxicidad*, *Mutagénesis* y *Teratógeno*.

Teratógeno. Agente físico (por ej., rayos X), químico (por ej., talidomida, retinoides) o infeccioso (por ej., virus de la rubéola) capaz de producir teratogenia. Véase también *Teratogenia*.

Términos de anclaje. Véase *Escala analógica visual*.

Test. Véanse las diferentes entradas por *Prueba...*

Tiempo de vida media. Véase *Semivida de eliminación*.

Tolerancia. En la administración repetida, crónica y continuada de un fármaco o droga, disminución progresiva de la intensidad del efecto tras la administración de las mismas dosis. Alternativamente, en la administración repetida, crónica y continuada de un fármaco o droga, necesidad de aumentar progresivamente las dosis para conseguir la misma intensidad de efecto.

Traducción. Proceso por el que la secuencia de las bases del ARNm es leída por los ribosomas para producir proteínas. Véanse también *Expresión* y *Transcripción*.

Transcripción. Proceso por el que el código genético de bases es copiado del ADN al ARNm. Véanse también *Expresión* y *Traducción*.

Transfección. Transferencia al interior de una célula o infección de una célula con ADN de otra célula, que es seguida de multiplicación; es un mecanismo de transferencia de genes.

Transversal, estudio. Véase *Estudio transversal*.

Tratamiento de referencia. La forma de tratamiento aceptada para una enfermedad o síntoma determinado. En un ensayo clínico en el que el grupo de referencia recibe placebo, el tratamiento de referencia es placebo.

Triple ciego. Véase *Ensayo clínico a triple ciego*.

TRIPs (*Trade-Related Intellectual Property Rights*). Acuerdo anexo al de Marrakesh de creación de la OMC (1995), sobre protección de los derechos de propiedad intelectual. Por primera vez en la historia de las instituciones internacionales, se establecen derechos por detentar patentes de producto y de procedimiento de obtención de medicamentos. Estas patentes tienen un

plazo mínimo de 20 años, y todos los estados miembros están obligados a respetarlas. Se estableció un período de transición para que los países en desarrollo (hasta el 2000) y los países menos desarrollados (hasta el 2006) pudieran adaptarse a la nueva norma internacional. El Acuerdo insta a los países miembros a promulgar legislación de protección de patentes. Con el fin de impedir graves efectos sobre la salud pública derivados de prácticas monopolistas abusivas, y sólo si el país interesado ha promulgado la citada legislación, en circunstancias excepcionales (falta de explotación de la patente, riesgo evidente para la salud pública, desastre económico o defensa nacional) se permiten el llamado registro obligatorio (registro del producto por una compañía diferente de la detentadora de la patente sin el permiso de esta última) y la importación paralela (importación del producto protegido por patente de un país en el que también se fabrique). Aunque el Acuerdo TRIPs prevea estas excepciones, las experiencias con la disponibilidad y los precios abusivos de medicamentos antirretrovirales en Sudáfrica, Tailandia y otros países hacen pensar que los gobiernos de los países detentadores de patentes de productos farmacéuticos (sobre todo Estados Unidos y Unión Europea) sólo están dispuestos a permitir su aplicación cuando beneficia sus intereses económicos. De ahí que se afirme que el neoliberalismo es genocida. Véanse también *Especialidad farmacéutica copia* y *Organización Mundial del Comercio*.

U de Mann-Whitney. Véase *Prueba de la U de Mann-Whitney*.

Uso compasivo. Según el artículo 23 del Real Decreto 561/1993, es "la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización". Para ello es necesario el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para cada caso concreto. Además, el médico responsable debe comunicar a la citada Dirección General los resultados del tratamiento y los posibles efectos adversos.

Utilidad. Término utilizado en economía para hacer referencia a la satisfacción generada en una persona por el consumo de un bien o servicio. En sanidad este concepto se usa para hacer referencia a la valoración que cada persona hace de su estado de bienestar derivado del uso de una intervención de salud.

Validación. Proceso cuyo fin es demostrar que un método o técnica es correcto.

Validez externa. Grado en que las conclusiones obtenidas con la muestra de población que participa en un estudio pueden ser generalizadas a su población de referencia o a otras poblaciones, lugares, momentos e investigadores. Véanse también *Eficacia*, *Efectividad*, *Ensayo clínico explicativo*, *Ensayo clínico pragmático* y el Capítulo V.

Validez interna. Grado en el que los grupos experimental y de referencia han sido formados y cotejados de tal manera que las diferencias observadas entre ellos en las variables dependientes estudiadas pueden atribuirse solamente a la intervención sometida a investigación.

Valoración contingente. Una de las estrategias de valoración de costes. Comprende técnicas de disposición a pagar y disposición a aceptar. Véanse también *Disposición a aceptar* y *Disposición a pagar*.

Valores extremos. Observaciones que difieren en tal grado de las demás, que hacen sospechar que se pueda haber cometido un error al determinarlas o bien que proceden de una población diferente.

Valor predictivo. Referida a una prueba diagnóstica, la probabilidad de que una persona con un resultado positivo sea un verdadero positivo.

Variabilidad interindividual. Variación entre individuos. La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco, que es expresión de la variabilidad biológica interindividual, puede ser debida a causas farmacocinéticas (en la absorción, distribución, metabolización y excreción que puede determinar diferentes intensidades y duraciones de la respuesta) o bien a causas farmacodinámicas (en la interacción fármaco-receptor). Cada uno de estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de determinantes genéticos, ambientales o patológicos, y depende también, evidentemente, de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar.

Variabilidad intraindividual. Oscilación de variables biológicas en un mismo individuo, según las circunstancias. Estas pueden ser identificadas o no.

Variable. Cualquier atributo, fenómeno o hecho que pueda tener diferentes valores. Una propiedad de un individuo que puede ser observada; por ejemplo, altura, peso, sexo; esta propiedad varía de un individuo a otro. Hay tres niveles de precisión de la medición de una variable: nominal, ordinal e intervalo. El más simple es el nominal: los valores asumidos por una variable a este nivel indican simplemente categorías (por ej., sexo, grupo de tratamiento, etc.). Las variables también pueden ser ordenadas (agrupación ordinal), por ejemplo según nivel de dosis, categorías de duración del tratamiento o según la clase social. Las variables que no sólo se pueden ordenar, sino que además permiten la medición de la distancia entre las categorías se denominan intervalos (por ej., altura, peso, presión arterial, número de fallecimientos).

Variable binaria. Variable o resultado que sólo puede tomar uno de dos posibles valores. Véanse también *Datos binarios* y *Variable categórica*.

Variable blanda. Dícese de las variables más difícilmente reproducibles, porque están sometidas a variabilidad de percepción. Así por ejemplo, la variable “dolor anginoso” es más blanda que “ECG sugestivo de isquemia miocárdica” y ésta es a su vez más blanda que “infarto agudo de miocardio”. Naturalmente, la variable menos blanda es la muerte. Véase también *Variable dura*.

Variable categórica (sinónimo: variable discreta). Se dice de la variable que presenta interrupciones. Una variable es categórica si, entre varios valores potencialmente observables, hay un valor que no puede ser observado. Las variables binarias son un tipo de variable categórica, que sólo puede tomar dos valores. Ejemplos de variables categóricas son grupos preespecificados de edad (por ej., 1-10 años, 11-20 años, etc.), grupos preespecificados de duración de un síntoma (por ej., 0-30 min, 31-60 min, etc.), muerte (sí o no), embarazo (sí o no), presencia de un síntoma (sí o no); los tres últimos ejemplos son de variables binarias. Véase también *Variable continua*.

Variable contingente. Véase *Variable intermedia*.

Variable continua. Se dice de la variable que no presenta interrupciones; una variable es continua si, entre dos valores observables, siempre existe la posibilidad de que haya otro valor observable. Ejemplos: edad, peso, altura, presión arterial. Véanse también *Coefficiente de correlación*, *Datos categóricos*, *Datos continuos* y *Variable categórica*.

Variable de confusión. Véase *Factor de confusión*.

Variable dependiente. Variable cuyo valor depende del efecto de otra(s) variable(s) (las variables independientes). Manifestación o resultado cuyo valor se pretende explicar o justificar por la influencia de variables independientes, sobre todo el modelos de regresión. En estadística, la variable que puede ser predicha mediante una ecuación de regresión. Véanse *Análisis de regresión* y *Coefficiente de correlación*.

Variable discreta. Véase *Variable categórica*.

Variable dura. Dícese de las variables más reproducibles de un sujeto a otro y de un investigador a otro. La mortalidad es la variable más dura. Véase también *Variable blanda*.

Variable independiente. Característica de la que se supone una influencia sobre un hecho o una manifestación (la variable dependiente). En estadística, la variable independiente es uno de los elementos de una ecuación de regresión. Véase también *Análisis de regresión*.

Variable intermedia (sinónimo: variable contingente). Variable presente en una cadena causal desde una variable independiente a otra dependiente. Determina la variable dependiente, pero es a su vez objeto de modificación por parte de la variable independiente y se asocia simultáneamente con ambas. Véanse también *Asociación*, *Causalidad*, *Factor de confusión*, *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Variable medida. Véase *End-point*.

Variable subrogada. Variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante, generalmente porque es más fácil de medir o de identificar. La variable subrogada puede tener una relación directa, o sólo indirecta, con la variable clínicamente relevante. Así por ejemplo, en numerosos estudios sobre diabetes se

han examinado las cifras de glucemia como indicadoras del curso clínico de la enfermedad; en el caso de la diabetes, los niveles de hemoglobina glucosilada también serían una variable subrogada, mejor correlacionada con el pronóstico (y por lo tanto más fiable) que los niveles de glucemia. Sinónimo: variable vicariante.

Variable sustituta. Véase *Variable subrogada*.

Variable vicariante. Véase *Variable subrogada*.

Varianza. Medida de la variación de una serie de observaciones; es igual a la suma de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media, dividida por el número de grados de libertad de la serie. Su raíz cuadrada es la desviación estándar. Véanse también *Desviación estándar*, *Grado de libertad* y *Media aritmética*.

Vehículo. Término utilizado con frecuencia en dermatología para designar la crema, pomada, etc. que contiene los ingredientes activos. El vehículo determina las propiedades de absorción de los ingredientes activos.

Vicariante. Véase *Variable subrogada*.

Volumen aparente de distribución. Volumen que ocuparía el fármaco en el organismo si en todos los órganos o compartimentos estuviera a la misma concentración que en sangre. Se suele indicar como V_d . Para calcularlo sería por lo tanto necesario conocer la cantidad de fármaco presente en el organismo en un momento t dado (Q_t) y la concentración plasmática en este mismo momento (C_t). Puesto que Q_t no se puede conocer, el volumen de distribución se calcula en el momento cero, cuando Q_0 es igual a la dosis D . Por lo tanto, en un modelo monocompartimental, $V_d = D/C_0$. Puesto que en realidad el organismo no constituye un compartimento homogéneo único en el que el fármaco difunda a concentración uniforme, es preferible el término Volumen aparente de distribución. Véanse también *Aclaramiento*, *Farmacocinética*, *Modelo monocompartimental* y *Semivida de eliminación*.

Volumen de distribución. Véase *Volumen aparente de distribución*.

WHO-ART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology). Sistema de codificación de acontecimientos adversos. Véanse también *COSTART* y *MedDRA*.

Withdrawal. Véase *Retirada*.

World Trade Organization. Véase *Organización Mundial del Comercio*.

WTO. Véase *Organización Mundial del Comercio*.

WTP. Willingness-to-pay. Véase *Disposición a pagar*.

Xenobiótico. Sustancia (fármaco u otro producto) extraña al organismo.

Yatrogenia. Conjunto de efectos producidos por el proceso del diagnóstico o el tratamiento médicos. Suele referirse a los efectos indeseados producidos por la actividad médica.

BOE

Boletín Oficial del Estado

Año CCCXXXIII

Jueves 13 de mayo de 1993

Número 114

FASCÍCULO PRIMERO

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Medicamentos. Ensayos Clínicos. -Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

B.6

Página

14346

**MINISTERIO
DE SANIDAD Y CONSUMO**

12483 REAL DECRETO 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, dispone en su artículo 95, apartado 2, que para la circulación y uso de los medicamentos y productos sanitarios que se les asimilen, se requerirá autorización previa. Para los demás productos y artículos sanitarios se podrá exigir autorización previa individualizada o el cumplimiento de condiciones de homologación, señalando en el apartado 4 del mismo artículo que el procedimiento de autorización asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad que marquen la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación. En especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

Por su parte, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, dedica el Título III a regular la realización de ensayos clínicos de medicamentos.

Partiendo de los conceptos básicos sobre el ensayo clínico contenidos en la citada Ley del Medicamento, se hace necesario determinar mediante el presente reglamento las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos, así como los requisitos necesarios para su autorización, en el sector de los medicamentos, que actualiza y sustituye lo expresado en el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, y la Orden ministerial de 3 de agosto de 1982.

La calificación como producto en fase de investigación clínica de las nuevas entidades químicas o biológicas por parte de la Administración antes de permitir la realización de ensayos clínicos en humanos, pretende velar por la seguridad e integridad física y proteger los derechos de los individuos que participen en el programa de investigación, y que ésta se realice de acuerdo con la metodología adecuada para garantizar la validez interna y externa de los ensayos clínicos. De este modo los resultados obtenidos podrán ser utilizados para avalar la solicitud de autorización para la comercialización de dichos productos.

De acuerdo con la directiva 91/507/CEE, de 19 de julio, que modifica el anexo de la directiva 75/318/CEE, de 20 de mayo, todos los ensayos clínicos en todas las fases, incluyendo aquellos de biodisponibilidad y bioequivalencia, se realizarán según las normas de buena práctica clínica. Estas normas pretenden garantizar que los ensayos clínicos sean diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos sean fiables y que se protejan los derechos de los sujetos. El seguimiento de dichas normas mejorará la calidad de la investigación clínica y permitirá el mutuo reconocimiento entre las Administraciones Sanitarias de los diferentes Estados con respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados. Por ello, en este reglamento se hace referencia a la necesidad de seguir las normas de buena práctica clínica y se recogen los aspectos mínimos que serán de obligado cumplimiento para los ensayos clínicos con medicamentos.

El presente Real Decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.1.ª y 16.ª de la Constitución, en concordancia con el artículo 2.1 y 2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos los sectores afectados, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de 16 de abril de 1993.

DISPONGO:

Título I

Consideraciones generales y principios básicos

Artículo 1. Ambito de aplicación.

Este Real Decreto se refiere a todos los ensayos clínicos con medicamentos o productos en fase de investigación clínica que se realicen en España, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en el artículo 8 de la Ley 25/1990 del Medicamento.

Artículo 2. Definición de ensayo clínico con medicamentos.

1. De acuerdo con el artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.

b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.

c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

2. Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual.

3. Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distinto de las autorizadas.

4. No se considera ensayo clínico la administración de la sustancia o medicamento a un solo paciente en el ámbito de la práctica médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo, de acuerdo con lo previsto en el artículo 23 de este Real Decreto referente al uso compasivo de medicamentos. La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, ensayos clínicos no autorizados, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

Artículo 3. Tipos de ensayos clínicos según sus objetivos.

De acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos en el desarrollo de un fármaco:

1. Ensayos clínicos en fase I: constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

2. Ensayos clínicos en fase II: representan el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tienen como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos.

3. Ensayos clínicos en fase III: son ensayos clínicos destina-

dos a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

4. Ensayos clínicos en fase IV: son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

Artículo 4. Tipos de ensayos clínicos según el número de centros participantes.

1. Ensayo clínico unicéntrico: es aquel realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.

2. Ensayo clínico multicéntrico: es aquel realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encargará del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

Artículo 5. Tipos de ensayos clínicos en función de su metodología.

1. Ensayo clínico controlado: es el que comporta una comparación con un grupo control o testigo. El ensayo clínico controlado aleatorizado incluye al menos dos grupos de voluntarios, pacientes o sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. En la gran mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Estos ensayos pueden ser:

a) Ensayo clínico con grupos cruzados: ensayo clínico en el que los tratamientos experimental y control son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control.

b) Ensayo clínico con grupos paralelos: ensayo clínico en el cual uno o varios grupos de sujetos son asignados a recibir el tratamiento experimental al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control.

c) Ensayo clínico secuencial: es aquel en el que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo.

2. Ensayo clínico no controlado: es el que no comporta una comparación con un grupo control o testigo.

Artículo 6. Tipos de ensayos clínicos según su grado de enmascaramiento.

Según las medidas que se tomen para evitar la subjetividad de los resultados se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos:

1. Abierto o no ciego: son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo de tratamiento al que aquél ha sido asignado.

2. Simple ciego: son aquellos ensayos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.

3. Doble ciego: son aquellos ensayos en los que tanto el

sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.

4. Evaluación ciega por terceros: en estos ensayos clínicos se recurre, para evaluar la respuesta, a una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto.

Artículo 7. Ensayo clínico piloto.

Es aquel que se realiza como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado, establecer su viabilidad, así como determinar el tamaño de la muestra para posteriores estudios. Debe especificarse, siempre que proceda, esta característica.

Artículo 8. Protocolización de un ensayo clínico.

a) Las características de un ensayo clínico estarán íntegramente definidas en un protocolo y la realización del ensayo se ajustará al contenido del protocolo autorizado tal y como se especifica en el apartado 2 del artículo 66 de la Ley del Medicamento.

b) Se define como protocolo el documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previsto de sus resultados así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el ensayo.

c) Todo protocolo de ensayo clínico estará redactado, al menos, en la lengua española oficial del Estado. Incluirá los siguientes apartados básicos:

1. Resumen.
2. Índice.
3. Información general.
4. Justificación y objetivos.
5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.
6. Selección de los sujetos.
7. Descripción del tratamiento.
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
9. Acontecimientos adversos.
10. Aspectos éticos.
11. Consideraciones prácticas.
12. Análisis estadístico.

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos.

Anexo II. Manual del investigador.

Anexo III. Procedimientos normalizados de trabajo.

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar.

El contenido de cada uno de estos apartados queda descrito a título orientativo en el anexo 1 de este Real Decreto.

Artículo 9. Producto en fase de investigación clínica (PEI).

1. Se denomina producto en fase de investigación clínica aquel que ha sido calificado como tal por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se destina únicamente a ser utilizado, por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación, en personas para valorar su seguridad y eficacia.

2. La calificación de productos en fase de investigación clínica se otorgará mediante Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en la que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica y con las limitaciones, plazos, condiciones, requisitos y garantías que, en su caso, se establezcan. Contra esta Resolución podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

3. Necesitan obtener la calificación de producto en fase de investigación clínica antes de poder ser utilizados en investigación

clínica en nuestro país las entidades químicas o biológicas que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España.

4. Para obtener la calificación de producto en fase de investigación clínica se garantizará la calidad del producto y que éste es apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas mediante los estudios preclínicos necesarios para establecer su perfil farmacológico y toxicológico. Si la fase de investigación lo justifica serán necesarios además datos de estudios clínicos previos.

5. La calificación de producto en fase de investigación clínica tendrá una validez de dos años, salvo que en la resolución se indique otro plazo menor, y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga.

6. La extensión de la información requerida dependerá del plan de investigación propuesto, de la novedad del producto, de los riesgos previsibles y de los conocimientos previos sobre el producto o la indicación en estudio.

7. La documentación que avala la autorización del producto en fase de investigación clínica se concibe como una información científica que se actualizará de forma periódica en base a los hallazgos preclínicos y clínicos obtenidos en cada fase del programa de investigación propuesto. En cualquier momento, la documentación que obra en poder de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios será suficiente para justificar cada ensayo clínico propuesto.

8. El contenido de la documentación presentada para la solicitud de producto en fase de investigación clínica será tratado de forma confidencial, sin perjuicio de la información que resulte necesaria para las actuaciones propias de las inspecciones de las Administraciones Sanitarias sobre ensayos clínicos.

Artículo 10. Respeto a postulados éticos.

1. Todos los ensayos clínicos habrán de contar, antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

2. Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Se obtendrá y documentará el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión, en los términos del artículo 12 del presente Real Decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los principios siguientes:

a) Los datos preclínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quien se realiza el ensayo son admisibles.

b) El estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo.

c) La importancia de la información buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico.

Artículo 11. Sujetos del ensayo.

1. Es sujeto del ensayo la persona sana o enferma que participa en un ensayo clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes,

el riesgo que estos sujetos asuman estará justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad.

2. En menores de edad e incapaces y en personas con la autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento, sólo podrán realizarse ensayos de interés para su salud particular cuando no puedan ser efectuados en sujetos no afectados por estas condiciones especiales, debido a que la patología en estudio sea la propia de aquéllos. En estos casos, el consentimiento se obtendrá de la forma que se indica en el apartado 5 del artículo 12.

3. No obstante, en los sujetos referidos en el apartado anterior podrán realizarse ensayos sin fines terapéuticos si el Comité Ético de Investigación Clínica determina que se cumple todo lo siguiente:

a) La adopción de las medidas necesarias que garanticen que el riesgo sea mínimo.

b) Las experiencias a que van a ser sometidos son equivalentes a las que corresponden a su situación médica, psicológica, social o educativa.

c) Del ensayo se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

d) Estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.

e) Existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 12 del presentado Real Decreto.

4. En mujeres gestantes o en periodo de lactancia sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin finalidad terapéutica cuando el Comité Ético de Investigación Clínica concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

5. Los sujetos participantes en ensayos sin interés terapéutico particular recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. En los casos extraordinarios de investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapaces o personas con la competencia o autonomía disminuidas, se tomarán las medidas necesarias para evitar la posible explotación de estos sujetos.

6. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que desista.

7. Todas las partes implicadas en un ensayo clínico guardarán la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo.

8. El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo se ajustará a lo establecido en la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, en especial en lo que al consentimiento del afectado se refiere.

Artículo 12. Consentimiento informado.

1. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en su ensayo clínico.

2. Todas las personas implicadas en un ensayo clínico evitarán cualquier influencia sobre el sujeto participante en el ensayo.

3. El consentimiento informado es el procedimiento que

garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, tal como se recoge en el anexo 6, apartado 1. El documento de consentimiento informado (anexo 6, apartados 2 ó 3) acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.

4. El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito (anexo 6, apartado 2) o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad (anexo 6, apartado 3). En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, su consentimiento constará necesariamente por escrito.

5. En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6 apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6, apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo.

6. En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, este hecho será informado al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta situación estará prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica y únicamente procederá cuando tenga un específico interés terapéutico particular para el paciente. El sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y otorgará su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera. Esta circunstancia excepcional sólo podrá aplicarse a ensayos clínicos con interés terapéutico particular para el paciente.

7. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

Artículo 13. Del seguro de los sujetos del ensayo.

1. La iniciación de un ensayo clínico con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo, sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse.

2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad civil y éste cubrirá las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

3. Cuando por cualquier circunstancia el seguro no cubra enteramente los daños, el promotor del ensayo clínico, el investigador principal y el titular del hospital o centro donde se realice el ensayo, son solidariamente responsables, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos

que de dicho daño directamente se deriven, siempre y cuando éste sea consecuencia del tratamiento con la sustancia o producto objeto del ensayo o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización del mismo.

4. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación Clínica eximirán de responsabilidad al promotor del ensayo clínico, al investigador principal y sus colaboradores o al titular del hospital o centro donde se realice el ensayo.

5. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.

6. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud del sujeto sometido al ensayo, así como los perjuicios económicos que de dicho menoscabo directamente se deriven, siempre que éste sea consecuencia del sometimiento al ensayo clínico. No será objeto de resarcimiento bajo el régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, el daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo cuando éste sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para dicha patología, así como de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

7. El importe mínimo que en concepto de responsabilidad civil estará asegurado será de 30 millones de pesetas por sujeto sometido a ensayo clínico, en concepto de indemnización a tanto alzado. En caso de que dicha indemnización se fije como renta anual constante o creciente, el límite de cobertura de dicho seguro será de al menos tres millones de pesetas anuales por sujeto sometido a ensayo clínico. Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

Artículo 14. Promotor.

1. Es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se responsabiliza de él, incluyendo su organización, comienzo y financiación.

2. Las obligaciones del promotor son las siguientes:

a) Establecer unos procedimientos normalizados de trabajo.
b) Firmar junto con el investigador el protocolo y cualquier modificación del mismo.

c) Seleccionar al investigador más adecuado según su calificación y medios disponibles y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

d) Proporcionar toda la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizar la misma a lo largo del ensayo.

e) Solicitar el informe del ensayo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios e informarles o solicitar su autorización, según proceda y sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas, en caso de modificaciones, violaciones del protocolo o interrupción del ensayo y las razones para ello.

f) Suministrar el medicamento que se va a investigar, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación

y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

g) Designar al monitor que vigilará la marcha del ensayo.

h) Comunicar a las autoridades sanitarias y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo:

1.º Los acontecimientos adversos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación, ocurridos dentro o fuera de España.

2.º Cualquier información derivada de estudios realizados en animales, que sugiera un riesgo significativo para los seres humanos, incluyendo cualquier hallazgo de teratogenicidad o carcinogenicidad. El promotor junto con el investigador tomarán las medidas necesarias para la protección de los sujetos del ensayo.

i) Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica cuando proceda, cualquier información de importancia inmediata a la que tenga acceso durante el ensayo.

j) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

k) Acordar con el investigador las obligaciones en cuanto a procesamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Artículo 15. Monitor.

1. Es monitor del ensayo clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona.

2. Las obligaciones del monitor son las siguientes:

a) Trabajar de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa, así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

b) Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito.

c) Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.

d) Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

e) Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.

Artículo 16. Investigador.

1. El investigador principal es quien dirige la realización práctica del ensayo y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él.

2. Solamente podrá actuar como investigador principal un

profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio, con experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo propuesto y con reconocidos criterios de ética e integridad profesional.

3. En todo caso, los ensayos clínicos en humanos se realizarán bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica.

4. Son obligaciones del investigador:

a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.

b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos.

c) Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

d) Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.

e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.

f) Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.

g) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.

h) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.

Artículo 17. Normas de buena práctica clínica.

1. Son aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos.

2. Las normas de buena práctica clínica señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y requieren la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (procedimientos normalizados de trabajo).

Artículo 18. Muestras para investigación clínica.

1. Las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos serán proporcionadas gratuitamente por el promotor. En situaciones especiales podrán autorizarse ensayos en los que se contemplen otras vías de suministro. Todas las muestras sobrantes serán devueltas al promotor una vez finalizado el periodo de tratamiento del ensayo clínico.

2. El Director Técnico responsable de las muestras de un ensayo clínico garantizará la fabricación y adecuada calidad de las mismas según las normas de correcta fabricación. En caso de que las muestras sean productos de importación avalará la calidad de las mismas, debiendo adoptar las comprobaciones y controles adecuados. Asimismo remitirá a las autoridades competentes muestras de los productos que serán utilizados en el ensayo clínico cuando le sean solicitadas.

3. Las muestras para un ensayo clínico irán envasadas y acondicionadas convenientemente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier momento, su perfecta identificación. En la etiqueta constarán, como mínimo, los siguientes datos:

a) Código del protocolo.

b) Número de unidades y forma galénica.

c) Vía de administración.

d) Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora.

- e) Nombre del Director Técnico responsable.
- f) Número de lote.
- g) Fecha de caducidad, si la hubiera.
- h) Condiciones especiales de conservación, si las hubiera.
- i) La inscripción «Muestra para investigación clínica».

En los ensayos de carácter doble ciego, el número de lote, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora y el nombre del técnico responsable de las muestras no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento, con el fin de no romper la igualdad entre las muestras. Con este mismo fin, cuando difieran las fechas de caducidad o las condiciones de conservación de los productos en comparación, figurará en las etiquetas la más restrictiva de ellas.

4. La distribución al investigador de las muestras para ensayo se realizará a través del servicio de farmacia del hospital donde se realice la investigación. Dichos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación; asimismo controlarán la medicación sobrante al final del ensayo. Si el ensayo se realiza en el medio extrahospitalario, las obligaciones fijadas en este punto serán asumidas por los servicios farmacéuticos de las estructuras de atención primaria o, en caso de no existir, por los servicios de farmacia de los hospitales de referencia y, de forma extraordinaria, por el investigador principal del ensayo.

5. El promotor conservará en el archivo principal del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para el ensayo clínico.

Asimismo las muestras de cada lote se conservarán hasta doce meses después de la fecha de caducidad.

Artículo 19. Acontecimientos adversos.

1. Definiciones:

a) Acontecimiento adverso: es cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación.

b) Acontecimiento adverso grave: es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma.

Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

c) Acontecimiento adverso inesperado: es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del investigador.

2. El investigador está obligado a notificar de forma inmediata al promotor del estudio los acontecimientos adversos graves o inesperados. El promotor notificará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el ensayo los acontecimientos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación que hayan ocurrido tanto en España como en otros países, en el formulario de notificación recogido en el anexo 8 en los plazos que se establezcan, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas. Los acontecimientos adversos graves esperados, los no graves y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio serán incluidos de forma tabulada en el informe anual o final del ensayo clínico.

Artículo 20. Aspectos económicos.

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre cada centro donde se vaya a realizar el ensayo y el promotor. Las Administraciones Sanitarias competentes para cada Servicio de Salud

especificarán los requisitos comunes y condiciones de financiación y el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá acordar los principios generales de coordinación.

2. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo especificando los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También constarán los términos y plazos de los pagos, así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan ambas partes.

3. Los Comités Éticos de Investigación Clínica podrán conocer el presupuesto del ensayo y evaluarán algunos de los contenidos de los presupuestos tales como las compensaciones para los sujetos participantes en el ensayo.

Artículo 21. Archivo de la documentación del ensayo.

1. El promotor del ensayo es responsable del archivo de la documentación del ensayo.

2. El investigador se ocupará de que los códigos de identificación de los sujetos se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

3. Las historias clínicas de los pacientes y demás datos originales se conservarán el máximo período de tiempo que permita el hospital, la institución o la consulta privada donde se haya realizado el ensayo.

4. El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:

a) El protocolo, incluyendo su justificación, objetivos, diseño estadístico y metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores de los productos de investigación que se empleen.

b) Los procedimientos normalizados de trabajo.

c) Todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos.

d) El manual del investigador.

e) El cuaderno de recogida de datos de cada sujeto.

f) El informe final.

g) El certificado de auditoría, cuando proceda.

5. El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta cinco años después de haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

6. Se documentará todo cambio que se produzca en la posesión de los datos.

7. Todos los datos y documentos se pondrán a disposición de las autoridades competentes si éstas así lo solicitan.

8. Se asegurará, en todo caso, la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo.

Artículo 22. Publicaciones.

1. La publicación de los ensayos clínicos autorizados se realizará en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.

4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada o exagerar ésta.

5. La publicidad de productos en fase de investigación clínica está absolutamente prohibida, tal como se recoge en la Ley 34/1988, de 11 de noviembre, General de Publicidad.

Artículo 23. Uso compasivo.

1. Se entiende como uso compasivo la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización.

2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del Director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para cada caso concreto.

3. El médico responsable comunicará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento, así como los acontecimientos adversos que puedan ser debidos al mismo, sin perjuicio de la comunicación de reacciones adversas a las Comunidades Autónomas.

Título II

De la intervención administrativa sobre ensayos clínicos con medicamentos

Artículo 24. Autorización de ensayos clínicos.

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 65 de la Ley del Medicamento, los ensayos clínicos con sustancias o medicamentos contarán, para ser realizados en territorio nacional, con la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, además del informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.

2. La solicitud de autorización de un ensayo clínico será formulada por el promotor del estudio (o representante autorizado) mediante solicitud dirigida al Director general de Farmacia y Productos Sanitarios de acuerdo con el modelo que figura en el anexo 2A de este Real Decreto. En caso de ensayos con medicamentos registrados en España como especialidades farmacéuticas para condiciones distintas de las que fueron autorizadas, la solicitud se dirigirá al Comité Ético de Investigación Clínica, el cual trasladará la documentación al Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. La solicitud irá acompañada de la siguiente documentación:

a) Protocolo del ensayo (anexo 1).

b) Compromiso del investigador (anexo 3).

c) Informe de la realización y seguimiento del ensayo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica debidamente acreditado según proceda (anexo 4).

d) Conformidad de la Dirección del centro en que se realizará el ensayo (Dirección médica del hospital o Director-gerente de atención primaria) o, en su caso, de la Dirección de la institución sanitaria de que depende dicho centro (anexo 5).

4. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios comunicará al promotor y a las Comunidades Autónomas correspondientes la recepción del ensayo y su posterior autorización expresa, cuando proceda.

Artículo 25. Autorización de ensayos clínicos cuando el investigador actúa como promotor.

Cuando el investigador sea a la vez el promotor que solicita la realización de un ensayo clínico con un preparado en trámite de registro o con un producto en fase de investigación clínica solicitado o concedido, podrá hacer referencia a la documentación presentada por el promotor del PEI o solicitud de registro con una autorización expresa del mismo.

Artículo 26. Autorización previa de ensayos clínicos.

1. Serán sometidos a un régimen de autorización previa por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios:

a) El primer ensayo clínico con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica. Cuando la solicitud de autorización de dicho ensayo se realice conjuntamente con la solicitud de calificación de la sustancia en estudio como producto en fase de investigación clínica, la autorización del ensayo se producirá en unidad de acto con la calificación del producto.

b) El primer ensayo clínico de un promotor con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en España, que se refiera a una nueva indicación terapéutica.

c) Ensayos clínicos sin interés terapéutico para el sujeto que no estén incluidos en el plan de investigación de un producto en fase de investigación clínica autorizado, excepto los ensayos de bioequivalencia con genéricos.

2. El régimen de autorización previa requiere la autorización explícita del ensayo por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios que tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del ensayo clínico en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de sesenta días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o autorizar o denegar el ensayo clínico. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de treinta días para pronunciarse. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los mencionados plazos.

Artículo 27. Procedimiento abreviado de autorización de ensayos clínicos.

1. Serán sometidos a este régimen de autorización.

a) Los ensayos clínicos con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica en las indicaciones previstas en la autorización como producto en fase de investigación clínica, una vez que se hubiere autorizado el primero de acuerdo con lo establecido en el artículo 26 del presente Real Decreto.

b) Ensayos clínicos con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en España que se refieran a una nueva indicación, cuando ya se haya autorizado para el mismo promotor algún ensayo clínico en esas condiciones.

c) Los ensayos clínicos con principios activos de especialidades farmacéuticas registradas en España que contemplen nuevas dosificaciones, nuevas combinaciones o en general, condiciones de uso distintas de las autorizadas.

d) Los ensayos clínicos con especialidades farmacéuticas registradas en España que se refieran a las condiciones de uso que figuran en su autorización sanitaria.

e) Estudios de bioequivalencia con genéricos.

2. Las solicitudes de autorización de los ensayos referidos en el apartado anterior se podrán entender estimadas si no ha recaído resolución expresa en el plazo de sesenta días naturales,

a partir de la fecha de entrada de la solicitud de autorización en el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. En los casos en que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios formule objeciones, ésta autorizará o denegará explícitamente el ensayo en el plazo de treinta días, contados a partir de la fecha de entrada en el Ministerio de Sanidad y Consumo de la última información solicitada. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

Artículo 28. Condiciones de la autorización.

La autorización de un ensayo clínico fijará el plazo y las condiciones temporales de su realización. La prolongación de la validez de la autorización será solicitada y justificada por el promotor a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios o al Comité Ético de Investigación Clínica, en su caso, y se tramitará en los mismos plazos y con los mismos efectos establecidos para el otorgamiento de la autorización inicial.

Artículo 29. Denegación de ensayos clínicos.

1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios formulará propuesta de resolución denegatoria de un ensayo clínico, cuando proceda, previo trámite de audiencia al promotor en los términos que establece la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

2. La resolución definitiva únicamente se producirá una vez se hayan examinado las alegaciones, en su caso, presentadas por el interesado.

3. La resolución definitiva se comunicará al Comité Ético de Investigación Clínica, a las Comunidades Autónomas y al promotor, el cual podrá interponer recurso ordinario en el plazo de un mes, conforme a lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Artículo 30. Modificaciones a los protocolos de ensayos clínicos autorizados.

1. Cualquier modificación de un protocolo de ensayo clínico previamente autorizado será notificada a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el mismo, a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a las Comunidades Autónomas.

2. Cuando la modificación sea relevante requerirá el informe previo de los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el mismo y la autorización por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes. La ampliación del número de centros inicialmente previstos necesitará autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

3. La solicitud de autorización de cualquier cambio relevante en las condiciones del ensayo inicialmente previstas será debidamente justificada. Para ello se utilizará el modelo especificado en el anexo 2B, acompañado de un resumen del protocolo (anexo 1), en el que se haya incluido la modificación propuesta, fechada y firmada por el promotor y el investigador, así como del informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica.

4. Las modificaciones se entenderán autorizadas si en el plazo de treinta días naturales siguientes a la entrada de la solicitud en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios no ha formulado objeciones a las mismas.

Artículo 31. Suspensión de un ensayo clínico autorizado.

1. La realización de un ensayo clínico se suspenderá por petición justificada del promotor o por decisión de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios en los siguientes supuestos previstos en el apartado 5 del artículo 65 de la Ley del Medicamento:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) No se cumplen los principios éticos recogidos en este Real Decreto.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo, o,
- e) En defensa de la salud pública.

2. Las Comunidades Autónomas, por propia iniciativa o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán realizar una suspensión cautelar del ensayo clínico cuando se cumpla alguno de los supuestos previstos en el punto anterior, comunicándolo de inmediato a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Artículo 32. Informe final del ensayo clínico.

Una vez terminada la realización del ensayo el promotor enviará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el informe final sobre los resultados del mismo, responsabilizándose con su firma junto con la del investigador de la veracidad de los datos reflejados en la comunicación y de su concordancia con los datos originales obtenidos. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del mismo. En el caso de que la investigación no llegue a su fin, el promotor enviará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios un informe que incluya los datos obtenidos hasta su suspensión y los motivos de ésta. Asimismo, notificará la finalización del ensayo al Comité Ético de Investigación Clínica y a las Comunidades Autónomas.

Artículo 33. Importación de productos para ensayos clínicos.

La autorización para la importación de los productos a utilizar en ensayos clínicos se ajustará a la normativa legal aplicable en cada caso y podrá ser concedida en unidad de acto con la autorización del ensayo clínico y su período de validez será el mismo. El promotor deberá llevar un registro de los productos importados.

Artículo 34. Continuación del tratamiento tras la finalización del ensayo.

Toda continuación de la administración de los productos en ensayo clínico una vez finalizado éste, mientras no esté autorizado el medicamento para esas condiciones de uso, se registrará por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo 23 de este Real Decreto.

Artículo 35. Autorización de un producto en fase de investigación clínica (PEI).

1. El promotor solicitará la calificación de producto en fase de investigación clínica cuando pretenda realizar investigación clínica con alguna entidad química o biológica que no sea principio activo de alguna especialidad farmacéutica registrada en España.

2. La solicitud de producto en fase de investigación clínica se presentará de acuerdo con el contenido y formato especificados en el anexo 7.

3. Sólo se podrá iniciar el primer ensayo con un producto de los contemplados en el punto anterior cuando la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios haya autorizado la calificación de producto en fase de investigación clínica para las indicaciones solicitadas.

4. Dicha autorización tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del producto en fase de investigación clínica en el Ministerio de Sanidad y Consumo, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de un plazo de sesenta días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o conceder o denegar la calificación de producto en fase de investigación clínica. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios dispondrá de treinta días para pronunciarse. Se considerarán desestimadas las solicitudes respecto de las cuales no haya recaído resolución expresa dentro de los referidos plazos.

5. Los protocolos definitivos de ensayos clínicos contemplados en el plan de investigación que no se hayan presentado simultáneamente con la solicitud del producto en fase de investigación clínica podrán adjuntarse con posterioridad. En cualquier caso la autorización de un producto en fase de investigación clínica obliga al inicio en España de, al menos, un ensayo clínico de los previstos en el plan de investigación dentro del plazo de dos años naturales, a partir de la fecha de autorización de un producto en fase de investigación clínica.

Artículo 36. Renovación de la calificación de producto en fase de investigación clínica.

1. La autorización de un producto en fase de investigación clínica será renovada cada dos años hasta que se autorice la comercialización del producto o por el contrario, quedará sin efecto.

2. Ante la solicitud de renovación, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, a la vista del expediente y plan de investigación actualizados, de los informes finales de los ensayos realizados y de los informes de los ensayos en curso, podrá renovar la autorización de producto en fase de investigación clínica o denegarla, previa audiencia del interesado, en los plazos establecidos en el artículo 35.4 de este Real Decreto.

Artículo 37. Suspensión de la calificación de un producto en fase de investigación clínica.

La calificación de un producto en fase de investigación clínica puede suspenderse a petición del promotor, si no se solicita la renovación a los dos años naturales de su autorización o por decisión motivada de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios si se cumple alguno de los supuestos del artículo 26 de la Ley del Medicamento que le sean aplicables o siempre que deje de estar justificada dicha calificación.

Artículo 38. Autorización de centros para la realización de ensayos sin finalidad terapéutica.

1. Los ensayos clínicos sin interés terapéutico para los sujetos de la investigación solo podrán ser realizados en centros de investigación que autorice, para cada ensayo, el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. A tal efecto, el responsable del centro o unidad de investigación deberá solicitar la oportuna autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, la cual recabará un informe, en su caso, de la Administración sanitaria titular del centro, previo a la concesión de la autorización.

3. Contra la Resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios podrá interponerse recurso ordinario en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en el artículo 114 de la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Título III

De los Comités Éticos de Investigación Clínica

Artículo 39. Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

1. Los Comités Éticos de Investigación Clínica serán acreditados por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo quedará encargado de la coordinación y establecimiento de criterios comunes para la acreditación de los Comités.

3. La acreditación del Comité será renovada periódicamente por la autoridad sanitaria competente según los procedimientos y plazos que ésta determine, debiendo comunicarlo a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Artículo 40. Ambito de actuación y sistema de elección de miembros.

El ámbito geográfico e institucional de actuación de cada Comité, así como el sistema de elección del Presidente, Secretario y miembros del Comité, será determinado por la Comunidad Autónoma correspondiente, que lo comunicará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Artículo 41. Requisitos mínimos para la acreditación de un Comité Ético de Investigación Clínica.

1. Estar formado como mínimo por siete miembros, de los cuales, dos al menos, deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos Licenciado en Derecho.

2. Entre los miembros del citado Comité figurarán médicos, uno de los cuales será Farmacólogo Clínico, un Farmacéutico de hospital y algún miembro del personal de enfermería.

3. Garantía explícita, por parte del titular del centro, de que el Comité cuenta con los medios necesarios para poder realizar su cometido.

4. Ni el Comité Ético de Investigación Clínica ni ninguno de sus miembros podrán percibir directa ni indirectamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

Artículo 42. Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello:

1. Evaluará 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.

2. Evaluará la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto. Tendrá en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.

3. Evaluará la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de la investigación, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.

4. Comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico, y del seguro o indemnización

para cubrir las responsabilidades especificadas en el artículo 13.2

5. Conocerá y evaluará el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.

6. Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Artículo 43. Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica.

1. Sus miembros respetarán el principio de la confidencialidad, en lo que respecta a la documentación recibida para la evaluación del protocolo y la identidad de los pacientes.

2. Para que las decisiones sobre un protocolo concreto sean válidas, se requerirá la participación de como mínimo la mitad más uno de sus miembros, de los que, al menos, uno será ajeno a la profesión sanitaria.

3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, será necesaria la presencia de, al menos, un miembro de cada una de ellas, para que la decisión del Comité Ético de Investigación Clínica sobre cada uno de los protocolos sea válida.

4. Cuando el Comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará, además, con al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología a evaluar.

5. Cuando lo estime oportuno, recabará el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al Comité, que respetarán el principio de confidencialidad.

6. El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico, no podrán participar ni en la evaluación ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del Comité.

7. Establecer un sistema que garantice que el protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, es idéntico al enviado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y el mismo que finalmente se llevará a cabo.

8. Establecer un sistema de comunicación con los investigadores, que le permita conocer cuándo se ha producido un acontecimiento adverso mortal o grave e inesperado.

9. Elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos de trabajo específicos, marcar una periodicidad de reunión y un tiempo máximo de respuesta. Estos procedimientos deberán hacerse públicos.

10. Cada reunión del Comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán los miembros asistentes. El acta reflejará, explícitamente, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en el artículo 42 del presente Real Decreto.

11. El Comité Ético de Investigación Clínica seguirá los procedimientos que las Comunidades Autónomas señalen en materia de comunicaciones a las autoridades así como el resto de disposiciones que éstas desarrollen en cuanto a funcionamiento.

Título IV

Del cumplimiento de las normas de buena práctica clínica y de las inspecciones de buena práctica clínica

Artículo 44. Cumplimiento de las normas de buena práctica clínica.

En todos los ensayos clínicos con medicamentos se seguirán las normas de buena práctica clínica (BPC).

Artículo 45. Procedimientos normalizados de trabajo.

1. Las normas de buena práctica clínica exigen la existencia de unos procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los

aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos. Es responsabilidad del promotor establecerlos y garantizar que su conocimiento y puesta en práctica sean obligados para todos aquellos que participan en un ensayo clínico, especialmente para el monitor del ensayo, antes de iniciar éste.

2. Los aspectos que, como mínimo, serán regulados por los procedimientos normalizados de trabajo son los siguientes:

a) Identificación y calificación del investigador principal y sus colaboradores, determinación de la idoneidad del centro donde se realice el estudio, del laboratorio que determine los datos biológicos y clínicos complementarios, y del Comité Ético de Investigación Clínica.

b) Procedimiento de archivo de la documentación esencial del ensayo clínico: protocolo y enmiendas, cuadernos de recogida de datos e informes complementarios, notificación de acontecimientos adversos e informes de monitorización. Se definirán los tiempos de archivo, tanto en el centro del investigador como en el del promotor.

c) Procedimientos de monitorización, incluyendo periodicidad mínima, correcciones posibles en el cuaderno de recogida de datos y verificación de los datos originales.

d) Regulación de los procedimientos de suministro de medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos del ensayo y destino de ésta.

e) Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.

f) Procedimiento para proporcionar la información adecuada al sujeto del ensayo y comprobar que éste ha otorgado su consentimiento informado para participar en el ensayo.

3. Cada uno de los aspectos aquí reseñados, se adaptarán a lo establecido en las «Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea» elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.

Artículo 46. Inspecciones por las autoridades sanitarias.

1. Las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas tendrán facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo, guardando siempre su carácter confidencial.

2. Con objeto de verificar la observancia de las normas de buena práctica clínica, las Comunidades Autónomas realizarán inspecciones a los Comités Éticos de Investigación Clínica, al centro de investigación o al promotor, sin perjuicio de lo previsto en el apartado 3 de este artículo.

3. Corresponden a la Administración General del Estado las funciones de inspección en los casos señalados en los apartados a) y c) del apartado 2 del artículo 105 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

4. La Administración General del Estado podrá suscribir convenios con las Comunidades Autónomas para el establecimiento de criterios y procedimientos para la realización de estas inspecciones.

Artículo 47. Procedimiento de las inspecciones.

1. Las inspecciones podrán ser realizadas durante el curso del ensayo o bien después de su finalización.

2. Una vez realizada la inspección, sus resultados serán comunicados por la autoridad sanitaria responsable al promotor, al investigador, y al Comité Ético de Investigación Clínica, en un plazo de treinta días.

3. Como consecuencia de la inspección, la autoridad sanitaria

responsable procederá a la interrupción cautelar del ensayo clínico, siempre que se produzca alguno de los supuestos previstos en el artículo 31 de este Real Decreto.

4. Para las anomalías detectadas en el curso de la inspección será de aplicación el Título IX sobre régimen sancionador de la Ley 25/1990, del Medicamento. Cuando se estime que estas anomalías afectan a la credibilidad de los datos obtenidos, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios invalidará éstos.

DISPOSICIONES ADICIONALES

Primera.-Ensayos clínicos con productos sanitarios.

Los ensayos clínicos con productos sanitarios se regirán por los principios recogidos en el Título I sobre consideraciones generales y principios básicos y en el Título III de los Comités Éticos de Investigación Clínica, siempre que les sean aplicables.

Segunda.-Facultad de modificación.

Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar el contenido de los anexos del presente Real Decreto.

DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Primera.-Validez de actuaciones de los Comités.

Durante el primer año de vigencia de este Real Decreto se considerarán válidas las actuaciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica que ya se hubieran constituido o, en su defecto, los de los Comités de Ensayos Clínicos existentes o constituidos con arreglo a la normativa anterior.

Segunda.-Excepción del artículo 20.

Lo dispuesto en el artículo 20 solamente será exigible a partir del año siguiente a la entrada en vigor de este Real Decreto.

DISPOSICION DEROGATORIA

Única.-Derogación normativa.

Queda derogado el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales, modificado por el Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, y la Orden ministerial de 3 de agosto de 1982, por la que se desarrolla el citado Real Decreto 944/1978.

DISPOSICION FINAL

Única.-Entrada en vigor.

El presente Real Decreto entrará en vigor a los tres meses de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

ANEXO 1

Estructuración y contenido de un protocolo de ensayo clínico con medicamentos

1. Resumen.

Se presentará al principio del protocolo y de acuerdo con el siguiente contenido y formato:

0. Tipo de solicitud. Se hará referencia a uno de los siguientes supuestos:

- Primer ensayo clínico de un PEI autorizado o en trámite.
- Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI, indicando el código de éste.
- Primer ensayo clínico en una nueva indicación.
- Ensayo clínico en una nueva indicación con ensayo clínico previamente autorizado en esa condición, indicando el número de ese ensayo.
- Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad

farmacéutica en nuevas condiciones de uso.

f) Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.

g) Modificación de ensayo autorizado.

i) Solicitud de anulación.

1. Identificación del promotor.

2. Título del ensayo clínico.

3. Código del protocolo.

4. Investigador principal. Dirección de su centro de trabajo.

5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo.

6. Comités Éticos de Investigación Clínica que han aprobado el ensayo.

7. Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.

8. Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico.

9. Fase del ensayo clínico.

10. Objetivo principal (eficacia, seguridad, farmacocinética, búsqueda de dosis, etcétera).

11. Diseño (aleatorizado, controlado, doble ciego, ...).

12. Enfermedad o trastorno en estudio.

13. Variable principal de valoración.

14. Población en estudio y número total de pacientes.

15. Duración del tratamiento.

16. Calendario y fecha prevista de finalización.

2. Índice.

3. Información general.

A. Identificación del ensayo.

1.º Código de protocolo: Clave de 15 caracteres como máximo, que será específica para cada ensayo, e idéntica para todas las versiones de un mismo protocolo. Será asignada por el promotor y quedará reflejada con claridad junto al título en la primera página del protocolo, e irá seguida de la fecha correspondiente a la versión de que se trate.

El código estará compuesto por letras y números disponibles en una máquina de escribir de teclado español. También se podrán incluir los signos ortográficos guión (-) y barra (/). Se hará clara distinción entre ceros y oes, así como entre ies y unos. No se dejarán espacios en blanco entre caracteres. Las letras se entenderán como mayúsculas a todos los efectos.

2.º Título.

B. Tipo de ensayo clínico.

Indicar:

a) Si se refiere a un PEI (identificando éste y si procede, el código del primer protocolo de dicho PEI).

b) Si se refiere a una nueva indicación con un producto contenido en una especialidad farmacéutica.

c) Si se refiere a una especialidad farmacéutica en otras condiciones de uso diferentes a las de su autorización.

d) Si se refiere a una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.

C. Descripción de los productos en estudio (experimental y control).

a) Denominación genérica, nombre comercial y países en que está comercializado cuando proceda.

b) Composición cuantitativa y cualitativa de los mismos, indicando los principios activos y aquellos excipientes que sea obligado especificar en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas.

- c) Forma farmacéutica.
- d) Características organolépticas cuando se utilice algún procedimiento de enmascaramiento.
- e) Entidades elaboradoras de las muestras.

D. Datos relativos al promotor.

Nombre, dirección, teléfono y telefax o télex, si lo hubiera. En el caso de que el promotor esté ubicado fuera de España, nombre, dirección, teléfono y telefax o télex, si lo hubiera, del responsable autorizado en España.

E. Director técnico responsable de la elaboración/control de las muestras.

F. Identificación del monitor.

G. Datos de los investigadores del ensayo.

Especificar el investigador principal y colaboradores, incluyendo su lugar de trabajo en cada centro.

H. Centros en que se realizará el ensayo.

Identificar el Comité Ético de Investigación Clínica que ha informado favorablemente la realización del ensayo en cada centro. Indicar también los centros internacionales si procede.

I. Duración prevista del ensayo.

4. Justificación y objetivos.

a) Justificar la realización del ensayo en base a toda la información relevante y específica de que se disponga. (Incluir tanto referencias bibliográficas como datos no publicados.)

b) En base a dicha justificación, concretar el (los) objetivo(s) del ensayo diferenciando cuando proceda el principal de los secundarios.

5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.

a) Fase de desarrollo (indicar si es un estudio piloto).

b) Descripción detallada del proceso de aleatorización (procedimiento, consideraciones prácticas...).

c) Tipo de control (placebo u otros) y diseño (cruzado, paralelo...).

d) Técnicas de enmascaramiento. Medidas que se adoptarán para el mantenimiento del carácter ciego del estudio, situaciones en que pueda romperse y forma de proceder en estos casos, etcétera.

e) Períodos de preinclusión o lavado, seguimiento, etcétera.

6. Selección de los sujetos.

a) Criterios de inclusión y exclusión.

b) Criterios diagnósticos para las patologías en estudio (si es posible reconocidos a nivel internacional).

c) Número de sujetos previstos (total y por centros si procede) y justificación del mismo. Indicar el método de cálculo para determinar el tamaño de la muestra y los datos empleados para ello.

d) Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos.

e) Tratamiento de las pérdidas prerrandomización.

f) Duración aproximada del período de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles.

7. Descripción del tratamiento.

a) Descripción de las dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración del (de los) tratamientos del ensayo.

b) Criterios para la modificación de pautas a lo largo del ensayo (tanto en los estudios de búsqueda de dosis, como en los de tolerancia o en casos de reacciones adversas o toxicidad...).

c) Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.

d) Especificación de «mediación de rescate» en los casos

en que proceda.

e) Normas especiales de manejo de los fármacos en estudio.

f) En caso de tratamientos no permitidos, especificar el período de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio.

g) Medidas para valorar el cumplimiento.

8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.

a) Especificar la variable principal de evaluación (preferentemente objetiva y la más relevante desde el punto de vista clínico) y aquellas otras que se consideren secundarias.

b) Desarrollo del ensayo en el que se indicará el número y tiempo de las visitas durante el mismo, especificando las pruebas o exploraciones que se realizarán para la valoración de la respuesta.

c) Descripción de los métodos (radiológicos, de laboratorio, etc.), utilizados para la valoración de la respuesta y control de calidad de los mismos. Pueden ir incluidos en un anexo.

9. Acontecimientos adversos.

a) Indicar la información mínima que se deberá especificar para los acontecimientos adversos que ocurran a un sujeto durante el ensayo (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado, en su caso, causas alternativas o factores predisponentes, ...).

b) Indicar criterios de imputabilidad que se van a utilizar.

c) Indicar los procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados.

d) Se incluirá un modelo de hoja de notificación de acontecimientos adversos a las autoridades sanitarias (anexo 8).

10. Aspectos éticos.

a) Consideraciones generales: aceptación de las normas nacionales e internacionales al respecto (versión actual de la declaración de Helsinki, etcétera).

b) Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo (anexo 6).

c) Especificar quiénes tendrán acceso a los datos de los voluntarios en aras a garantizar su confidencialidad.

d) Contenidos del presupuesto del ensayo (compensación para los sujetos del ensayo, investigadores, etcétera), que deban ser comunicados al Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

e) Garantía de la existencia de una póliza de seguro o indemnización suscrita y características de la misma. (Puede incluirse en un anexo.)

11. Consideraciones prácticas.

a) Especificar las responsabilidades de todos los participantes en el ensayo.

b) Especificar las condiciones de archivo de datos, su manejo y procesamiento, correcciones...

c) Identificación de muestras para investigación clínica y responsables de su suministro y conservación. Etiquetado de las mismas.

d) Condiciones de publicación.

12. Análisis estadístico.

a) Especificar las pruebas estadísticas que se prevé utilizar en el análisis de los resultados, especialmente en lo que a la variable de valoración principal se refiere.

b) Indicar si está prevista la realización de análisis intermedios, especificando cuáles serían los criterios que determinarían la finalización del ensayo.

c) Indicar dónde se realizará dicho análisis.

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos.
Específico para cada ensayo clínico.

Anexo II. Manual del investigador.
Versión actualizada de la información preclínica y clínica relevante para el ensayo sobre los productos en estudio.

Anexo III. Procedimientos normalizados de trabajo.
a) Deberán contemplarse, al menos, los procedimientos normalizados de trabajo referentes a los apartados, incluidos en el artículo 45 de este Real Decreto.
b) Programa de auditorías internas si existieran. Este apartado será imprescindible en aquellos ensayos cuyos resultados pretendan ser utilizados como soporte para registro de una especialidad farmacéutica o modificaciones de las condiciones de una autorización previa.

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar.
Deberá presentarse siempre a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, excepto cuando los productos sean especialidad farmacéutica en nuestro país o tengan la calificación de PEI.

ANEXO 2A

Solicitud de ensayo clínico con medicamentos

Don (nombre y apellidos del promotor)

(relación con la entidad promotora, nombre y dirección social del promotor)

EXPONE:
Que desea llevar a cabo el estudio
(título)

Que el ensayo clínico será realizado en el Servicio de del Hospital/Centro por (nombre y apellidos) como investigador principal.

Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas (Helsinki/Tokio y otras).

Por lo expuesto,

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este ensayo por el procedimiento (Señálese lo que proceda):

- Simplificado
 - Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI (indicar código).
 - Ensayo clínico en una nueva indicación con ensayo clínico previamente autorizado en esa condición (indicar el número de este último).
 - Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso.
 - Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
 - Ensayo de bioequivalencia con genéricos.

- Autorización previa
 - Primer ensayo clínico de un PEI autorizado o en trámite.
 - Primer ensayo clínico en una nueva indicación.
 - Otros.

Para lo cual se adjunta la siguiente documentación:
Protocolo del ensayo.
Compromiso del investigador.
Informe del CEIC sobre la realización del ensayo.
Conformidad del Director del Centro.

Firmado:
El promotor.
Don/doña
El investigador principal.
Don/doña
En a de de

Ilmo. Sr. Director general de Farmacia y Productos Sanitarios.

ANEXO 2B

Modificación/anulación de ensayo clínico autorizado con medicamentos

Don (nombre y apellidos del promotor)

(relación con la entidad promotora, nombre y dirección social del promotor)

EXPONE:
Que desea solicitar le sea autorizada la modificación/anulación (Señálese lo que proceda) del estudio: (título y código)

Que dicha modificación/anulación (Táchese lo que no proceda) se solicita por
..... (justificar el motivo de la petición)

Que la modificación solicitada se refiere a
..... (especificar)

SOLICITA:

Le sea autorizada la modificación/anulación (Táchese lo que no proceda) anteriormente referida, para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

Resumen del protocolo según el formato reglamentario.
Aprobación del CEIC (Solo es necesario cuando se soliciten modificaciones relevantes).

.....
Fecha y firma del promotor Fecha y firma del investigador principal

Ilmo. Sr. Director general de Farmacia y Productos Sanitarios.

He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con: (nombre del investigador)
Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1.º Cuando quiera.
2.º Sin tener que dar explicaciones.
3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.
Fecha Firma del participante

3. Modelo de consentimiento oral ante testigos.

Título del ensayo:
Yo, (nombre y apellidos)
declaro bajo mi responsabilidad que:
(nombre del participante en el ensayo)
He recibido la hoja de información sobre el estudio.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He sido informado por: (nombre del
investigador)
Comprendo que su participación es voluntaria.
Comprendo que puede retirarse del estudio:
1.º Cuando quiera.
2.º Sin tener que dar explicaciones.
3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Y ha expresado libremente su conformidad para participar en
el estudio.
Fecha Firma del testigo

4. Modelo de consentimiento del representante.

Título del ensayo:
Yo, (nombre y apellidos)
en calidad de (relación con el participante)
de (nombre del participante)
He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con: (nombre del investigador)
Comprendo que la participación es voluntaria.
Comprendo que puede retirarse del estudio:
1.º Cuando quiera.
2.º Sin tener que dar explicaciones.
3.º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
En mi presencia se ha dado a (nombre del
participante)
toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento
y está de acuerdo en participar.
Y presto mi conformidad con que (nombre del
participante)
participe en este estudio.
Fecha Firma del representante

ANEXO 7

Estructuración y documentación de un producto en fase de investigación clínica

A. Expediente.

I. Resumen.

1. Impreso de solicitud.
 - a) Identificación del promotor.
 - b) Compromiso de realizar el plan de investigación tal y como se ha planteado, y siguiendo las normas éticas reconocidas

a nivel internacional.

c) Compromiso de respetar la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España.

d) Firma del promotor o representante autorizado.

1.º Tipo de solicitud. Se hará referencia a alguno de los siguientes supuestos:

Solicitud de PEI.

Solicitud de ampliación del plan de investigación.

Ampliación de información.

Solicitud de renovación.

Solicitud de anulación.

2.º Promotor (nombre, dirección, teléfono y telefax o télex).

Cuando el promotor no esté ubicado en nuestro país se indicarán además los datos del representante legalmente autorizado en España.

3.º Identificación del PEI en el caso de que haya sido solicitado o autorizado previamente. Número asignado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

4.º Nombre de los principios activos del producto (DCI, DOE, código de identificación del producto ...).

5.º Forma(s) farmacéutica(s) y vía(s) de administración.

6.º Indicación/es solicitada/s.

7.º Fase clínica de los ensayos previstos (I, II o III).

8.º Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.

9.º Nombre y calificación de la persona responsable de evaluar la seguridad del producto.

2. Resumen de las características del producto.

3. Informes de experto.

II. Documentación química farmacéutica y biológica.

III. Documentación toxicológica y farmacológica.

IV. Documentación clínica.

La documentación se estructura de acuerdo con la nota explicativa para solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en la CEE y contendrá toda la información disponible en el momento de su presentación.

B. Plan de investigación clínica.

1. Descripción del plan de investigación para al menos los dos años siguientes a la concesión del producto en fase de investigación clínica. Razón de ser de los ensayos propuestos, haciendo referencia a los objetivos buscados; indicación o indicaciones que se estudiarán; ensayos clínicos que se realizarán en España y en total; calendario aproximado; diseño general que se seguirá en cada ensayo planteado, número aproximado de pacientes que serán sometidos a tratamiento; riesgos y reacciones adversas previsibles.

2. Calificaciones y requisitos que se exigirán a los investigadores que van a realizar los ensayos.

3. Identificación de la persona responsable de la monitorización de los ensayos que se plantean.

4. Protocolos de los ensayos clínicos a realizar en España, de acuerdo con el formato y contenido del anexo 1.

Estos protocolos serán incorporados a la documentación a medida que se disponga de ellos o se presenten para su autorización.

5. Versión actualizada del manual del investigador.

Normas generales de presentación.

Se deberá incluir un índice de toda la documentación presentada.

La documentación se presentará en el idioma oficial del Estado, pudiendo presentarse en inglés las partes, II, III y IV del expediente y el manual del investigador.

ANEXO 8

NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Protocolo n.º	N.º notificación (laboratorio)
	Paciente n.º	N.º notificación

I. INFORMACIÓN SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. Iniciales del paciente	1a. País	2. Fecha de nacimiento	2a. Edad	3. Sexo	3a. Peso	4-6. Inicio	8-13. Consecuencias <input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> La vida del paciente ha estado en peligro <input type="checkbox"/> Hospitalización o prolongación de la hospitalización <input type="checkbox"/> Incapacidad permanente o significativa <input type="checkbox"/> Persistencia del acontecimiento adverso <input type="checkbox"/> Recuperación
7. Descripción del acontecimiento adverso (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)							

II. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

14. Nombre		20. ¿Remitió el acontecimiento al suspender la medicación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
15. Dosis diaria	16. Vía de administración	
17. Enfermedad en estado		21. ¿Reanudó el acontecimiento al administrar de nuevo la medicación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
18. Fechas del tratamiento (Desde / hasta)	19. Duración del tratamiento	

III. HISTORIA CLÍNICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

22. Medicamentos concomitantes y fecha de administración
23. Datos importantes de la historia clínica (Ej.: diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc)

IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. Nombre y dirección del promotor		24b. Nombre y dirección del investigador	
24c. Código de laboratorio (N.º DGFPS)	25a. Tipo de informe <input type="checkbox"/> Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento	24c. Técnico del promotor que informa	
24e. Fecha del informe	24f. Fecha de entrada DGFPS	25a. <input type="checkbox"/> Se adjunta informe complementario	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar los acontecimientos adversos mortales, graves o inesperados que ocurran durante el desarrollo del ensayo clínico.
2. Los acontecimientos adversos mortales o que entrañen riesgo vital (aquellos que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 72 horas; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo de 15 días. Los demás acontecimientos adversos graves o los inesperados se comunicarán en el plazo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el Técnico que informa.

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTA HOJA

0. El número de protocolo es el código alfanumérico específico asignado por el promotor.

El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio «N.º de notificaciones» que aparece sombreado.

1. Las iniciales del paciente (o del profesional sanitario que detectó la R.A.) seguirán las siguientes normas:

Las dos primeras posiciones por la izquierda para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.

Poner un 0 en la primera posición si sólo se tiene un nombre, que se situará en la segunda posición. En caso de apellidos compuestos utilizar sólo las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplo:

JLPG José Luis Pérez González
ØJPG José Pérez González
JLPR José Luis Pérez-González y Rodríguez
ØJPR José Pérez-González y Rodríguez-Gómez.

Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga.
7. Se describirá el acontecimiento adverso en forma completa, indicando la fecha de finalización del mismo e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico.
14. Los productos en fase de investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DCI) o, en su defecto, por el código de investigación del producto. Se considera producto de investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien <<voluntario sano>> en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio del acontecimiento adverso.