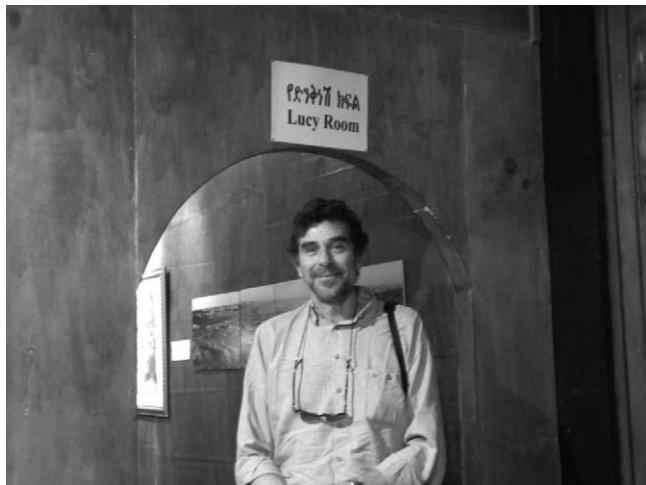




SER MÉDICO...

...y trabajar en la industria farmacéutica: entre bambalinas ...working in the pharmaceutical industry: behind the scenes



La gran afición de Rafael Dal-Ré es la paleoantropología, y en 2010 tuvo la oportunidad de realizar un viaje muchas veces soñado. En esta foto se encuentra en la entrada de la «alcoba» de Lucy (*Australopithecus afarensis*), en el Museo Nacional de Etiopía, en Adis Abeba.

Introducción

El simple hecho de que Vd. esté leyendo este artículo es una demostración palpable de que he sido un afortunado

Abreviaturas: CEC, comité de ensayos clínicos; CEIC, comité ético de investigación clínica; DTPa, vacuna trivalente contra difteria, tétanos y tos ferina (acelular); DTPa-HBV-IPV/Hib, vacuna hexavalente contra difteria, tétanos, tos ferina (acelular), hepatitis B, polio y *Haemophilus influenzae* tipo b; DTPw-HBV, vacuna tetravalente contra difteria, tétanos, tos ferina (de célula completa) y hepatitis B; EC, ensayo clínico; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GSK, GlaxoSmithKline; HIP, hoja de información para el participante (de un ensayo clínico); I-D, investigación y desarrollo; IPSS, International Prostate Symptom Score; OMS, Organización Mundial de la Salud; Td, vacuna contra tétanos y difteria tipo adulto.

en mi vida profesional. Ser director médico en una afiliada española de una empresa farmacéutica multinacional (GlaxoSmithKline —GSK—, y compañías predecesoras) es, en sí mismo, un privilegio. Lo es más si, como me ha sucedido a mí, se ha estado rodeando durante más de 20 años por un equipo de la máxima calidad, en lo personal y en lo profesional. Si a esto se añade la gran actividad investigadora de las empresas en las que he trabajado, y la constante libertad de pensamiento y actuación de la que he gozado —en la forma de abordar problemas científicos y gerenciales de todo tipo— sólo quedaba la posibilidad de disfrutar, aprender y crecer como persona. A esto último también ha contribuido, de forma determinante, pertenecer durante 22 años al Comité Médico Europeo, en el que se discutían y tomaban decisiones que afectaban a todo el continente, y que me ha permitido conocer a personas, sistemas sanitarios y perspectivas sobre la investigación clínica y la política sanitaria desde realidades muy diversas, siempre enriquecedoras. En la **tabla 1** señalo las funciones que la dirección médica tiene habitualmente bajo su responsabilidad en una afiliada de una compañía farmacéutica internacional. Entiendo que lo más atractivo para el lector de REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA es todo lo referente a la investigación, desde su más amplia perspectiva y, por ello, a continuación me referiré exclusivamente a ella.

Investigación clínica en una compañía farmacéutica

Trabajar en compañías que destinaban cantidades muy elevadas a la realización de ensayos clínicos (EC), de todas las fases de desarrollo (1 a 4), y de todo tipo de diseño, me ha permitido participar de primera mano en la investigación clínica de docenas de nuevos medicamentos y vacunas —la mayoría de los cuales no llegaron a comercializarse— de prácticamente todas las áreas terapéuticas. He sido protagonista de cómo, a mediados de los años ochenta, España entró a formar parte del ramillete de países que, por su buen hacer, debían estar involucrados en el desarrollo de todo nuevo medicamento. Pero también —y después de que la

Tabla 1 Funciones principales de un departamento médico en una compañía farmacéutica**1. Investigación**

Clínica: desarrollo de nuevos medicamentos (ensayos clínicos de fases 1 a 4) y estudios observacionales con medicamentos

Epidemiológica y científica de todo tipo (p. ej., modelos animales, estudios *in vitro*, escalas de salud)

2. Asuntos médicos: redacción de informes técnicos para comités de centros hospitalarios y de autoridades sanitarias autonómicas y del gobierno central; organización de reuniones para la difusión de información científica; formación del personal del departamento comercial; relación con sociedades científicas; control del material promocional

3. Farmacovigilancia

4. Información médica

5. Biometría

6. Economía de la salud

7. Registro de medicamentos: sea en Europa (Agencia Europea del Medicamento) o en el ámbito nacional (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)

Las tres primeras son propias del departamento médico, mientras las cuatro últimas pueden, o no, pertenecer a la dirección médica.

realización de EC se convirtiera en la actividad posiblemente más regulada que un clínico pueda realizar—he vivido, en los últimos años, la creciente dificultad de Europa occidental para mantener su posición de dominio en investigación clínica frente a Europa oriental y países emergentes de América y Asia. Si estos hechos cambiaron radicalmente el panorama inicial, todavía influyó (e influirá) más el que llegó de la mano del «agotamiento» del uso de las dianas clásicas y del conocimiento molecular y genético de muchos procesos patológicos, que condujo a las compañías farmacéuticas a pasar de investigar medicamentos para todos los pacientes que compartían un «diagnóstico común»—significara esto lo que significase— a la llamada «medicina estratificada» que, con más lentitud de la esperada, ya está entre nosotros. Asimismo, y desde bastante antes, la economía de la salud ha recorrido un largo camino hasta instalarse definitivamente en la mente de todos los agentes ocupados (y preocupados) con el medicamento y el lugar que este ha de ocupar en la sociedad actual. Pero, además de EC, las compañías en las que he trabajado han invertido en estudios de todo tipo, relacionados, directa o indirectamente, con medicamentos en fase de desarrollo clínico o ya comercializados. Todos los llevamos a cabo guiados por la imaginación—y, a veces, la audacia—en su planteamiento y diseño, la calidad en su desarrollo y obtención de los datos, y el rigor en su análisis y comunicación. Nuestra labor investigadora se resume en la publicación de 379 artículos en revistas internacionales (68%) y nacionales, en los que miembros del departamento médico hemos participado de forma crítica en su génesis y realización, firmando como autores en el 77% de ellos.

De la libertad de actuación con la que he contado, y a la que antes hacía referencia, baste mencionar aquí que cuando a mediados de los años noventa se implantó en la industria—con el objetivo de mejorar la eficiencia de reclutamiento de casos en los EC—la moda de crear equipos específicos de monitores de investigación clínica, sin que tuvieran relación organizativa alguna con los médicos, pude mantener, como único país, el organigrama que desde finales de los años ochenta había hecho de España, dentro de la compañía, una referencia mundial en investigación clínica: los médicos responsables de los EC (y del resto de la investigación y de los asuntos

médicos) dirigían, por áreas terapéuticas, equipos multidisciplinarios de monitores, gerentes de proyecto y asesores médicos, lo que permitía una misma forma de entender el medicamento—en el enfermo en quien se investiga y a quien luego se prescribe—antes y después de su comercialización. Ironías de la vida, en 2007 GSK tomó la decisión estratégica—en el mundo—de incluir a los médicos en los equipos multidisciplinarios de desarrollo de nuevos medicamentos: enmendar el error supuso un camino de ida y vuelta que duró más de 10 años.

Trabajos de investigación relevantes

No hay mayor trascendencia de la labor de un médico que trabaja en una compañía farmacéutica que observar que el medicamento en el que intervino en su desarrollo clínico acaba estando disponible para clínicos y pacientes. Siendo esto cierto, no lo es menos que en una afiliada de una multinacional, el médico tiene una capacidad limitada—aunque a veces muy trascendente—para modificar los planes de investigación clínica que se diseñan en la central de I+D. Sin embargo, y como ya he mencionado, hay mucha investigación más allá de la destinada a cumplir con la exigida por las Agencias de Regulación en el desarrollo de nuevos medicamentos. Y es aquí, en los estudios que se proponen a los órganos de evaluación y decisión médica europeos o internacionales desde las afiliadas, en donde se puede valorar el calibre intelectual, médico, científico y, en ocasiones, social de las propuestas que, en competición (feroz) con otros países para su financiación, enviamos desde España. Son los estudios originados y dirigidos en nuestro país los que nos permiten disfrutar de su génesis, desarrollo y conclusión en toda su extensión y, a veces, lograr su publicación en revistas de primera magnitud¹⁻³. Han sido muchos los proyectos que merecerían unas líneas, pues han proporcionado información valiosa a clínicos, farmacólogos, epidemiólogos, científicos y decisores sanitarios. He elegido cinco casos de investigaciones que abordaron problemas muy diferentes, y que permitirán al lector tener una idea del tipo de trabajos que hemos realizado.

Los cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud (o escalas de salud) son instrumentos necesarios para

Tabla 2 Validación de cuestionarios de calidad de vida relacionados con la salud (escalas de salud)

Antecedentes: la correcta adaptación al español (y a nuestro medio) es una necesidad para el uso de las escalas desarrolladas en otros países (la mayoría en Estados Unidos o en Reino Unido) en investigación y en clínica

Objetivo: validación de las escalas que no estuviesen validadas o que lo estuviesen de forma incorrecta

Resultados

Neurología

Epilepsia: QOLIE-10. Viteri et al. *Neurología*. 2008;23:157-67

Psiquiatría

Fobia social: Liebowitz SAS, SADS, Sheehan DI. Bobes et al. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:530-8

Ansiedad y depresión: HARS y MADRS. Lobo et al. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:493-9

Depresión: HDRS, 6-17-21. Bobes et al. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:693-700

Ansiedad: CAS y PQ. Bulbena et al. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:367-70

Trastorno bipolar: HCL 32. Vieta et al. *J Affect Dis*. 2007;101:43-55

Depresión: HAMD, 6-7-8. Ballesteros et al. *J Affect Dis*. 2007;102:93-9

Trastorno bipolar: MDQ. Sánchez Moreno et al. *Bipolar Dis*. 2008;10:1-13

Respiratorio

Asma: ACT. Vega et al. *J Asthma*. 2007;44:867-72

Asma: ACQ. Picado et al. *Clin Ther*. 2008;30:1918-31

Asma: ACQ, simplificado. Badiola et al. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:326-32

Urología

H benigna próstata: QoL. Badía et al. *Dis Man Health Outcomes*. 1997;2:291-301

H benigna próstata: IPSS. Badía et al. *Eur Urol*. 1997;31:129-40. Badía et al. *Urology*. 1998;52:614-20.

H benigna próstata: BPHII. Carballido et al. *Act Urol Esp*. 2008;32:230-9

Disfunción eréctil: SQUED. Martín-Morales et al. *Act Urol Esp*. 2007;31:98-104

la medida de estados subjetivos (tabla 2). Tanto el desarrollo de un cuestionario *de novo* como la validación al español de una escala desarrollada en otro idioma han de seguir una metodología sofisticada.

En cuatro ocasiones, durante 11 años, llevamos a cabo el más amplio estudio de vigilancia epidemiológica de resistencias bacterianas jamás realizado en un determinado país⁴ (tabla 3A). La homogeneidad de la metodología de recogida y análisis de la sensibilidad de los aislados clínicos en un laboratorio central permitió soslayar las diferencias que se observaban en los múltiples estudios previos puntuales en el tiempo y restringidos a determinados centros. Este proyecto ha permitido realizar estudios de epidemiología molecular y de relación entre consumo de antimicrobianos y las tasas de resistencia en patógenos concretos, e investigar las causas de las diferencias encontradas en distintas zonas geográficas de España.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno de alta morbilidad. Los estudios de prevalencia poblacional que abarquen un país entero son escasos por su coste y complejidad. El EPI-SCAN era un estudio transversal, de ámbito nacional y base poblacional, con selección de participantes mediante un muestreo en dos etapas. Al margen de los resultados globales (tabla 3B), este estudio ha evidenciado que existen importantes variaciones geográficas tanto en prevalencia de la EPOC como en su infradiagnóstico. Por otra parte, también objetivó que la EPOC está asociada de forma independiente con un bajo grado de inflamación sistémica, que está directamente relacionada con una peor calidad de vida, limitación al flujo aéreo y falta de tolerancia al ejercicio.

El interés de GSK por la hiperplasia benigna de próstata (HBP) nos condujo a validar correctamente el International Prostate Symptom Score (IPSS)^{5,6}. Luego nos plantemos

conocer cómo se diagnósticaba la HBP en España. Al margen de los resultados recogidos en la tabla 3C, se observó que la puntuación de las primeras 7 preguntas (de las 8) del IPSS pueden llegar a modificarse de forma notable según el nivel de educación, el humor y la presencia de dolor/malestar considerados de forma combinada. Por último, se evidenció que el modo de administrar el IPSS (autoadministrado o administrado por un tercero) influye en la puntuación obtenida, y que la fiabilidad es mayor cuando se administra siempre de la misma forma.

A pesar de que alrededor del 8% de los recién nacidos en los países desarrollados nacen prematuramente, no se habían realizado EC bien diseñados en esta subpoblación con ninguna de las vacunas disponibles a finales del siglo xx. Por ello, estudiamos la respuesta inmunológica de niños prematuros, con diferente edad gestacional, a la administración en lactantes de la vacuna hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib). Los resultados obtenidos (tabla 3D) fueron satisfactorios. Asimismo, la administración de la dosis de recuerdo a los 18-20 meses (DTPa-HBV-IPV/Hib) y a los 4 años (DTPa) del nacimiento produce respuestas adecuadas. En la actualidad GSK ensaya las nuevas vacunas en niños prematuros (p. ej., vacunas contra rotavirus y neumococo y la conjugada contra meningococo C y *H. influenzae* tipo b).

Mi maridaje con las vacunas

He tenido la suerte de vivir la explosión investigadora en vacunas al poder trabajar en el desarrollo clínico de prácticamente todas las que la compañía ha comercializado en Europa desde hace 20 años. Entre las decenas de EC que realizamos, destaca uno por su enorme trascendencia: el que permitió a la OMS incluir la vacuna antihepatitis B, como

vacuna tetravalente (DTPw-HBV), en el Programa Expandido de Inmunización de lactantes en los países en vías de desarrollo⁷. Por otra parte, en un intento de obtener datos relevantes en las circunstancias clínicas de práctica habitual, pudimos llevar a cabo dos EC pragmáticos que, como es sabido, se realizan en número muy escaso⁸, uno con la vacuna contra la hepatitis B⁹ y otro con Td (tétanos difteria tipo adulto)¹⁰. Por último, no me resisto a comentar que he participado como voluntario en dos EC con vacunas en desarrollo. Uno fue clave para la autorización en España de la vacuna Td¹¹, y de cuya importancia se hizo eco G.T. Keusch al incluirlo en el *The year book of infectious diseases*, de 1997¹².

La bioética y la práctica de la investigación clínica

Desde principios de los años noventa, dado el creciente número de EC en los que la compañía proponía intervenir a España, me planteé dos líneas de investigación que tenían como fin último mejorar la calidad ética y aumentar el número de los ensayos a realizar. La primera se refiere

al sujeto participante en EC; la segunda, a la práctica de la investigación clínica.

La bioética: el sujeto participante en los ensayos clínicos

El proceso de obtención del consentimiento informado es clave en los EC. El objetivo del médico en la industria debe ser proponer al investigador una hoja de información para el participante (HIP) bien estructurada, clara y concisa, que le permita entender las características esenciales del EC al que se le propone participar. Mi interés por las HIP ha durado más de 22 años. Se inició con una encuesta realizada a miembros de los comités de ensayos clínicos (CEC) y a médicos con experiencia investigadora a quienes se les preguntó qué elementos de información deberían incluirse en la HIP (anexo 1). Este tema, que hoy nadie pone en cuestión desde la publicación de las normas de buena práctica clínica, era totalmente novedoso en aquel entonces para la práctica totalidad de las personas dedicadas a la investigación clínica. A mediados de los años noventa establecimos en el departamento un sistema de redacción y revisión de

Tabla 3 Cuatro trabajos relevantes en cuatro áreas terapéuticas diferentes

A. Microbiología

Antecedentes: durante 1975-1995 se evidenció en España el aumento de la tasa de resistencias a los antimicrobianos de los patógenos bacterianos de las infecciones respiratorias

Objetivo: establecer una red de hospitales con el fin de monitorizar la evolución de la resistencia a los 10-12 antibióticos de mayor prescripción, de los principales patógenos respiratorios (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *H. influenzae*) aislados de muestras (respiratorias, óticas o de sangre) procedentes de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad

Resultados: en 4 ocasiones, durante 12 meses, entre 1996 y 2007, en 14-34 hospitales, se estudiaron entre un mínimo de 914 y un máximo de 3.858 aislados válidos/bacteria/año. Se observó una reducción significativa en las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina (del 37 al 0,9%), y de *H. influenzae* a ampicilina (del 38 al 16%) y de cepas productoras de betalactamasas (del 26 al 16%). Las tasas de resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina no se modificaron significativamente

Publicaciones:

Baquero et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:178-80

Baquero et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:357-8

García Rodríguez et al. *Infection*. 1999;27:265-7

Baquero et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3226-8

Pérez-Trallero et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3334-40

Pérez-Trallero et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72

Pérez-Trallero et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9

B. Neumología

Antecedentes: IBERCOP, estudio de prevalencia de la EPOC en población general en España entre 40 y 69 años de edad, se había realizado en 1997-1998 utilizando el criterio de la European Respiratory Society de clasificación de la enfermedad

Objetivo: describir la prevalencia de la EPOC en 2006-2007 en la población general entre 40 y 80 años edad y el nivel de la falta de diagnóstico utilizando la definición de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

Resultados: la prevalencia global entre los 3.802 casos incluidos en 10 ciudades españolas fue del 10%, mayor entre varones (15%) que entre mujeres (5%). La prevalencia de estadio II de GOLD fue del 4%. La prevalencia aumentó con la edad (en ≥ 70 años, fue del 23%), el hábito tabáquico y en el estrato de menor nivel de educación. Sólo el 27% de los pacientes tenían diagnóstico previo de EPOC

Publicaciones:

Miratvilles M et al. *Thorax*. 2009;64:863-8

Soriano JB et al. *Eur Respir J*. 2009;36:758-65

García-Rio F et al. *Respir Res*. 2010;25:63

Soriano JB et al. *Arch Bronconeumol*. 2010;46: 522-30

Tabla 3 (Continuación)

C. Uroología

Antecedentes: a finales del siglo pasado, con un gran variedad de métodos diagnósticos disponibles, no se conocía cuáles eran las pautas reales de diagnóstico de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) en España

Objetivo: describir la práctica real de diagnóstico y tratamiento de la HBP y conocer la validez de los métodos diagnósticos hasta alcanzar el diagnóstico de certeza de HBP

Resultados: en dos estudios longitudinales se evidenció que el diagnóstico de la HBP se fundamenta en la anamnesis, tacto rectal, ecografía abdominopelviana y en el PSA, métodos disponibles en atención primaria. El uso de estos cuatro métodos conlleva una alta (88%) tasa de concordancia con el diagnóstico definitivo alcanzado en el hospital usando el estudio del sedimento, el volumen residual, el tamaño prostático y la flujometría. El 77% de los pacientes reciben tratamiento (el 21% con fitoterapia, de eficacia cuestionable)

Publicaciones:

Badía et al. *Urology*. 2001;57:71-7

Unda et al. *Actas Urol Esp.* 2001;25: 200-6

García-Losa et al. *Eur Urol.* 2001;40:451-7

Carballido et al. *Actas Urol Esp.* 2006;30:667-74

D. Vacunas (Pediatría)

Antecedentes: los niños prematuros tienen reducida su capacidad inmunológica. A pesar de esto, clásicamente se recomendaba vacunar a los lactantes que habían nacido prematuramente con la misma pauta vacunal que a los niños nacidos a término. Es decir, primaba la edad cronológica sobre la edad gestacional

Objetivo: en 2000, se ensayó en prematuros con diferentes edades gestacionales (desde 24 a 36 semanas), frente a un grupo control, la respuesta a la vacuna DTPa-HBV-IPV/Hib, administrada en la pauta habitual (a los 2, 4, 6 meses de edad cronológica)

Resultados: la vacuna fue bien tolerada e indujo una buena respuesta inmunológica (similar tasa de seroprotección) en todos los grupos de prematuros, si bien las tasas de los títulos de anticuerpos fueron ligeramente inferiores a las obtenidas en niños nacidos a término. Sin embargo, la tasa de los títulos de anticuerpos fueron similares para *B. pertussis*, un patógeno especialmente peligroso en niños prematuros. Estos resultados soportan la administración de esta vacuna a la misma edad cronológica en prematuros y en niños a término

Publicaciones:

Omeñaca et al. *Pediatrics*. 2005;116:1292-8

Omeñaca et al. *Pediatrics*. 2007;119:e179-85

Omeñaca et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:824-9

Omeñaca et al. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010; doi:10.1155/2010/802503

las HIP que tenía como objetivos asegurar la legibilidad del texto y reducir su extensión al máximo. Esto era importante por cuanto las HIP que llegaban de la central de I+D, para ser utilizados en todos los países participantes en un EC dado, eran largas y engorrosas de leer: eran (y siguen siendo) HIP escritas para satisfacer a los abogados más que a los pacientes. Diseñamos un modelo de HIP común para todos los EC y desarrollamos una metodología que resultó ser muy correcta, dados los resultados que obtuvimos en dos trabajos en los que se evaluaron las modificaciones solicitadas por los comités éticos de investigación clínica (CEIC) a las HIP presentadas. Mientras, en 2001, habíamos planteado un texto para introducir en las HIP para dar cumplimiento a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, que fue muy bien aceptado por los CEIC. Ante la aparición en la última década de los subestudios de farmacogenética (y de otros tipos) que acompañan a los EC, decidimos integrar las HIP (la del EC y las de los subestudios) en un solo documento, solución que fue muy bien recibida por investigadores y CEIC. Por otro lado, al observar que los promotores solicitaban el reconsentimiento de todos los participantes de EC ante cualquier nueva información que apareciese sobre el medicamento en investigación, algo que puede ser incorrecto desde la perspectiva ética en varios supuestos, publicamos el primer algoritmo de decisión que ayuda a tomar la deci-

sión correcta. Por último, los cambios que a lo largo de los años ha sufrido la interpretación del principio de autonomía, nos impulsó a plantear públicamente en España dos aspectos relevantes. Así, abogamos por dar una remuneración económica a los participantes de los EC, por los inconvenientes y molestias a los que están expuestos —algo que muchos investigadores y miembros de CEIC rechazaban—, y discutimos la idoneidad de entregar un documento a los participantes con los resultados del EC en que hubiesen participado (anexo 1).

La práctica de la investigación clínica: los comités de evaluación

A principios de los años noventa tuve la oportunidad de pertenecer —como uno de los dos miembros de la industria— al grupo de trabajo que redactó el borrador del que luego sería el Real Decreto 561/1993, que estableció los requisitos para la realización de EC con medicamentos. La posibilidad de intervenir en un creciente número de EC internacionales pasaba por la obtención de la aprobación pertinente de los CEC (o los CEIC, más tarde) en un tiempo razonable. Fuimos pioneros en España en monitorizar el tiempo de evaluación de los protocolos por los comités. Realizamos 4 estudios

entre 1992 y 2005, con la intención de disponer de datos que permitiesen introducir cambios destinados a mejorar su eficiencia. Asimismo, demostramos con un modelo matemático que la homogeneidad de las evaluaciones de los CEIC era muy alta, algo que colisionaba frontalmente con el «dogma» que establecía una alta heterogeneidad en la evaluación de los CEIC. Más recientemente, estudiamos la actitud de los CEIC ante los subestudios de farmacogenética. Además, y durante años, hemos evaluado la eficiencia de los investigadores en el reclutamiento de casos (anexo 1). Por último, respecto a la investigación epidemiológica, planteamos la necesidad de que los CEIC revisasen los protocolos de todo tipo de investigación en seres humanos¹³ y no sólo de los EC, postura que poco después hizo suya la Sociedad Española de Epidemiología¹⁴.

Epílogo

En 2010 publicamos el primer trabajo que, con datos internos de una firma farmacéutica, describe el porcentaje de estudios científicos (la mayoría EC) que acabaron publicándose o estando disponibles a través de la web de la compañía promotora¹⁵. Entiendo que este trabajo, que sólo incluye los estudios realizados por nosotros en España, es el mejor epílogo a mi labor en la investigación realizada en la compañía farmacéutica en la que trabajé durante tanto tiempo. Ahora dedico mis esfuerzos a la investigación de la enfermedad de Alzheimer desde la Fundación Pasqual Maragall, en donde trato de poner en práctica parte de lo mucho que aprendí en mis años como director médico de una compañía farmacéutica.

Anexo 1. Bioética y práctica de la investigación clínica: publicaciones más relevantes

La hoja de información para el participante:

Elementos de información

Modificaciones sugeridas por los CEIC

Ley de Protección de Datos de Carácter Personal

Reconsentimiento de los participantes del ensayo clínico

Remuneración a los participantes del ensayo clínico

Informar de los resultados a los participantes del ensayo clínico

Comités de evaluación (CEC y CEIC)

Eficiencia en la evaluación

Homogeneidad de evaluaciones

Subestudios de farmacogenética

Eficiencia de los investigadores clínicos en el reclutamiento de ensayos clínicos

Dal-Ré. *Eur J Clin Pharmacol* 1990, 38: 319-24

Dal-Ré. *J Intern Med* 1992, 231: 375-9

Dal-Ré. *Med Clin (Barc)* 1993, 100: 423-7

Dal-Ré et al. *Med Clín (Barc)* 2001, 117: 751-6

Dal-Ré et al. *Med Clín (Barc)* 2004, 123: 770-4

Dal-Ré et al. *Rev Clin Esp* 2010, 210:529-30

Dal-Ré et al. *Med Clín (Barc)* 2011, 136: 134-6

Dal-Ré et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008, 83: 788-92

Dal-Ré R, Carne X. *Med Clín (Barc)* 2006, 127: 59-65

Dal-Ré R, Costa J. *Med Clín (Barc)* 2007, 128: 375-8

Ortega R, Dal-Ré R. *IRB A Review of Human Subjects*

Research 1995, 17 (4): 6-9

Dal-Ré et al. *J Med Ethics* 1999, 25: 268-73

Dal-Ré et al. *J Med Ethics* 2005, 31: 744-50

Dal-Ré et al. *Med Clín (Barc)* 2005, 125: 335-40

Ortega et al. *Rev Clín Esp* 2006, 206: 444-6

Dal-Ré et al. *Pharmacogenetics J* 2009, 9: 86-9

García-Losa et al. *Br J Clin Pharmacol* 1995, 39: 211-2

Dal-Ré et al. *Med Clín (Barc)* 1998, 110: 521-3

Dal-Ré et al. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001, 21: 127-36

CEC: Comité de ensayos clínicos

CEIC: Comité ético de investigación clínica

Bibliografía

1. Gil-Grande LA, Rodríguez-Caabeiro F, Prieto J, Sánchez-Ruano JJ, Brasa C, Aguilar L, et al. Randomized controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. *Lancet*. 1993;342:1269–72.
2. Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005;116:1292–8.
3. Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernandez J, Ortega R, Dal-Ré R, on behalf the AVANT Study Group Investigators. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med*. 2006;119:318–26.
4. Garcia de Lomas Gimeno C, Aguilar L, García Rey C, y Grupo Español de Vigilancia de los Patógenos Respiratorios. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos respiratorios en España: proyecto SAUCE. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2004;5:12–21.
5. Badía X, García-Losa M, Dal-Ré R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score (I-PSS): developing a methodology for multinational clinical trials. *Eur Urol*. 1997;31:129–40.
6. Badía X, García-Losa M, Dal-Ré R, Carballido J, Serra M, and the Spanish I-PSS Validation Study Group. Validation of a harmonized Spanish version of the I-PSS: evidence of equivalence with the original American scale. *Urology*. 1998;52:614–20.
7. Diez-Delgado J, Dal-Ré R, Llorente M, González A, López J. Hepatitis B component does not interfere the immune response to diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine. A controlled trial in healthy infants. *Vaccine*. 1997;15:1418–22.
8. Vallvé C. Revisión crítica de los ensayos pragmáticos. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:384–8.
9. Dal-Ré R, González A, Ramírez V, Ballesteros J, Romero J, Bru F. Compliance with immunization against hepatitis B. A pragmatic study in Sexually Transmitted Disease clinics. *Vaccine*. 1995;13:163–7.
10. Vilella A, Dal-Ré R, Simó D, García-Corbeira P, Diego P, Bayas JM. Reactogenicity profile of Tetanus-diphtheria (adult type) vaccine: results of a naturalistic study performed at an Adult Vaccination Centre. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1267–73.
11. Dal-Ré R, Gil A, González A, Lasheras L. Does tetanus immune globulin interfere with the immune response to simultaneous administration of Tetanus-diphtheria (Td) vaccine? A comparative clinical trial in adults. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:420–5.
12. The year book of Infectious Diseases. Keusch GT, editor. St. Louis: Mosby – Year Book; 1997. p. 88–90.
13. Dal-Ré R, Tormo MJ, Pérez G, Bolúmar F. Revisión ética de estudios epidemiológicos: una necesidad y una propuesta. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:587–91.
14. Tormo MJ, Dal-Ré R, Pérez G. Ética e investigación epidemiológica: principios, aplicaciones y casos prácticos. Barcelona, Sociedad Española de Epidemiología. 1998 [citado 6 Nov 2010]. Disponible en: <http://seepidemiologia.es/documents/EIE.pdf>.
15. Dal-Ré R, Pedromingo A, García-Losa M, Lahuerta J, Ortega R. Are results from pharmaceutical-company-sponsored studies available to the public? *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:1081–9.

R. Dal-Ré*

Fundación Pasqual Maragall, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rdal-re@intalz.org.