

Estudios multicéntricos y ensayos clínicos en poblaciones especiales

Sr. Editor:

Hasta ahora, el Real Decreto 561/1993 en su Título II Artículo 24¹, "Autorización de ensayos clínicos", exigía en el apartado 3c "El informe de la realización y seguimiento del ensayo por parte del CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) debidamente acreditado según proceda". Esto es, el informe del Comité Ético de Investigación Clínica en el que se certifica que se ha evaluado la propuesta del promotor para que se realice el ensayo y se acepta que dicho ensayo se lleve a cabo en ese centro (Anexo 4 del Real Decreto). Esa aceptación por parte del CEIC junto a la conformidad de la Dirección del centro en que se realizará el ensayo clínico pasa a la Agencia Española del Medicamento (antes Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios), que comunicará al promotor y a la Comunidad Autónoma su recepción y su autorización cuando proceda.

En el Diario Oficial de las Comunidades Europeas 1/5/2001² se recoge la nueva normativa sobre la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, que está en un plano regulador superior a nuestro mencionado real decreto. En el artículo 7 (Dictamen Único) dice: "En el caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en el territorio de un solo Estado miembro, los Estados miembros establecerán un procedimiento para que se emita un único dictamen, con independencia del número de Comités Éticos, para dicho Estado miembro. En caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados simultáneamente en varios Estados miembros, se emitirá un dictamen único para cada uno de los estados miembros en los que se lleve a cabo".

Esta nueva normativa debe ser adoptada y publicada antes del 1 de mayo de 2003 en cada país (Artículo 22, Aplicación) y aplicada a partir del 1 de mayo de 2004 a más tardar.

La aplicación en nuestro país va a dar lugar a un debate conflictivo³ por la diferente organización y funcionamiento de los CEIC, sobre todo en cuanto a su ámbito de actuación, que no es homogéneo en todas las autonomías. La decisión final en cuanto al modelo a aplicar que dé cumplimiento a las disposiciones del Parlamento Europeo (existen varias opciones con posibilidad de la creación de un único comité nacional, o autonómico, o no) requerirá un consenso final. Sería ideal que todos los CEIC participantes en un estudio multicéntrico pudieran ser tenidos en cuenta, incluso los de los centros pequeños, sea cual sea la solución a la que se llegue.

¿Cuál es la situación de la Pediatría en este cambio?

El Real Decreto se refiere a los niños en su Artículo 11¹: Sujetos del ensayo, 2: "en menores de edad e incapaces y en personas con la autonomía disminuida para dar su consentimiento podrán

realizarse ensayos de interés para su salud particular [...] o ensayos sin fines terapéuticos si el Comité Ético de Investigación Clínica determina que se cumple que el riesgo sea mínimo, que las experiencias a que se someten sean proporcionadas, que se obtendrán datos relevantes sobre la enfermedad que no podrían obtenerse de otro modo y que existen garantías sobre la obtención del consentimiento informado". Existe pues una implicación especial de los CEIC que valoren ensayos clínicos en niños.

Se hacen pocos ensayos clínicos en pediatría, pero casi siempre son multicéntricos. Hospitales pediátricos monográficos hay pocos y hay que subrayar que los niños constituyen una población especial así contemplada en el Real Decreto. En estos hospitales pediátricos monográficos puede disponerse de un CEIC propio, constituido por pediatras básicamente. Sin embargo, pueden llevarse a cabo ensayos clínicos multicéntricos en niños en hospitales generales en los que hay ubicado un hospital materno-infantil, como sucede en los grandes complejos de la seguridad social. En esos centros el CEIC que valora un ensayo clínico no es un CEIC experto en esa población especial, y tiene dos alternativas: asumir la responsabilidad de la aprobación o solicitar en todos esos ensayos la colaboración de expertos en ese tipo de poblaciones, como exige la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de la UE. (Art. 4)⁴. En ambos casos, el dictamen final va a ser más difícil, y es posible que con la nueva normativa aún se hagan menos ensayos clínicos en ese tipo de poblaciones.

Dependiendo de la decisión final que tome la autoridad competente (Ministerio de Sanidad) sobre el sistema a utilizar para aprobar ese ensayo y dar un único dictamen en el ámbito estatal su realización puede no ser factible. Imaginemos que el ensayo clínico es valorado y aprobado por el CEIC de un hospital general, a propuesta de un pediatra investigador del mismo centro, designado por el Ministerio como CEIC de referencia de una determinada comunidad. Esa aprobación significa que los demás centros que quieran participar en ese estudio multicéntrico tienen que aceptar las condiciones de ese CEIC de referencia y, si no, excluirse del ensayo clínico. Lo más acertado es que todos los CEICs de todos los centros participantes puedan ser oídos y puedan introducir sus posibles enmiendas antes de la aprobación final del ensayo.

Aprovechando la futura puesta en marcha de la normativa europea es éticamente exigible que se tenga en cuenta la especial peculiaridad de los ensayos clínicos en pediatría, y que los estudios multicéntricos a realizar en España en población infantil no queden a merced de la decisión de un único CEIC integrado por médicos no pediatras sin especial conocimiento y sensibilidad en aquellos problemas que atañen a los niños. La intervención de la Asociación Española de Pediatría en este aspecto puede ser crucial para conseguir la mejor aplicación de los ensayos clínicos en la población pediátrica, desde el punto de vista científico y desde el punto de vista ético.

J.A. Camacho Díaz

CEIC Hospital Infantil Sant Joan de Déu.
Institut Borja de Bioètica (IBB). Barcelona. España.

Correspondencia: Dr. J.A. Camacho Díaz.
Pº Sant Joan de Déu, 2.
Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jcamacho@hsjdbcn.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Medicamentos. Real Decreto 561/93, de 16 de Abril. BOE Año CCCXXXIII.
2. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 1.5.2001. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de Abril de 2001. Artículo 7.
3. ICB digital. 13 Mayo 2002. 22-24. www.icbdigital.org
4. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 1.5.2001. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de Abril de 2001. Artículo 4 (h).

Surfactante natural: ¿realmente existen diferencias?

Sr. Editor:

Referente al artículo publicado en ANALES en enero de 2002 con el título "Profilaxis y tratamiento del síndrome de dis-trés respiratorio con diferentes surfactantes"¹ me gustaría realizar algunas observaciones.

En primer lugar, es de agradecer a los autores la elaboración de artículos que, como el que comentamos, trata sobre la revisión de un tema de interés general para la pediatría neonatal. Actualmente es tal la cantidad de información a la que tenemos acceso, que resulta prácticamente imposible pretender abarcarla. Y, sin embargo, resulta imprescindible esta formación continuada para mantener una asistencia adecuada. Es necesario seleccionar la información que recibimos, y los artículos de revisión sobre temas concretos son, quizás, una de las mejores formas de mantenerse al día. De esta forma, además, se favorece la unificación de criterios a la hora de establecer protocolos de actuación y tratamiento.

En el campo de la neonatología la aparición del surfactante ha sido, probablemente, uno de los avances más revolucionarios en cuanto a terapéutica; por sí mismo ha sido el factor aislado más importante en la reducción de la mortalidad neonatal global en los últimos 20 años². Entre las distintas clases de surfactante comercializado, como afirman Navas Serrano et al¹, hoy día parece evidente que los surfactantes naturales tienen un mayor índice terapéutico, con mejor respuesta y menor tasa de mortalidad al compararlos con los sintéticos^{2,3}. También es

un hecho bastante contrastado que el tratamiento profiláctico es preferible al de rescate en la enfermedad de la membrana hialina establecida, dado que reduce la necesidad de soporte ventilatorio y la incidencia de complicaciones a medio y largo plazo^{1,2,4}. Esto último es especialmente cierto en el grupo de recién nacidos más inmaduro (< 30 semanas de edad gestacional) ya que en grupos de mayor edad con el tratamiento profiláctico se trataría de forma innecesaria a mayor proporción de neonatos que no lo necesitarían, modificando la relación beneficio/riesgo⁵.

Sin embargo, decidir cuál de los surfactantes naturales actualmente comercializados en España es preferible a otro es un tema que todavía no está resuelto. Los autores de la citada revisión consideran de primera elección al surfactante de origen porcino a tenor de un artículo de Speer et al⁶ en el que se comparan dos grupos de recién nacidos, uno tratado con Curosurf[®] y otro con Survanta[®]. Según este estudio, el grupo tratado con surfactante porcino tuvo menor necesidad de soporte ventilatorio precoz y menor índice de complicaciones (aunque esto último no fue estadísticamente significativo). Pero no puede olvidarse que este primer grupo recibió una primera dosis de 200 mg/kg frente a 100 mg/kg en el grupo de surfactante bovino. Aunque estas son las dosis recomendadas por cada fabricante respectivamente, hemos de tener en cuenta que la diferencia observada en los resultados probablemente se encuentre en relación con la diferente dosis inicial administrada⁵. Otro factor que puede influir de manera significativa en estos resultados es la diferente concentración de los dos productos (80 mg/ml para Curosurf[®], 25 mg/ml para Survanta[®])¹, la facilidad para inducir complicaciones precoces como desaturación y bradicardia parece relacionada con el volumen instilado⁵. Sin duda la menor concentración del surfactante bovino es un inconveniente que debe tenerse en cuenta.

En cuanto a la relación coste-beneficio consideramos que mientras no existan otros estudios que comparen ambos preparados de forma equiparable, tampoco podrán sacarse conclusiones sobre este aspecto. Si nos atenemos a las recomendaciones actuales sobre número de dosis⁵ o al prospecto de los fármacos que recomiendan como dosis máxima 400 mg/kg (Survanta[®]) y 300-400 mg/kg (Curosurf[®]), la diferencia de coste favorece a Survanta[®] (100 mg = 140,5 € frente a 100 mg = 240 € o 275 €, según el preparado de Curosurf[®]). La necesidad de emplear más o menos dosis de cada uno de los productos probablemente depende también de la dosis inicial empleada.

Nos hubiera gustado leer el artículo de Marco Rived et al, indicado como referencia n.º 12, pero probablemente hay un error en la transcripción y no he conseguido encontrarlo con los datos indicados.

En definitiva, las diferencias observadas pueden ser explicadas por otros motivos diferentes de la efectividad de los dos principios activos. Para poder elegir uno u otro realmente son necesarios otros ensayos clínicos donde se comparen ambos productos de forma equiparable, de manera que las conclusiones obtenidas queden fuera de toda duda razonable.

A. Noguera Moya

Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. España.

Correspondencia: A. Noguera Moya.
Hospital Vega Baja.
Ctra. Orihuela-Almoradí, s/n. 03300 Orihuela. Alicante. España.