

23

MONOGRAFÍAS DR. ANTONIO ESTEVE

GLOSARIO DE
INVESTIGACIÓN
CLÍNICA Y
EPIDEMIOLÓGICA

J.E. Baños • C. Brotons • M. Farré

Prólogo

Hace unos días, la señora que limpia nuestro Centro nos sorprendió doblemente. Mujer rotunda en el hablar, nos dijo: “No me han dejado Vds. el *timing* colgado en la cartelera”. Si haberlo olvidado este detalle de organización interna ya era causa de sorpresa, no lo era menos el uso de este huésped lingüístico superfluo en boca de una señora más castiza que las Yemas de Santa Teresa. ¿Por qué tenía ella esta palabrita en la boca?

Puede resultar extraño lo que vamos a afirmar: a veces desconfiar, es un talento. Para un extranjero es tan espontáneo decir *viníó* como para un camarada español acercarle un *víno*. Usar palabras poco frecuentes en cualquier contexto requiere un mínimo de suspicacia - desarrollada como un hábito- para evitar echar mano de palabras en un uso que, a más de gratuito, sea erróneo. Cuando *nominan* a alguien para un Óscar, ¿a quién le han cambiado el nombre? ¿Quién se llama desde ahora “*Para un Óscar*”? , porque “nominar” es “poner nombre, denominar”, salvo que lo que se quería decir era “proponer” a Fulanito para recibir el premio.

El idioma es una víscera que a veces nos alerta y no la oímos por falta de entrenamiento para saber desde dónde echa su solitaria botella al mar. Esta espontaneidad sospechable flota - y lamentablemente tiñe- diversos ámbitos de la lengua que tiene verdadero beneficio preservar. Uno de los trastornos del lenguaje de hoy es el supuesto prestigio que parece otorgar el uso vacilante de palabras extranjeras en un aparente científicismo a todo trance. No se trata aquí de arremeter contra un enemigo siempre cambiante y multiforme que adopta la forma de los tan extendidos *a nivel de, contactar, en base a* o incluso *jugar un papel*. No es una cruzada contra el inglés ni contra ningún neologismo de cualquier origen si aporta una nueva y saludable certitud con su uso, ni nos anima un sentido heroico de blandir una espada -dicho “blandir” del germánico *brand*, espada, y no del *blandire* latino, adular- con no

sé qué fantasmas nacionales, sino bien puestos en la nueva lógica del provecho, con el idioma como uno de sus instrumentos. Lejísimos de nosotros el arresto de hacer un llamamiento de otra especie que no sea eminentemente práctico. Los ámbitos terminológicos entre hispanohablantes se debaten entre una cierta esperanza y nada a cambio. Por eso, muchos términos en lenguas extranjeras -fundamentalmente el inglés, *lingua franca*- vienen a llenar este vacío por un mecanismo sencillo: porque no es necesario un acuerdo entre los dos hablantes en su idioma original común, sino que al disponer de la palabra precisa en inglés, cada uno recurre a la suya propia al hacer la traducción. Y la palabra común en castellano, sigue brillando por su ausencia.

Las lenguas minoritarias -a veces habladas por *minorías* de 300 o 1000 millones -, es decir y para entendernos, lenguas que no son el inglés, tienen varias tareas pendientes. Una de ellas es disponer de un glosario terminológico específico para cada ámbito, empeño que puede reportarle pingües ganancias científicas, industriales y comerciales si se evita que patrimonio nuestro pase a terceros.

Sin duda, una de las áreas huérfanas de referencias terminológicas es la investigación clínica y epidemiológica, lo cual es especialmente grave cuando con ellas pretendemos conocer más o mejor alguna población sana o enferma. Para conseguir estos objetivos, necesitamos una serie de métodos, herramientas y terminología que nos permitan no solamente hacer sino también compartir el resultado de nuestro trabajo, aprender del de los demás, contrastar y discutir; avanzar, en suma. En la medida en que este esfuerzo colectivo por ser menos ignorantes se hace operativo y se alcanzan todos los planos de la investigación científica, necesitamos consensuar cómo debemos proceder y cómo divulgarlo. Incluso diríamos que es más importante convenir cómo lo decimos: podemos innovar, disgregar o transgredir cualquier método de investigación, siempre y cuando lo

expliquemos convenientemente, para permitir su corroboración o refutación. Pero si no somos capaces de describir razonablemente la secuencia de nuestro proceder o cualquier matiz de nuestro trabajo, estamos dando pábulo a todo tipo de elucubraciones o manipulaciones acerca de lo que hemos hecho.

El lenguaje científico, por lo tanto, es una pieza fundamental y no un mero accesorio para el trabajo científico: permite decir las cosas tal como las observamos (ser objetivos), para entendernos (ser inteligibles) y para expresar sólo lo suficiente (ser sintéticos). Si ello es así, ¿cómo nos explicamos el caótico mundo de terminología científica, de acrónimos y de abreviaturas en que nos movemos? ¿Cómo entender el poco aprecio por el consenso terminológico que podemos observar en nuestras revistas y libros de texto, conferencias y seminarios? Por ejemplo, cuando alguien consulta Medline acerca de todos los ensayos clínicos que contiene sobre un determinado tema, su búsqueda tiene una precisión menor del 35 %, independientemente de su experiencia documental. Quiere decir que alguien (los autores del estudio, los miembros de los respectivos comités editoriales de las revistas, los documentalistas, o todos a la vez), han llamado *ensayo clínico controlado* a muchos estudios que no asignaron al azar los pacientes incluidos con el fin de comparar dos o más intervenciones, cuando en cambio no se le dio esta consideración a estudios que en realidad sí lo hicieron y por tanto, lo eran. Si nos sucede esto ante un tema con el grado de popularidad que tiene el ensayo clínico, ¿qué podemos esperar cuando manejamos términos que representan significados tan complejos como la validez o el sesgo protopático?

Los investigadores, seres brillantes por definición, pueden tener la tentación de *inventar* continuamente términos nuevos. Incluso algunos se han dedicado durante un tiempo a *conquistar* términos, especialmente sesgos, que han quedado bautizados con el nombre propio del investigador correspondiente, como si de una vieja colonia se tratara. Pero el sentido co-

mún, la plétora de información científica que nos invade, la necesidad de ser selectivos y eficientes en nuestras actividades de comunicación científica, entre otras razones, aconseja que nos dotemos de algunas herramientas de apoyo, como por ejemplo, glosarios de terminología científica como el que tenemos en nuestras manos.

Sus autores conocen bien las necesidades que tratan de solventar, siquiera parcial o temporalmente. Han lidiado muchas corridas en distintos hospitales, facultades, centros y comités de investigación donde el uso del lenguaje científico ha sido confuso, deficiente o contradictorio. Por ello, es encomiable su esfuerzo de ampliar y adaptar al castellano obras de referencia que ya existían en otras lenguas para producir un glosario que por sí mismo va a ser ya un referente desde ahora. Hubiera sido ideal que este trabajo fuera el producto de un consenso más amplio entre sociedades científicas, organismos universitarios, etc. pero mientras tanto, bienvenido sea para llenar los vacíos existentes. Además, este glosario puede servir de base, de punto de partida, para la movilización necesaria de las personas e instituciones que tienen algo que decir al respecto en España e Iberoamérica. En la medida en que se consiga que este proceso sea transparente, reproducible y riguroso (es decir, con detalle explícito de los métodos de búsqueda y consulta de obras ya existentes, criterios de inclusión y exclusión de términos y vocablos, mecanismos para resolver las contradicciones, etc.) estaremos aplicando el método científico para la imprescindible puesta a punto de nuestro vehículo colectivo de comunicación en investigación clínica y epidemiológica. El repaso no sólo va a darle brillo y esplendor, sino que va a permitirnos continuar en mejores condiciones las futuras batallas para la penetración y el derribo de las antiguas y renovadas murallas de ignorancia e incomunicación.

Xavier Bonfill* y Claudio Etcheverry**

*Director del Centro Cochrane Español

**Traductor del Centro Cochrane Español

Presentación

Siendo o habiendo sido miembros de Comités de Investigación y de Comités Éticos de Investigación Clínica percibimos la necesidad hace tres años de elaborar un glosario de amplio espectro- desde la farmacología, a la estadística pasando por la ética y la epidemiología- no sólo por la gran variabilidad de proyectos a revisar que llegan a estos comités, sino también para disponer de un 'diccionario de metodología de la investigación' encima de la mesa, por la diferente procedencia de los miembros que constituyen estos comités lo que daba lugar a interpretaciones diversas de un mismo concepto.

La elaboración de este glosario ha sido un trabajo arduo en la búsqueda y recopilación, pero muy enriquecedor por las discusiones que manteníamos los autores y que surgían en cada definición. Obviamente no pretendíamos hacer un libro original, ya que existen otros glosarios publicados, y que consultamos repetidamente. Pero sí que estamos satisfechos, con toda modestia, de varios aspectos que hacen que esta obra sea, a nuestro entender, singular. Se trata de un amplio glosario donde hay contabilizadas más de 700 entradas, teniendo en cuenta tanto las propias definiciones, las referidas a otras definiciones y las siglas y acrónimos. Muchas definiciones son originales (resultantes de un consenso entre los autores), otras son adaptadas de otros textos, y otras son la transcripción literal del Real Decreto 561/1993 o del Diccionario de la Lengua Española (aunque además casi siempre se adjunta una definición propia o adaptada en éstas); ofrece una traducción al inglés de cada uno de los términos y un índice inglés-castella-

no para facilitar la búsqueda, aspecto éste necesario por el aluvión cada vez mayor de literatura anglosajona; ofrece una lista de 85 siglas o acrónimos utilizados frecuentemente en la literatura de investigación biomédica y que también se han incluido en las definiciones; se han aportado figuras, tablas, y múltiples ejemplos, fórmulas y representaciones numéricas para facilitar la comprensión de algunos términos complejos; y finalmente, se han anexado el Real Decreto 561/1993 (ensayos clínicos con medicamentos) y la última versión de la Declaración de Helsinki.

Todos estos aspectos cumplen el objetivo que nos habíamos marcado. Creemos que el presente glosario puede ser útil no sólo para los comités, sino para cualquier profesional de la salud que trabaje en el ámbito universitario, hospitalario o de la atención primaria, mínimamente interesado en la investigación, e incluso para estudiantes de pre y posgrado de ciencias médicas.

Estamos seguros de haber olvidado conceptos que debieran estar presentes en un glosario de estas características. Probablemente una mayor iconografía habría sido deseable. Y somos conscientes de que existen definiciones que se prestan a discusión e incluso a crítica. Todas estas limitaciones las asumimos desde el primer día que empezamos a preparar este glosario. En cualquier caso, es mejor la crítica que debatirse en el vacío. Las críticas, cuando justas, nos ayudaran a mejorar la próxima edición y, por ello, no podemos más que solicitarlas y agradecerlas.

Los autores

Glosario

AAB

Acrónimo de Aumento absoluto del beneficio.

AAR

Acrónimo de Aumento absoluto del riesgo.

Abandono (*Drop-out*)

Sujeto o paciente que no es capaz de continuar, o no quiere hacerlo, con las visitas de seguimiento de un estudio y que decide voluntariamente no seguir en la investigación. También se aplica a los pacientes que no finalizan un estudio por razones no relacionadas claramente con éste (por ejemplo, revocación del consentimiento, cambio de domicilio). Véase Retirada.

Acontecimiento adverso (*Adverse event, AE*)

Cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no relacionada con los productos en investigación (RD 561/1993 art. 19.1). Este término se utiliza durante la fase de investigación de un fármaco, mientras que cuando se ha comercializado se emplea reacción adversa. Véase Reacción adversa.

Acontecimiento adverso grave (*Serious adverse event*)

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 (RD 561/1993 art. 19.1).

Acontecimiento adverso inesperado (*Unexpected adverse event*)

Experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del investigador (RD 561/1993, Art. 19.1).

Adherencia

Véase Cumplimiento.

Agencia de investigación por contrato

Véase Organización de investigación por contrato.

Agencia Española del Medicamento

Organismo público adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo creado por la Ley

66/1997 de 30 de Diciembre (BOE 31-12-1997). En el momento de cerrar la redacción de este glosario está pendiente su organización y puesta en funcionamiento (junio de 1998). Sus funciones según la mencionada Ley son:

- a). conceder la autorización de comercialización de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano, así como la revisión y adecuación de medicamentos ya comercializados;
- b). participar en la planificación y evaluación de medicamentos de uso humano que se autoricen en la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos;
- c). evaluar y autorizar los ensayos clínicos y los productos en fase de investigación clínica;
- d). autorizar los laboratorios farmacéuticos de medicamentos de uso humano;
- e). planificar, evaluar y desarrollar el sistema español de farmacovigilancia;
- f). desarrollar la actividad inspectora y de control de medicamentos de competencia estatal;
- g). gestión de la Real Farmacopea Española;
- h). instrucción de procedimientos derivados de infracciones cuando corresponda al estado;
- i). competencias relativas a estupefacientes y psicotropos;
- j). otras que le sean atribuidas por normas legales o reglamentarias.

Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA*)

Agencia de la Unión Europea encargada de la coordinación de la evaluación científica y de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos cuya comercialización esté sujeta a procedimientos comunitarios de autorización. Esta agencia es la encargada de evaluar los medicamentos que siguen el denominado procedimiento centralizado; su

autorización será válida para toda Europa, tramitándose en cada país únicamente el precio y las condiciones de financiación.

El procedimiento centralizado de autorización es obligatorio para los productos obtenidos por procedimientos biotecnológicos incluidos en la lista A del reglamento 2309/93 de la UE (ADN recombinante, expresión controlada de genes, hibridomas y anticuerpos monoclonales). También pueden incluirse otros tipos de fármacos a criterio de la Agencia.

La Agencia cuenta con grupos de trabajo (eficacia, calidad, humano, seguridad, farmacovigilancia y biotecnología) y de expertos de los estados miembros que refuerzan al Comité de Especialidades Farmacéuticas (*Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP*) y al Comité de Productos Veterinarios (*Committee for Proprietary Veterinary Products, CPVP*). Se encuentra localizada en Londres.

Ajuste (*Standardization*)

Proceso estadístico utilizado para obtener una ponderación de tasas específicas por categorías (por ejemplo, edad o sexo). Existen dos métodos de ajuste: ajuste directo e indirecto. Algunos autores utilizan el término de estandarización. Véanse Ajuste directo y Ajuste indirecto.

Ajuste directo (*Direct standardization*)

Proceso estadístico derivado de la aplicación de las tasas específicas por categorías (por ejemplo, edad o sexo) de una población de estudio a una población estándar, obteniendo una única tasa sumatoria que refleja el número de acontecimientos que se esperarían si la población de estudio tuviera la misma distribución de la característica de interés que la población estándar. Por ejemplo, la tasa de mortalidad por cáncer ajustada por edad en España en 1990 se calcularía aplicando las tasas específicas de cáncer por edad observadas en 1990 en España a una población estándar como pudiera ser la población mundial; así se obtendría una tasa sumatoria que representaría una tasa hipotética que hubiera sido observada en la población española de 1990 si ésta tuviera la misma distribución por edad que la población mundial.

Ajuste indirecto (*Indirect standardization*)

Proceso estadístico derivado de la aplicación de las tasas específicas por categorías (por ejemplo, edad o sexo) de una población estándar a una población de estudio.

Este tipo de ajuste se utiliza habitualmente cuando el número de individuos observados con la enfermedad en la población de estudio es pequeño y por azar las tasas pueden estar sujetas a oscilaciones importantes. Por ejemplo, en una población de trabajadores expuestos al asbesto, se encuentra que a los 20 años de seguimiento el número de muertes observadas por cáncer de pulmón es de 60. Para calcular el número de muertes por cáncer de pulmón que se esperarían en esta población en el supuesto de que se hubieran muerto por cáncer a unas tasas iguales a las de una población estándar, se aplicarían las tasas específicas por cáncer de pulmón de la población estándar a la población de estudio (trabajadores expuestos al asbesto), obteniéndose los casos esperados en esa población. Éstos se suman y se calcula el índice de mortalidad estandarizado (IME) o razón de mortalidad estandarizada, dividiendo el número de casos observados por el número de casos esperados ($\text{IME} = \text{observados/esperados}$), y se multiplica por 100. Por ejemplo, un IME de 140 significaría que este grupo de trabajadores del asbesto tiene un riesgo de mortalidad por cáncer un 40% superior al de los hombres de esa misma edad en la población general.

Aleatorio (*Random*)

Característica de una secuencia de observaciones, actividades o asignaciones que es el resultado de un proceso regido por el azar, en el que la probabilidad de una secuencia determinada es conocida o puede ser conocida. Algunos autores también le denominan Estocástico. Véanse Número aleatorio y Variable aleatoria.

Aleatorización

Véase Asignación aleatoria.

Alfa de Cronbach (*Cronbach's alpha*)

Estadístico que cuantifica la consistencia interna y mide la intercorrelación entre un número diferente de preguntas o ítems que supuestamente reflejan el mismo concepto. Puede tomar los valores de -1 a +1. Véase Consistencia interna.

Análisis bayesiano

Véase Análisis de Bayes.

Análisis de Bayes (*Bayesian analysis*)

Análisis que provee una distribución de probabilidad posterior de algún parámetro que es función de los datos observados y de una distribución de probabilidad anterior. Véase Teorema de Bayes.

Análisis de coste-beneficio (*Cost-benefit analysis*)

Evaluación de los resultados del beneficio de una intervención terapéutica, expresado en términos monetarios, comparado con los costes propios de la intervención. El resultado se expresa como la razón entre el coste de la intervención y el coste del beneficio obtenido, y debe medirse con las mismas unidades monetarias (por ejemplo, pesetas). También se le conoce como análisis de beneficio en función del coste. Véase Razón de coste-beneficio.

Análisis de coste-efectividad (*Cost-effectiveness analysis*)

Evaluación de los resultados obtenidos en términos de incremento del beneficio terapéutico que se deriva de los costes extraordinarios. Este análisis valora si los beneficios aportados compensan el coste añadido. El resultado se expresa como la razón entre el coste y la efectividad, midiéndose los costes en unidades monetarias y los beneficios en términos de unidades de efectividad, como años de vida ganados. También se le conoce como análisis de efectividad en función del coste. Véase Razón de coste-efectividad.

Análisis de coste-utilidad (*Cost-utility analysis*)

Variante del análisis de coste-efectividad en el que la medida de la efectividad se expresa en forma de año de vida ajustado por calidad (AVAC) u otras. También se le conoce como análisis de la utilidad en función del coste. Véase Análisis de coste-efectividad.

Análisis de la covarianza (*Analysis of covariance, ANCOVA*)

Prueba estadística que consiste en la combinación de un análisis de regresión y un ANOVA. Compara una variable dependiente continua con variables independientes que pueden ser categóricas o continuas. Por ejemplo, se puede utilizar este tipo de análisis para determinar la relación entre las concentraciones de hemoglobina (variable dependiente) y la ingesta de hierro controlada por el sexo (variables independientes).

Análisis de la varianza (*Analysis of variance, ANOVA*)

Prueba estadística paramétrica que permite la comparación de una variable cuantitativa (variable dependiente) en más de dos grupos muestrales. Por ejemplo, permite comparar la media de presión arterial sistólica en cinco grupos de pacientes sometidos a tratamientos distintos.

Análisis de la varianza multivariado (*Multivariate analysis of variance, MANOVA*)

Prueba estadística paramétrica que permite comparar más de una variable cuantitativa (variable dependiente) en dos o más grupos muestrales. Por ejemplo, permite comparar la media de la presión arterial sistólica y la media del peso en cinco grupos de pacientes sometidos a diferentes tratamientos.

Análisis de minimización de costes (*Cost minimisation analysis*)

Evaluación económica en la que se supone que no existen diferencias entre los efectos de las opciones comparadas; es, por tanto, suficiente comparar sus costes para elegir la más barata.

Análisis de regresión (*Regression analysis*)

Prueba estadística que permite correlacionar una variable cuantitativa (variable dependiente) con una o más variables cuantitativas (variables independientes). Permite estudiar la variación de una variable (variable dependiente) según diferentes valores de otra variable (variable independiente). Por ejemplo, permitiría relacionar los cambios de la presión arterial sistólica con las variaciones de frecuencia cardíaca o de peso corporal. Véanse Regresión lineal, Regresión logística y Regresión múltiple.

Análisis de sensibilidad (*Sensitivity analysis*)

Procedimiento en el que los resultados de un estudio son recalculados utilizando valores alternativos para algunas de las variables del estudio, con objeto de ver si se alteran las conclusiones del mismo.

Análisis de series temporales (seculares) (*Analysis of temporal trends, Analysis of secular trends*)

Análisis que examina los acontecimientos clínicos en el tiempo o entre diferentes áreas geográficas y los correlaciona con las tendencias en la exposición. Las unidades de observación son habitualmente poblaciones.

Análisis de subgrupos (*Subgroup analysis*)

Análisis practicado en una subpoblación determinada de los pacientes participantes en un estudio. Es lícito realizarlo cuando se hayan expuesto explícitamente unos criterios concretos basados en unas hipótesis planteadas previamente en el diseño, cuando la magnitud del efecto observado en la población total sea grande (>25%) y el efecto del tratamiento sea altamente significativo, y cuando los resultados sean consistentes con los de otros estudios o coherentes con la evidencia biológica.

Análisis de supervivencia (*Survival analysis*)

Análisis basado en la cuantificación del número de acontecimientos observados (muerte u otros) y el momento en el tiempo en que éstos ocurren en relación a un momento cero. En los ensayos clínicos, el tiempo de un acontecimiento para un individuo se mide desde el momento de su inclusión en el estudio. Los efectos del tratamiento se determinan comparando las tasas de los acontecimientos en los diferentes grupos intervenidos.

Análisis explicativo (*Explanatory analysis*)

Análisis de los resultados de un ensayo clínico según el tratamiento que hayan recibido finalmente los pacientes independientemente del grupo al que habían sido asignados aleatoriamente. Véase Ensayo clínico explicativo.

Análisis intermedio (*Interim analysis*)

Análisis practicado en el curso de un estudio con el objetivo de monitorizar y evaluar los efectos del tratamiento en un momento determinado del mismo. Su realización debe establecerse previamente en el diseño del estudio. También se le conoce por análisis provisional.

Análisis por intención de tratar (*Intention to treat analysis*)

Análisis de los resultados de todos los pacientes incluidos en el estudio, manteniendo intacta la asignación aleatoria. De esta manera se evita el sesgo que se produce al excluir del análisis a todos aquellos pacientes que han tenido un seguimiento incompleto, o el causado por el cambio del grupo asignado inicialmente. Véase Ensayo clínico pragmático.

Análisis provisional

Véase Análisis intermedio.

Análisis secuencial (*Sequential analysis*)

Análisis de los resultados después de la inclusión de un paciente, una pareja o un grupo de pacientes en el estudio. Permite determinar si la diferencia acumulada entre un tipo de tratamiento y otro se mantiene dentro de unos límites aceptables. Si no se exceden éstos, se puede seguir incluyendo pacientes y, en caso contrario, se puede dar por finalizado el estudio. Véase Diseño secuencial.

Analogía (*Analogy*)

Relación de semejanza entre dos o más cosas. Véase Razonamiento por analogía e Inferencia causal.

ANCOVA

Acrónimo de Análisis de la covarianza.

ANOVA

Acrónimo de Análisis de la varianza.

Año/s de vida ajustado/s por calidad (AVAC) (*Quality-Adjusted Life Year/s, QALY/s*)

Años de supervivencia que aporta una determinada intervención ponderados en función de una escala de calidad de vida. Véase Análisis de coste-utilidad.

Apareamiento

Véase Emparejamiento.

Apuntamiento

Véase Curtosis

Área bajo la curva de características funcionales (*Area under the ROC curve*)

Probabilidad de clasificar correctamente pares de individuos sanos y enfermos, seleccionados de la población al azar, mediante los resultados obtenidos al aplicarles la prueba diagnóstica. Por ejemplo, en el caso del diagnóstico de cáncer de próstata mediante la utilización del antígeno próstático específico (PSA), una área de 0,75 significa que un individuo seleccionado aleatoriamente del grupo de enfermos tendrá el 75% de las veces un valor de PSA mayor que un individuo elegido al azar del grupo sano. Puede tomar los valores de 0,5 a 1. Cuando no existen diferencias en la distribución de resultados de la prueba entre los subgrupos enfermo y sano, toma el valor de 0,5, mientras que cuando existe una separación perfecta entre las dos distribuciones toma el valor de 1. Valores entre 0,5 y 0,7 indican una prueba diagnóstica de baja exactitud; entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos; y un valor de 0,9 o superior indica exactitud alta (Fig. 1). Véase Curva de características funcionales.

Asignación (*Assignment*)

Proceso que permite la distribución de los individuos en cada uno de los grupos de estudio.

Asignación aleatoria (*Randomized assignment, Randomization*)

Técnica que consiste en distribuir cada sujeto a uno de los grupos de estudio siguiendo un método de azar que asegure que cada uno tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo. Véanse Aleatorio, Asignación aleatoria estratificada, Asignación aleatoria por bloques y Asignación aleatoria simple.

Asignación aleatoria estratificada (*Stratified randomization*)

Clasificación de los sujetos, previa a la asignación, en categorías o estratos según deter-

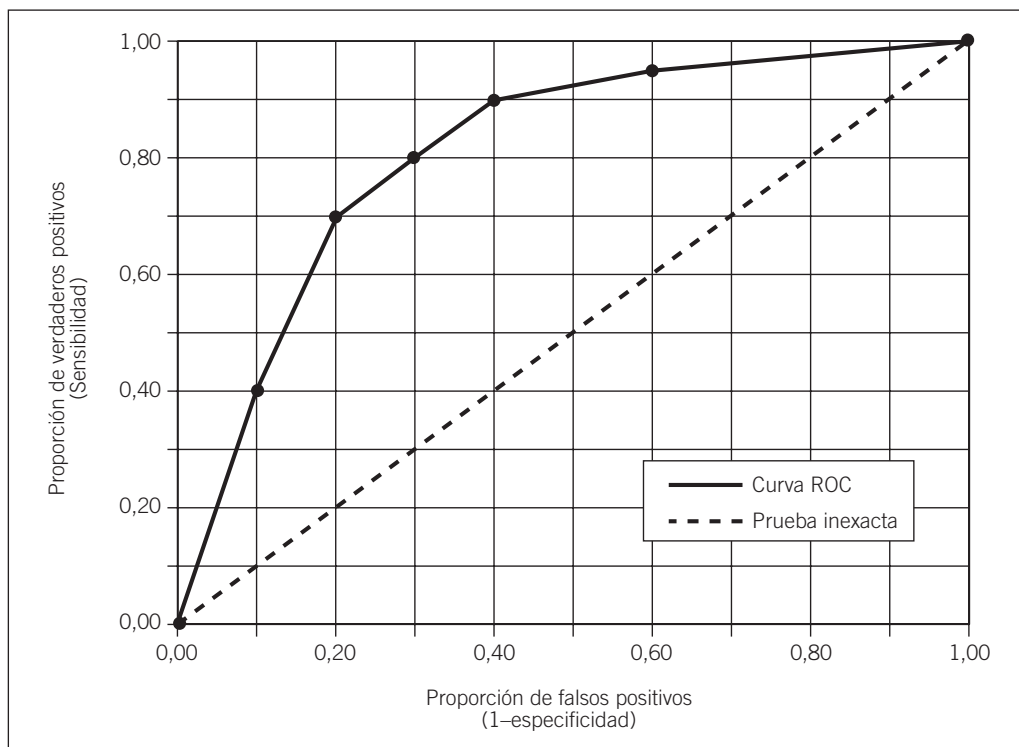


Figura 1. Área bajo la curva de características funcionales.

minadas características o criterios pronósticos. A continuación se procede a su asignación de forma independiente en cada categoría mediante un proceso de aleatorización propio. De esta manera se consigue que los grupos contengan aproximadamente el mismo número de sujetos en cada categoría o estrato.

Asignación aleatoria por bloques (*Blocking, blocked or block randomization*)

Distribución de los sujetos a cada uno de los grupos en forma de bloques, teniendo cada bloque un número fijo o variable de sujetos, de tal manera que el número total de participantes en el estudio debe corresponderse siempre con un múltiplo del bloque o bien con la suma de ellos si son de tamaño variable. Este tipo de asignación se utiliza para garantizar la homogeneidad entre los grupos.

Asignación aleatoria simple (*Simple randomization*)

Método elemental de aleatorización que se puede conseguir tirando una moneda a cara o cruz, utilizando una tabla de números alea-

torios, o bien, actualmente, mediante programas informáticos. Cualquiera que sea el procedimiento, la probabilidad de ser asignado a un grupo u otro está determinada de antemano y permanece constante a lo largo del estudio.

Asimetría (*Skewness*)

Distribución en la que los valores de media (\bar{X}), mediana (M_{da}) y moda (M_o) no coinciden y en la que una de las colas es más larga que la otra (Fig. 2).

Asistente de investigación clínica (*Clinical Research Assistant, CRA*)

Profesional que, bajo las órdenes del monitor, colabora en diferentes aspectos del diseño, búsqueda de investigadores, inicio, monitorización, cierre y evaluación de los ensayos clínicos. Sus responsabilidades varían dependiendo de cada compañía farmacéutica.

Asociación (*Association*)

Grado en que dos acontecimientos se relacionan con más frecuencia de la que cabe esperar por el azar.

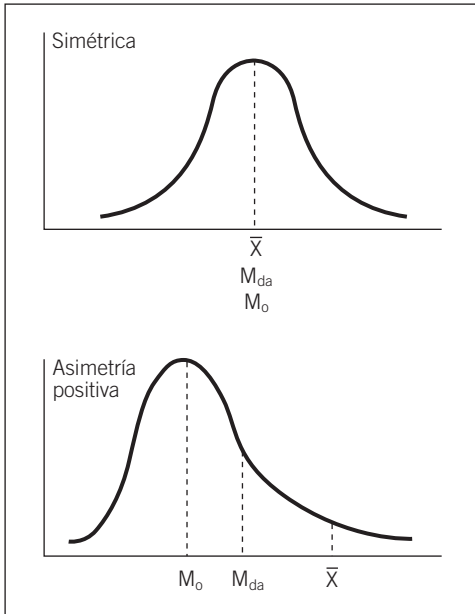


Figura 2. Ejemplos de una distribución simétrica y asimétrica.

Asociación causal

Véase Inferencia causal.

Auditoría (Audit)

En el área de ensayos clínicos es la comparación de los datos originales con el informe provisional o final, con el objeto de determinar si se han transcrito y notificado correctamente, si el estudio se ha realizado de acuerdo con el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo, y si se han utilizado métodos que pudieran invalidar los datos obtenidos. En general se refiere a la comprobación del cumplimiento de determinadas normas de trabajo, ajuste a protocolos o programas de salud. Las auditorías pueden realizarse también a instalaciones, centros o investigadores. Los auditores, generalmente la unidad de garantía de calidad, extienden un informe pormenorizado de los hallazgos y un certificado de auditoría. Véanse Certificado de auditoría e Inspección.

Aumento absoluto del beneficio (AAB) (Absolute benefit increase, ABI)

Medida epidemiológica obtenida de los estudios de intervención que resulta de restar la incidencia del efecto beneficioso de la nueva intervención de la incidencia observada en el grupo control. Por ejemplo, el tratamiento

trombolítico a domicilio en los pacientes con infarto agudo de miocardio, tiene una supervivencia a los 30 días de un 83% frente a un 68% cuando el tratamiento se administra en un hospital. El AAB sería del 15% (83% menos 68%).

Aumento absoluto del riesgo (AAR) (Absolute risk increase, ARI)

Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención que resulta de restar la incidencia del efecto negativo o perjudicial ocasionada por la nueva intervención de la incidencia ocasionada por la intervención control. Véase Número necesario de pacientes a tratar para producir un efecto perjudicial.

Aumento relativo del beneficio (ARB) (Relative benefit increase, RBI)

Medida epidemiológica obtenida de los estudios de intervención que resulta de restar la incidencia del efecto beneficioso de la nueva intervención de la incidencia observada en el grupo control y dividirla por la incidencia observada en este grupo. Para el ejemplo expuesto en el término Aumento absoluto del beneficio (AAB), el aumento relativo del beneficio (ARB) sería del 22% (83% menos 68% dividido por 68%).

Aumento relativo del riesgo (ARR) (Relative risk increase, RRI)

Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención que resulta de restar la incidencia del efecto negativo o perjudicial ocasionado por la nueva intervención de la incidencia ocasionada por la intervención control y dividirla por la incidencia observada en este grupo.

Autocorrelación (Autocorrelation)

Relación estadística que existe cuando una observación hecha en un individuo es, en cierto grado, función de una observación previa.

Autonomía (Autonomy)

Principio bioético básico que considera la capacidad de un sujeto para decidir por él mismo. Véanse Respeto por las personas y Principios bioéticos.

AVAC

Acrónimo de Año/s de vida ajustado/s por calidad.

Azar (Random, Chance)

Casualidad. Véanse Aleatorio y Asignación aleatoria.

Belmont, informe (Belmont report)

Informe elaborado por una comisión del Congreso de los EE.UU. sobre la protección de los seres humanos objeto de experimenta-

ción biomédica y conductual (The National Commission for the Protection of human subjects of biomedical and behavioral research. The Belmont report, Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research). Se enuncian en este informe tres principios básicos de la bioética: respeto por las personas, beneficencia y justicia. Véanse Autonomía, Beneficencia, Justicia, No maleficencia, Principios bioéticos y Respeto por las personas.

Beneficencia (*Beneficence*)

Principio bioético según el cual se debe procurar favorecer a los sujetos de la investigación, no exponiéndolos a posibles daños, y que la relación beneficio/riesgo, derivada de su participación en el ensayo, sea favorable. Ello implica maximizar el beneficio y minimizar el riesgo. Véase Principios bioéticos.

Biodisponibilidad (*Bioavailability*)

Velocidad y magnitud con la que un principio activo es absorbido a partir de una formulación farmacéutica y se hace disponible en el lugar de acción. En la práctica se refiere a la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica y a la velocidad con que lo hace. Por lo general, los estudios de biodisponibilidad se llevan a cabo en voluntarios sanos y las concentraciones del fármaco se determinan en la sangre (plasma o suero). Véanse Biodisponibilidad absoluta y Biodisponibilidad relativa.

Biodisponibilidad absoluta (*Absolute bioavailability*)

Comparación de las concentraciones de un fármaco obtenidas por vía intravenosa con las de otra vía de administración, por ejemplo la oral. Véase Biodisponibilidad.

Biodisponibilidad relativa (*Relative bioavailability*)

Comparación de las concentraciones de un fármaco obtenidas tras su administración por dos vías distintas, ninguna de las cuales es la intravenosa. También se emplea para comparar dos formulaciones galénicas distintas administradas por la misma vía, por ejemplo, comprimidos orales y solución oral. Véase Biodisponibilidad.

Bioequivalencia (*Bioequivalence*)

Comparación entre la biodisponibilidad de medicamentos genéricos y de nuevas marcas de fármacos ya comercializados con la biodisponibilidad de la especialidad farmacéutica considerada como referencia. Véanse Biodisponibilidad y Medicamento genérico.

Bioética (*Biomedical ethics*)

Parte de la ética que trata de la moral y de las obligaciones de los hombres en el campo de la medicina, la investigación clínica y la investigación médico-biológica. Véase Principios bioéticos.

Bloques

Véase Asignación aleatoria por bloques.

Bonferroni, corrección de, método de

Véase Comparaciones estadísticas múltiples.

BPC

Acónimo de Buena Práctica Clínica.

BPF

Acónimo de Buena Práctica de Fabricación.

BPL

Acónimo de Buena Práctica de Laboratorio.

BPM

Acónimo de Buena Práctica de Manufactura.

Buena Práctica Clínica

Véase Normas de buena práctica clínica.

Buena Práctica de Fabricación

Véase Normas de buena práctica de fabricación.

Buena Práctica de Laboratorio

Véase Normas de buena práctica de laboratorio.

Buena Práctica de Manufactura

Véase Normas de buena práctica de manufactura.

Búsqueda de casos (*Case-finding*)

Cribado que realiza de forma activa el médico aprovechando las consultas por cualquier otro motivo. En este tipo de cribado -a diferencia del cribado masivo- el médico tiene la responsabilidad de hacer un seguimiento de los resultados positivos. También se le denomina búsqueda o localización activa de casos. Véase Cribado.

Calibración (*Calibration*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, calibrar es *Establecer, con la mayor exactitud posible, la correspondencia entre las indicaciones de un instrumento de medida y los valores de magnitud que se mide con él*. También puede definirse como comparación de los resultados de una nueva técnica con los obtenidos con un método exacto de referencia.

Calidad

Véanse Control de calidad y Garantía de calidad.

Calidad de vida (*Quality of life*)

Grado de la interacción del individuo con su medio en sus diferentes facetas social, física, emocional e intelectual. También se define

como grado de apreciación totalmente subjetivo que engloba el sentido general de satisfacción del individuo y la percepción de su propia salud. En esta definición se incluyen factores como las circunstancias familiares, la economía y la satisfacción en el trabajo.

Calidad de vida relacionada con la salud (*Health related quality of life*)

Aspectos de la vida dominados o influidos únicamente por la salud personal (salud física o mental y estado de bienestar). En esta definición no se tienen en cuenta aspectos de la vida como, por ejemplo, dónde se vive o cómo se vive.

CANDA

Acrónimo de Computer Assisted New Drug Application. Véase Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica.

Características basales (*Baseline characteristics*)

Conjunto de variables de un sujeto recogidas antes de la asignación aleatoria y del inicio de la intervención. Véase Variable basal.

Casos y controles

Véase Estudio de casos y controles.

Causalidad (*Causality, Causation*)

Relación de las causas con los efectos que producen. Véase Inferencia causal.

CEC

Acrónimo de Comité de Ensayos Clínicos

CEIC

Acrónimo de Comité Ético de Investigación Clínica

Certificado de auditoría (*Audit certificate, audit statement*)

Documento que certifica que se ha realizado una auditoría. Puede ser a las instalaciones de un centro, a un investigador, a una organización o a un informe. Véase Auditoría.

Ciego (*Blind or blinded, mask or masked*)

Condición impuesta en un individuo o grupo de individuos con el propósito de que no conozcan o aprendan algún hecho u observación, como puede ser la asignación del tratamiento. También se utiliza la palabra enmascaramiento. Véanse Evaluación ciega por terceros, Simple ciego, Doble ciego y Triple ciego.

Cociente

Véase Razón.

Cociente de probabilidades (*Likelihood ratio*)

Razón utilizada en pruebas diagnósticas cuando los resultados se pueden expresar en más de dos categorías (como por ejemplo las concentraciones plasmáticas de CK para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio).

Resulta de dividir la sensibilidad ($a / a + c$) por $1 -$ especificidad ($b / b + d$) para cada una de las categorías. Véanse Sensibilidad y Especificidad.

Código de aleatorización (*Randomization code*)

Documento en el que se especifican los códigos correspondientes a cada tratamiento o sujeto participante en un estudio. Número, cifra, letra o combinación que identifica a un paciente y el tratamiento que le corresponde por asignación aleatoria. En estudios a doble ciego se guardan en un sobre cerrado, ya sea de forma global para todos los participantes, o mejor en sobres individuales para cada paciente. En general existen varias copias, al menos una en manos del investigador o de la farmacia que dispensa los fármacos, y otra custodiada por el promotor. En caso de necesidad, como pudiera ser la presencia de un acontecimiento adverso grave, el sobre puede ser abierto.

Código deontológico

Véase Deontología médica, código.

Coefficiente de correlación

Véase Correlación.

Coefficiente de variación (CV) (*Coefficient of variation, CV*)

Medida utilizada para describir la variación en una población que permite comparar la dispersión relativa de los datos. Es la desviación estándar (DE), expresada como porcentaje de la media (%): $CV = (DE/X) (100$.

Coherencia (*Coherence*)

Interpretación de una asociación causal que no es discordante con lo ya conocido de la historia natural y biológica de la enfermedad. Véase Inferencia causal.

Colaboración Cochrane (*Cochrane Collaboration*)

Grupo de colaboración internacional creado en 1992 que tiene como objetivos preparar, mantener y difundir revisiones sistemáticas y actualizadas de ensayos clínicos controlados sobre la atención sanitaria. Está formado por grupos colaboradores de revisión, constituidos por individuos que comparten un interés específico, que analizan críticamente la evidencia existente, y coordinados a su vez por un equipo editorial, que es responsable de ensamblar y editar un módulo con las revisiones preparadas para difundirlo a través de una base de datos. El nombre de la colaboración está dedicado a Archie Cochrane, persona interesada en conocer la eficacia real de una gran parte de las prácticas e inter-

venciones que constituyen la actividad de los sistemas sanitarios. Autor del libro *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*. En España existe un centro de la Colaboración Cochrane.

Comisión Nacional de Farmacovigilancia

Órgano consultivo del Ministerio de Sanidad y Consumo en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos (OM 25 de junio de 1989).

Comité de Ensayos Clínicos (CEC)

Terminología en desuso, ya que fue la antigua denominación de los comités que en cada centro evaluaban los protocolos de los ensayos clínicos según la OM del 3 de agosto de 1982, que desarrollaba el RD 944/1978. Desde la publicación del RD 581/1993 se han sustituido por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). Véase Comité Ético de Investigación Clínica.

Comité de Especialidades Farmacéuticas (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP)

Organismo de la Unión Europea encargado de la regulación y control de los medicamentos. Véase Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

Comité de Ética (Ethics Committee, Independent Ethics Committee, Ethical Committee)

Comité encargado de la evaluación de los aspectos éticos de la investigación con humanos. En algunos países los comités de ética tienen una doble vertiente, de manera que evalúan aspectos asistenciales y de investigación. En otros se han separado los aspectos asistenciales para constituirse en Comités Éticos de Investigación (*Research Ethics Committee* o simplemente *Ethics Committee*), que se encargan de la revisión de los protocolos de investigación en humanos, incluyendo los ensayos clínicos. En los EE.UU. los protocolos de investigación en humanos deben ser autorizados por un Consejo Institucional de Revisión (*Institutional Review Board, IRB*), que está constituido en la mayoría de hospitales y centros de investigación. Velan específicamente por los derechos y la salud de los individuos, los métodos utilizados para obtener el consentimiento informado, los riesgos y los potenciales beneficios de la investigación. En España estas funciones las realizan los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC). También se les denomina Comités Éticos Independientes (*Independent Ethics Committee*). Véase Comité Ético de Investigación Clínica.

Comité de Ética Asistencial (Ethics Committee, Ethical Committee)

Comité encargado de revisar los aspectos éticos de la asistencia a los pacientes en un centro hospitalario. En algunas autonomías, un miembro del Comité de Ética Asistencial es miembro obligatorio del Comité Ético de Investigación Clínica.

Comité de Expertos (Steering Committee)

Grupo de especialistas en un área que revisan la marcha de un ensayo clínico. En ocasiones confirman los diagnósticos, revisan los datos de seguridad y, en caso de que existan análisis intermedios, determinan si el estudio debe completarse o terminar prematuramente.

Comité de Investigación (Research Committee)

Comité encargado de evaluar los proyectos de investigación en todos sus aspectos. En ocasiones los CEIC asumen sus funciones, pero la participación de éstos es obligatoria en los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios. Véanse Comité de Ética, Comité Ético de Investigación Clínica y Consejo Institucional de Revisión.

Comité Ético

Véase Comité de Ética

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

Comité encargado de evaluar la idoneidad de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos y del equipo investigador propuesto, así como de la información escrita que se dará a los posibles sujetos de la investigación, la previsión de compensación en caso de lesiones y el tipo de consentimiento que otorgan los participantes. Aunque su creación fue motivada para la supervisión de los ensayos clínicos con medicamentos, en algunos centros desempeñan las funciones del Comité de Investigación del centro. Además, debe realizar el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio a su finalización. Su composición y funciones están reguladas en el título III del RD 561/1993. Los CEIC asumen algunas de las funciones que en algunos países realizan los Comités de Ética, los Comités Éticos de Investigación o los Consejos Institucionales de Revisión. Véanse Comité de Ética y Consejo Institucional de Revisión.

Comparaciones estadísticas múltiples (Multiple comparison test)

Cuando en una investigación existen tres o más grupos de estudio, es obligatoria una comparación global utilizando un análisis de la varianza. Si éste resulta significativo, pueden aplicarse comparaciones entre los distintos pares de grupos para encontrar las posi-

bles diferencias entre ellos. Se recomienda el ajuste del valor de p dependiendo del número de comparaciones realizadas. Por ejemplo, si comparamos tres grupos (A, B y C), las posibles comparaciones serán de A frente a B, de A frente a C y de B frente a C. Se recomienda utilizar algún método para ajustar el valor de p a las tres comparaciones realizadas, por ejemplo, utilizando el de Bonferroni. Se divide el valor habitual de p (0,05) por 3 comparaciones, considerándose entonces significativas las diferencias entre pares si $p < 0,0167$. Otros métodos menos conservadores para variables paramétricas son la prueba de Tukey o la de Scheffé que utilizan los valores de la varianza residual para calcular la diferencia mínima que resultará significativa.

Concordancia (*Agreement*)

Grado de correspondencia entre dos métodos u observadores que miden una misma variable o bien el grado de correspondencia al medir repetidamente una misma variable con un mismo método o un mismo observador. Véase Índice de Kappa.

Consejo (*Counselling*)

Intervención consistente en la provisión de información y recomendaciones individuales que se relacionan con las conductas personales que pueden reducir el riesgo de enfermedad. Ejemplos de consejo son el dietético o el antitabaco.

Consejo Institucional de Revisión (CIR) (*Institutional Review Board, IRB*)

Comité que revisa y aprueba estudios que se realizan en humanos en las instituciones de los EE.UU. La revisión se focaliza en los aspectos éticos de la investigación propuesta y en la adecuación del procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes. En España, algunas de estas funciones las ejercen los CEIC. En otros países se denominan Comités de Ética (*Ethical Committees*). Véanse Comité de Ética y Comité Ético de Investigación Clínica.

Consentimiento informado (*Informed consent*)

Procedimiento formal solicitado a todos los sujetos que intervienen en una investigación clínica que debe reunir cuatro características: informado, comprendido, legalmente competente y voluntario. La información debe darse de tal manera que pueda ser comprendida por el sujeto de la investigación. La competencia legal plantea la necesidad de obtener el consentimiento a través de un representante legal en los casos de sujetos menores de edad e incapaces. La voluntariedad

debe ser en ausencia de control externo (sin coerción, manipulación ni persuasión) y auténtica (respetando el principio de autonomía). Según el RD 561/1993 sobre ensayos clínicos: *El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad. En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal. Cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento 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.* En casos excepcionales puede incluirse a pacientes en un estudio sin su consentimiento, para solicitárselo en cuanto sea posible (consentimiento informado diferido). El RD 561/1993 especifica el formato que debe reunir la hoja de información del sujeto, el consentimiento por escrito, el consentimiento oral ante testigo y el consentimiento del representante. Véase Consentimiento informado diferido.

Consentimiento informado diferido (*Deferred consent*)

Consentimiento que se otorga una vez ya se ha incluido al sujeto en el estudio. Se contempla en situaciones excepcionales, de tal urgencia que no es posible disponer del consentimiento del propio sujeto ni de su representante legal. En estos casos la situación debe estar prevista en el protocolo del ensayo clínico, que será aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y únicamente procederá cuando el estudio tenga un interés terapéutico particular para el sujeto. El investigador debe informar al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor de las razones que han dado lugar a la situación. El sujeto o su representante legal deberán ser informados en cuanto sea posible y otorgarán su consentimiento para continuar en el ensayo si así lo desean (RD 561/1993, art. 12.6).

Consentimiento informado por representante

Véase Consentimiento informado.

Consistencia (*Consistency*)

Observación repetida de una asociación en distintas poblaciones en diferentes circunstancias. Véase Inferencia causal.

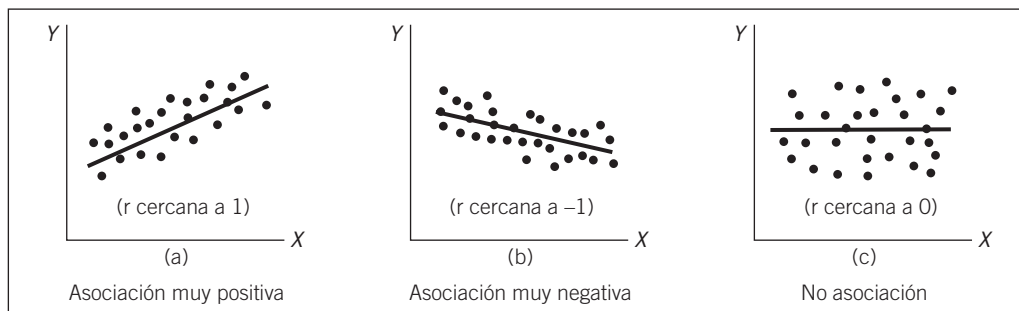


Figura 3. Ejemplos de correlación.

Consistencia interna (*Internal consistency*)

Propiedad de un cuestionario que valora hasta qué punto cada ítem o cada sección del mismo está midiendo la misma cosa. Véase Alfa de Cronbach.

Control

Véase Grupo control.

Control concurrente (*Concurrent control*)

Grupo control basado en datos registrados durante el mismo período de tiempo que el resto de individuos participantes en el estudio.

Control de calidad (*Quality assessment, Quality control*)

Grupo de técnicas y actividades realizadas dentro del sistema de garantía de calidad, encaminadas a verificar, generalmente en los estudios de medicamentos, si se han cumplido los requisitos de calidad de las actividades relacionadas con el ensayo (normas de Buena Práctica Clínica, Buena Práctica de Laboratorio y Buena Práctica de Fabricación). Véase Garantía de calidad.

Control histórico (*Historical control*)

Grupo control basado en datos registrados anteriormente a los del estudio actual, y con la finalidad de comparar los datos presentes con los resultados obtenidos entonces. Para la utilización de un grupo control histórico se requiere que exista un buen registro de los tratamientos utilizados anteriormente y de sus resultados. Véase Estudio de controles históricos.

Correlación (*Correlation*)

Grado de relación entre dos variables. La medida utilizada es el coeficiente de correlación (r) que cuantifica la relación lineal entre la exposición y la enfermedad (Fig. 3).

Correlación de Pearson (*Pearson's correlation*)

Medida de asociación que expresa el grado de relación lineal entre dos variables conti-

nuas que siguen una distribución normal y que toma valores entre -1 y $+1$. Por tanto, 0 sería la ausencia total de relación, $+1$ cuando hay una relación lineal creciente perfecta, y -1 cuando hay una relación lineal decreciente perfecta.

Correlación de Spearman (*Spearman's correlation*)

Medida de asociación que expresa el grado de concordancia entre dos variables que no sigan una distribución normal, comparándose los rangos de las mismas. También toma valores entre -1 y $+1$.

Correlación intraclass (*Intraclass correlation*)

Grado de asociación y de acuerdo entre diferentes observadores o métodos que miden variables continuas. Puede tomar los valores de 0 a 1 . Representa la proporción de la varianza total (varianza de valores reales más varianza de los errores de medida) explicada por la varianza intersujetos de los valores verdaderos. Se considera que el valor mínimo de la correlación que indica acuerdo es $0,75$.

	Muy mala o nula	Mediocre	Moderada	Buena	Muy buena
Valor de r	$<0,3$	$0,31-0,5$	$0,51-0,7$	$0,71-0,9$	$\geq 0,91$

CPMP

Acronimo de *Committee for Proprietary Medicinal Products*. Véase Comité de Especialidades Farmacéuticas.

CRA

Acronimo de *Clinical Research Assistant*. Véase Asistente de investigación clínica.

CRD

Acronimo de Cuaderno de recogida de datos.

CRF

Acronimo de *Case report form*. Véase Cuaderno de recogida de datos.

Cribado (*Screening*)

Identificación de una enfermedad en su estadio presintomático mediante la aplicación de una prueba diagnóstica. Cuando el cribado se aplica a grandes poblaciones no seleccionadas, el proceso se llama cribado masivo o poblacional (*mass screening*). En estos casos el cribado no pretende ser diagnóstico, ya que las personas con un resultado positivo o patológico se deben derivar a su médico para la confirmación. Un ejemplo de cribado masivo sería la toma de la presión arterial o la realización de una mamografía a las mujeres mayores de 50 años en una determinada población. Cuando el cribado se aplica a los pacientes que acuden a la consulta se habla de búsqueda de casos. Véase Búsqueda de casos.

Criterio estándar

Véase Patrón de oro.

Criterio de referencia

Véase Patrón de oro.

CRO

Acrónimo de *Contract Research Organization*. Véase Organización de investigación por contrato.

Cruzado

Véase Diseño cruzado.

CTX

Acrónimo de *Clinical Trial Exemption Certificate*. Véase Producto en fase de investigación clínica.

Cuaderno de recogida de datos (CRD) (*Case report form, CRF*)

Formulario para recoger los datos concretos del estudio y que refleja la logística y el diseño del mismo, de acuerdo con lo especificado en el protocolo. Puede presentarse en diferentes formatos (papel, óptico, electrónico).

Cuadrado latino (*Latin square*)

Diseño utilizado para aquellos ensayos clínicos cruzados en los que se utilizan más de dos fármacos, usándose las letras del alfabeto orientadas en sentidos horizontal y vertical, cada una de ellas correspondiendo a una intervención. Este tipo de diseño asegura un buen equilibrio para controlar algunos factores pronósticos, individuales o temporales.

Un posible ejemplo es un ensayo clínico cruzado en el que cada paciente debe recibir cuatro fármacos distintos (A, B, C, D). Algunas de las posibles secuencias a las que deberían asignarse cuatro pacientes (un paciente por secuencia) se muestran en el siguiente cuadrado latino 4 x 4. Es importante mencionar que cada paciente recibe los cuatro tratamientos en distintas secuencias, y

que durante cada período hay un paciente que está recibiendo cada uno de los posibles tratamientos. Véanse Diseño balanceado y Diseño cruzado.

Ejemplo de cuadrado latino 4 x 4 balanceado en el que cada fármaco sólo precede o sigue a otro en una ocasión (secuencia)

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
Secuencia 1	A	B	C	D
Secuencia 2	B	D	A	C
Secuencia 3	C	A	D	B
Secuencia 4	D	C	B	A

Cuartil (*Quartile*)

Valores (tres) que dividen la distribución normal en cuatro partes de igual tamaño. El segundo cuartil se corresponde con la mediana.

Questionario (*Questionnaire*)

Documento estructurado de recogida de datos que se utiliza como instrumento para evaluar el estado de salud, diagnosticar o realizar el seguimiento de una situación clínica concreta.

Cumplimiento (*Compliance, adherence*)

Grado en el que un paciente sigue el tratamiento prescrito, ya sea farmacológico o no. Se han descrito métodos directos (determinación de un fármaco, de sus metabolitos o marcadores) e indirectos (evaluación del curso clínico, recuento de comprimidos, entrevista estructurada) para determinarlo. También se utiliza el término de observancia y adherencia. Véase Observancia.

Curriculum vitae (CV) (*Curriculum vitae, CV*)

Según el Diccionario de la Lengua Española es la *relación de los títulos, honores, cargos, trabajos realizados, datos biográficos, etc., que califican a una persona*. Es obligatoria la presencia de una copia del CV (completo o reducido) de los investigadores en el archivo del investigador y en el del promotor.

Curtosis (*Kurtosis*)

Grado de estrechez de una distribución unimodal. Una distribución relativamente plana y con colas cortas es de curtosis baja, y una distribución picuda con largas colas es de curtosis alta. La distribución normal se utiliza como referente y se considera de curtosis intermedia. También se la denomina apuntamiento (Fig. 4).

Curva de características funcionales (*Receiver Operating Characteristic Curve, ROC*)

Gráfico que muestra todos los pares de sensibilidad/especificidad resultantes de la varia-

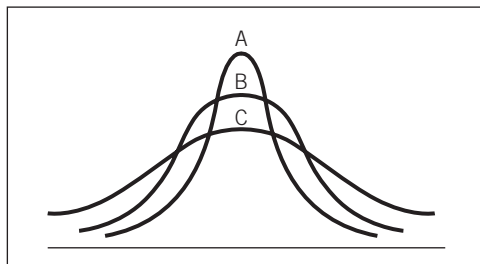


Figura 4. Ejemplos de distribuciones con distintas curtosis. (A: exceso de curtosis; B: normal; C: falta de curtosis).

ción continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. También se la denomina curva ROC. Véase Área bajo la curva de características funcionales.

Dato

Véase Variable.

Datos, entrada de (Data entry)

Proceso por el que los datos primarios de un estudio se introducen en un programa de ordenador para su análisis estadístico. Se recomienda que la entrada se realice por duplicado, por dos personas distintas y comprobando después las diferencias.

Datos, entrada a distancia de (Remote data entry)

Proceso por el que los datos primarios del estudio se introducen en un ordenador a distancia del central y deben transmitirse hasta el mismo. Por ejemplo, en algunos estudios los investigadores entran los datos en programas específicos de ordenador que después envían al promotor mediante sistemas electrónicos de transmisión (modem o correo electrónico).

DCI

Acrónimo de Denominación común internacional.

Decil (Decile)

Valores (nueve) que dividen la distribución normal en diez partes del mismo número de elementos. El quinto decil se corresponde con la mediana.

Denominación común internacional (DCI) (International Nonproprietary Name, INN)

Nombre de un fármaco aprobado por la Organización Mundial de la Salud a propuesta de su inventor. Se basa en una serie de reglas con el fin de encontrar raíces o terminaciones similares para los fármacos de un mismo grupo terapéutico. También se le llama nombre o denominación genérica. En

nuestro país existe la llamada denominación oficial española (DOE) que, propuesta por el Ministerio de Sanidad y Consumo, es la versión en castellano de la DCI. Es obligatorio su uso junto a la marca comercial en las especialidades farmacéuticas. Los medicamentos genéricos se identifican por la denominación común internacional. Véase Medicamento genérico.

Denominación oficial española (DOE)

Véanse Denominación común internacional y Medicamento genérico.

Densidad de incidencia (DI) (Incidence density)

Tipo de incidencia en el que se restringe el cálculo a un período de tiempo durante el cual el total de la población provee información. Ésta se considera una medida de tasa instantánea de desarrollo de una enfermedad en una población y se define como:

$$DI = \frac{\text{Nuevos casos de una enfermedad durante un período de tiempo}}{\text{total personas-tiempo de observación}}$$

El denominador es la suma del tiempo de cada individuo a riesgo o la suma del tiempo que cada persona permanece bajo observación y libre de enfermedad (Fig. 5).

Desigualdad relativa

Véase Razón de posibilidades.

Desviación estándar (DE) (Standard deviation, SD)

Parámetro estadístico de dispersión que representa como promedio cuánto los valores de un individuo se desvían de la media. Se utiliza desviación típica como sinónimo. Véase Varianza.

Se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$DE = \sqrt{S} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

donde: x_i = cada valor

\bar{x} = media

n = número de individuos (grados libertad)

S = varianza

Desviación típica

Véase Desviación estándar.

Deontología médica, código de (Ethics manual)

Relación de principios básicos de actuación en la práctica médica. Incluye, entre otros, capítulos referentes a la relación médico-enfermo, la reproducción humana, la muerte y la experimentación médica sobre las personas. Generalmente son normas aprobadas por los respectivos colegios de médicos de

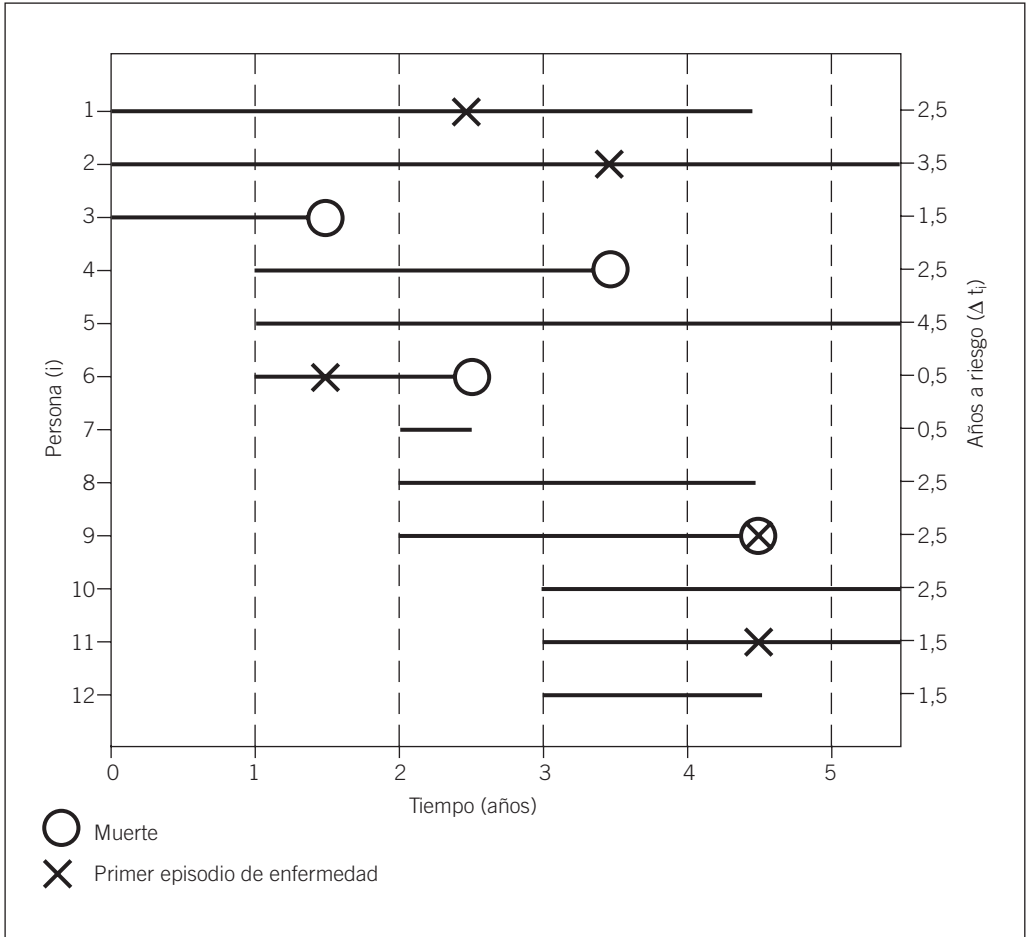


Figura 5. Densidad de incidencia. Representación de 5,5 años de seguimiento de una cohorte de 12 sujetos inicialmente libres de enfermedad.

cada lugar. Para la investigación en humanos, se basan en la declaración de Helsinki. También se denomina Código de deontología, Código deontológico, Normas de ética médica y Manual de ética médica. Véase Helsinki, declaración.

Diccionario de codificación (Coding dictionary)
 Relación ordenada de palabras que se asocian a códigos para facilitar su introducción en ordenadores y poder tratarlas estadísticamente. Es un sistema de codificación sistematizado de enfermedades, síntomas o reacciones adversas, entre otros. Por ejemplo, existen varios diccionarios de codificación de reacciones adversas; uno de los más utiliza-

dos es el *Coding systems for thesaurus of adverse reaction terms (COSTART)*.

Diseño balanceado (Balanced design)

Diseño experimental en el que se realiza el mismo número de observaciones para cada factor. Un estudio balanceado emplea el mismo número de sujetos en cada grupo de tratamiento. En los ensayos clínicos cruzados en los que cada voluntario o paciente recibe más de dos tratamientos, se precisa ajustar el diseño del cuadrado latino para que todas las posibles secuencias tengan la misma oportunidad de aparecer. Se evita así la posibilidad de un efecto residual por una secuencia. En el caso de ensayos clínicos cru-

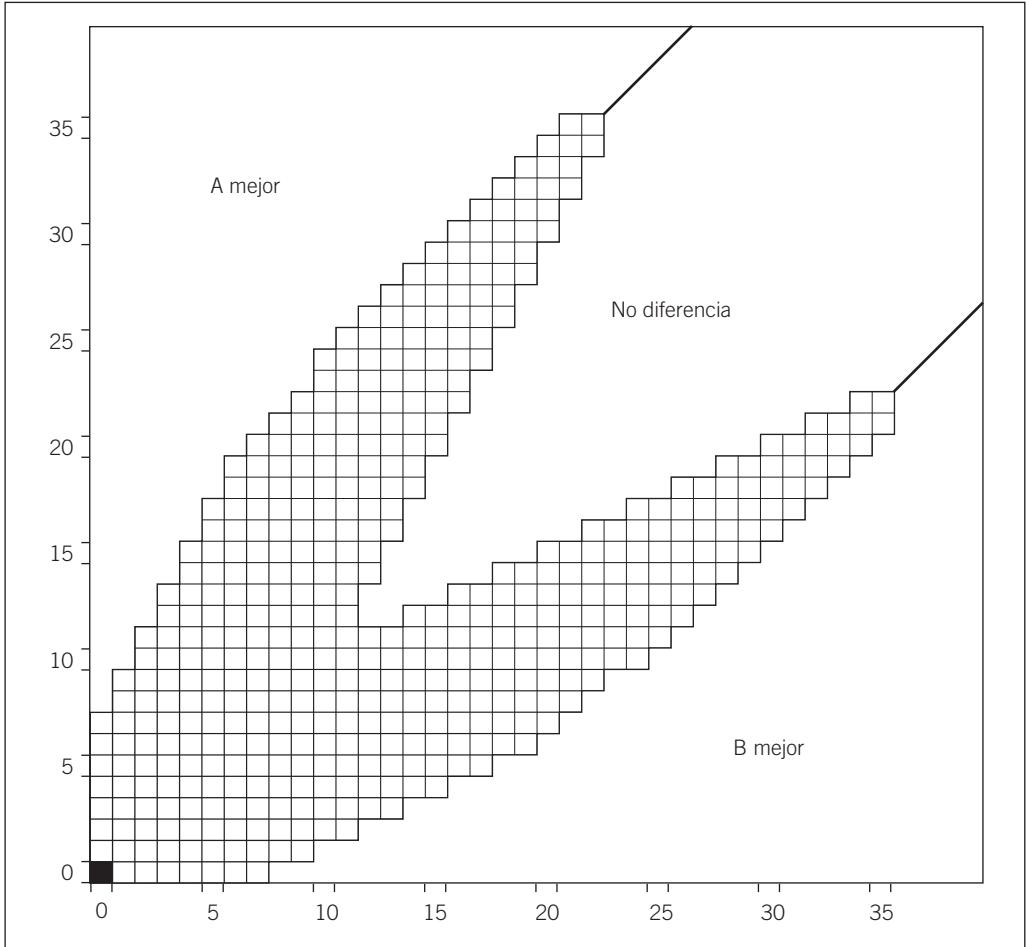


Figura 7. Diseño secuencial. Gráfico estadístico para evaluar la respuesta. Se compara el efecto del producto A con el del producto B. Si en la primera pareja de pacientes A resulta mejor que B, se traza una cruz en el cuadro superior inmediato al negro de la gráfica. Si B resulta mejor que A se traza una cruz en el cuadro contiguo a la derecha del negro. Si no existen diferencias entre ambos productos no se registra nada en las gráficas. Se van reclutando parejas de pacientes y apuntando los resultados hasta que las cruces toquen el límite de las tres áreas (mejor; B mejor, No diferencia). En este momento termina el estudio.

Diseño paralelo (Parallel design)

Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el se asigna a unos pacientes a recibir el tratamiento control, mientras que a otros pacientes se les asigna el tratamiento experimental. Así, cada paciente sólo recibe uno de los tratamientos de estudio. Es el diseño más utilizado para evaluar la eficacia de los medicamentos. Pueden existir estudios de dos, tres, cuatro o más grupos paralelos en caso de comparar dos, tres, cuatro o más fármacos o dosis de los mismos.

Pacientes

1, 5, 9, ... (n/3) A

2, 4, 7, ... (n/3) B

3, 6, 8, ... (n/3) C

↑ Aleatorización

Diseño Play-the-winner (“regla de jugar al ganador”, *Play-the-winner design or trial*)

Estudio en el que se sigue una asignación adaptativa de los participantes. Así, los resultados observados en un paciente determinan el tratamiento que recibirá el siguiente. Por

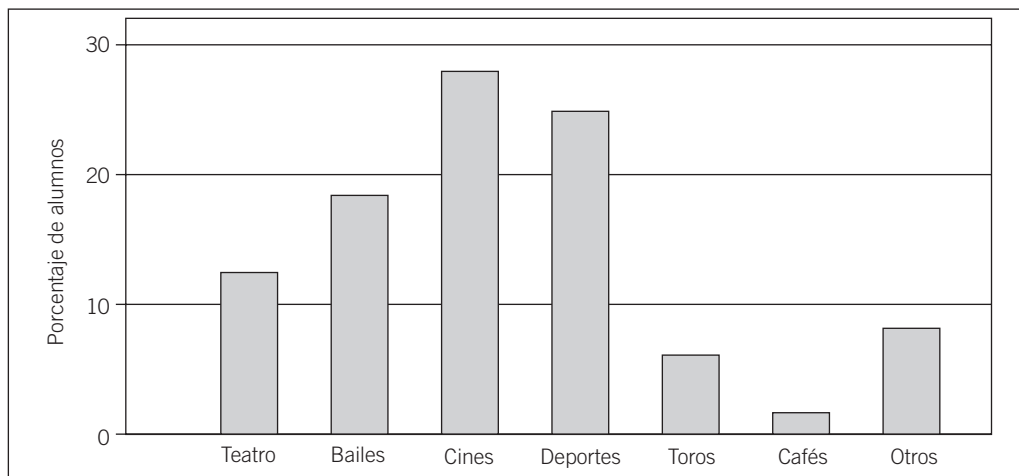


Figura 8. Distribución de frecuencias de las preferencias de un grupo de alumnos por diferentes actividades lúdicas.

ejemplo, si el primer paciente recibe el fármaco A y es eficaz, el siguiente recibirá A. Cuando el tratamiento A resulte ineficaz se asignará al siguiente paciente al fármaco B y viceversa. Es un tipo de diseño muy raramente utilizado.

Número de paciente	Tratamiento asignado	Resultado
1	A	Fracaso
2	B	Fracaso
3	A	Éxito
4	A	Éxito
5	A	Éxito
6	A	Fracaso
7	B	Fracaso
8	A	Éxito

Diseño secuencial (*Sequential design*)

Tipo de ensayo clínico en el que los individuos del grupo experimental y del grupo control se disponen por pares o bloques - unos recibiendo el tratamiento a experimentar y otros recibiendo el tratamiento control- y la decisión de incorporar nuevos pacientes viene determinada por el hecho de que la diferencia acumulada entre los dos tratamientos esté dentro de unos límites específicos. En caso de excederse estos límites, se da por finalizado el ensayo. Este tipo de diseño se reserva para aquellos ensayos en los que la evaluación de los resultados se puede hacer con cierta rapidez, y cuando los períodos de seguimiento no son excesivamente largos. El tamaño de la muestra dependerá de las diferencias que se van hallando a lo largo del estudio (Fig. 7). Véase Análisis secuencial.

Distribución (*Distribution*)

Comportamiento teórico que describe adecuadamente cómo se distribuyen las variables.

Distribución binomial (*Binomial distribution*)

Distribución de una variable dicotómica que refleja la probabilidad de que ocurra un número de sucesos determinados. Por ejemplo, la probabilidad de remisión de la enfermedad cancerígena después del tratamiento agudo en un grupo de pacientes con cáncer.

Distribución de Bernoulli (*Bernoulli distribution*)

Distribución de variables con dos resultados posibles, con probabilidades que pueden ser desiguales. Por ejemplo, la probabilidad de éxito o fracaso de una intervención quirúrgica es diferente según se trate de una apendicitis o de una operación de derivación aorto-coronaria. Cuando se repite N veces el experimento o intervención, se habla de una distribución binomial.

Distribución de frecuencias (*Frequency distribution*)

Distribución que refleja cómo se reparten los sujetos de una muestra según una determinada característica, y nos da la frecuencia de su aparición. También se denomina distribución de probabilidad o diagrama de frecuencias. Gráficamente, en el eje de las abscisas se representan los valores de la variable y en el de las ordenadas su frecuencia relativa (Fig. 8).

Distribución de Gauss

Véase Distribución normal.

Distribución de χ^2 (*Chi-square distribution*)

Distribución definida únicamente sobre los valores reales positivos, con un único parámetro al que se denomina grados de libertad. También se le denomina distribución de ji al cuadrado, es un anglicismo llamarla distribución de chi-cuadrado.

Distribución de Poisson (*Poisson distribution*)

Distribución que refleja las situaciones en las que la probabilidad de aparición de un suceso sea muy pequeña. Por ejemplo, la probabilidad de aparición de partos triples o cuádruples.

Distribución normal (*Normal distribution*)

Distribución cuyas medidas se agrupan alrededor de un valor central y que presentan una frecuencia cada vez menor a medida que se alejan de dicho valor medio. Muchas variables biológicas siguen la distribución normal. Este patrón tiene una distribución unimodal, de forma acampanada, en la que ambas ramas son simétricas. La media poblacional $\pm 1,96$ desviaciones estándar incluye al 95% de la población. También se la conoce como distribución de Gauss.

Doble ciego (*Double blind or blinded, double mask or masked*)

Procedimiento de enmascaramiento, empleado habitualmente en los ensayos clínicos, en el que se utilizan unos códigos de tal manera que ni los pacientes ni el investigador o personal clínico en contacto con el paciente conocen la asignación a los grupos de tratamiento. Para el caso de medicamentos se requiere que su forma de presentación (tamaño, color) sea idéntica. Véase Ciego.

Doble engaño

Véase Doble simulación

Doble simulación (*Double dummy*)

Técnica de enmascaramiento que permite utilizar la formulación farmacéutica del fármaco de referencia, incluso si la forma de presentación y/o la vía de administración es diferente. Para ello es necesario disponer de los placebos correspondientes de ambos preparados. Por ejemplo, si se compara un fármaco en forma de comprimidos con un fármaco de referencia en inyectable, sería necesario disponer de placebo correspondiente a los comprimidos y a los inyectables. Cada sujeto recibe ambas formulaciones, en unos casos la forma activa y en otros el placebo.

Pacientes

n/2: Fármaco activo A ○ Placebo B ■
n/2: Placebo A ○ Fármaco activo B ■

DOE

Acrónimo de denominación oficial española. Véanse Denominación común internacional y Medicamento genérico.

Dosis diaria definida (DDD) (*Defined daily dose, DDD*)

Estimación de la dosis media de mantenimiento de un fármaco para su indicación principal. No debe confundirse con la dosis diaria recomendada por el fabricante, la prescrita por el médico o la ingerida por el paciente. En ocasiones la DDD es similar a la recomendada en una enfermedad, pero muchas veces está alejada de la misma. Se utiliza como unidad de comparación para estudios de utilización de medicamentos.

Dosis máxima tolerada (DMT) (*Maximum tolerated dose, MTD*)

Es la dosis mayor de un fármaco que ha podido administrarse a los participantes en un ensayo clínico sin que aparecieran efectos indeseables relevantes. La dosis máxima tolerada puede variar dependiendo del tipo de población de estudio, y es en general más baja en voluntarios sanos que en enfermos. Por encima de ella se encuentra la dosis mínima no tolerada. Su determinación es uno de los objetivos de los estudios en fase I y de los estudios puente. Su conocimiento determina las dosis máximas que se emplearán en los estudios de eficacia terapéutica en enfermos. Véanse Dosis mínima no tolerada, Estudios en fase I y Estudios puente.

Dosis mínima no tolerada (*Minimum intolerated dose, MID*)

Es la dosis mayor de un fármaco que, tras su administración a los participantes en un ensayo clínico, ha provocado efectos indeseables que limitan su utilización. En general se trata de la dosis inmediatamente superior a la dosis máxima tolerada. Como su nombre indica, es la dosis más baja que produce una toxicidad valorable clínica o biológicamente. Véase Dosis máxima tolerada.

Dosis respuesta (*Dose response*)

Relación entre la dosis/concentración de un fármaco y la respuesta observada. Véanse Inferencia causal, Relación dosis respuesta, Respuesta gradual y Respuesta del todo o nada.

EBM

Acrónimo de *Evidence-based medicine*. Véase Medicina basada en la evidencia.

Educación sanitaria (*Health education*)

Proceso por el que determinados individuos o grupos aprenden a adoptar actitudes posi-

tivas respecto a la promoción, el mantenimiento y el restablecimiento de la salud para modificar las conductas no saludables. Incluye el suministro de información y el asesoramiento relacionado con la conducta personal.

EEM

Acrónimo de Error estándar de la media.

Efectividad (*Effectiveness*)

Grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso en las condiciones reales de la práctica habitual. Por este motivo, lo que puede resultar eficaz en los participantes de un ensayo clínico, puede no ser efectivo en la población general, debido a condicionantes como el cumplimiento terapéutico o las características propias de la población. Véase Eficacia.

Efecto (*Effect*)

Resultado de una acción o una causa. En epidemiología es sinónimo de medida de un efecto. En farmacología, los efectos son el resultado del mecanismo de acción de un fármaco.

Efecto de solapamiento (*Overlapping effect*)

Resultado de la suma de los efectos residuales de un tratamiento al administrar otro. Puede darse cuando los períodos de lavado son insuficientes, tanto en el período de inclusión de los sujetos en cualquier ensayo, como en los ensayos cruzados al iniciar el segundo período de tratamiento. Véase Efecto residual.

Efecto del trabajador sano (*Healthy worker effect*)

Fenómeno observado en los estudios que incluyen trabajadores, que generalmente son más sanos que la población general, y por tanto tienen unas tasas de morbilidad inferiores. Por este motivo, el exceso de riesgo asociado a una ocupación específica tiende habitualmente a ser infraestimado cuando se compara con el de la población general.

Efecto Hawthorne (*Hawthorne effect*)

Efecto, generalmente positivo o beneficioso, que ocurre cuando una persona sabe que está siendo estudiada. Esta denominación deriva del efecto observado en los trabajadores de la planta Hawthorne de la Western Electric Company, en Estados Unidos. En ésta se observó que los cambios de la iluminación, tanto si se aumentaba como si se disminuía la intensidad, mejoraba la productividad de los trabajadores, porque éstos sabían que en cualquiera de los casos estaban siendo observados.

Efecto indeseable

Véase Reacción adversa.

Efecto placebo (*Placebo effect*)

Componente inevitable de la actividad médica por el que los pacientes mejoran tras la instauración de un tratamiento, sea o no activo en la enfermedad considerada. La existencia de efecto placebo no debe tomarse como prueba de la inexistencia de un síntoma o enfermedad. Véase Placebo.

Efecto residual (*Carry-over effect*)

Persistencia del efecto después de interrumpir el tratamiento. Su aparición potencial obliga a la realización de períodos de lavado entre los distintos tratamientos en los estudios de diseño cruzado y/o en los períodos de inclusión. Véase Efecto de solapamiento.

Eficacia (*Efficacy*)

Grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso en unas condiciones ideales, como puede ser en el marco de un ensayo clínico. Véase Efectividad.

Eficiencia (*Efficiency*)

Grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación al esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En general se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.

Emparejamiento (*Matching*)

Método consistente en seleccionar para cada uno de los sujetos del estudio a otro con características y factores pronósticos similares. Dentro de cada par, y según la asignación aleatoria, un sujeto recibe el fármaco experimental y el otro el control. En el caso particular de los estudios de casos y controles, los individuos son emparejados por aquellas características diferentes de la propia de interés del estudio. También denominado apareamiento.

Enmascaramiento

Véase Ciego.

Ensayo clínico (*Clinical trial*)

Evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada a poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos, su perfil farmacocinético, establecer su eficacia, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad (RD 561/1993). En epidemiología, también puede referirse a un estudio en el que se analiza un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico comparando dos grupos habitualmente de una ma-

nera aleatoria. También se denominan estudios de intervención. El prototipo de ensayo clínico es aquel en el que los tratamientos se asignan aleatoriamente, existe enmascaramiento (doble ciego) y un grupo control concurrente. Véase Ensayo clínico controlado.

Ensayo clínico a doble ciego

Véase Ciego doble.

Ensayo clínico a ciego simple

Véase Ciego simple.

Ensayo clínico a triple ciego

Véase Ciego triple.

Ensayo clínico abierto (*Open, open label, non blind or non blinded clinical trial*)

Ensayo clínico sin enmascaramiento, en el que todas las personas que participan (pacientes e investigadores) conocen o son informados del tipo de intervención, en contraposición a un ensayo clínico a simple, doble o triple ciego.

Ensayo clínico controlado (*Controlled clinical trial, Randomized controlled trial, RCT, Randomized controlled clinical trial*)

Ensayo clínico en el que el procedimiento que se evalúa se compara con un control concurrente, pudiéndose tratar del procedimiento estándar o patrón, un placebo en caso de ser un tratamiento farmacológico, o ninguna intervención. La asignación de cada grupo de tratamiento o intervención es aleatoria, por lo que algunos autores prefieren el término ensayo clínico controlado y aleatorizado (*Randomized control/controlled clinical trial, RCT*). Si es posible, los tratamientos deberán enmascarse. En la mayoría de los casos el ensayo clínico controlado, aleatorizado y enmascarado es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica.

Ensayo clínico cruzado

Véase Diseño cruzado.

Ensayo clínico de búsqueda de dosis

Véase Estudio de búsqueda de dosis

Ensayo clínico de n igual a 1 (*N of 1 trial*)

Ensayo clínico cruzado que se realiza en un solo individuo. Se utiliza este tipo de ensayos en caso de enfermedades en las que el tratamiento tiene una acción rápida, cuando el efecto termina bruscamente al cesar el tratamiento, y cuando los resultados clínicos son fácilmente mesurables. En la práctica habitual, puede realizarse, por ejemplo, para establecer si determinados síntomas se deben a la enfermedad o al tratamiento. En este caso, el estudio se realizaría a doble ciego y comparado con placebo. Por ejemplo, se ha

utilizado este tipo de ensayos en el tratamiento del asma, la artritis reumatoide, los trastornos del movimiento y la angina de pecho.

Ensayo clínico de seguridad

Véase Estudio de seguridad.

Ensayo clínico en fase 0 (*Phase 0 clinical trial*)

Denominación que utilizan algunos autores para referirse a la investigación preclínica necesaria para la realización de los primeros estudios en humanos (Fase I). Véase Fase del desarrollo de un fármaco.

Ensayo clínico en fase I (*Phase I clinical trial*)

Ensayo diseñado para conocer la farmacocinética y/o farmacodinámica de un fármaco, y que proporciona información preliminar sobre los efectos y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes. Es la primera vez que el fármaco se administra en humanos. Uno de sus objetivos puede ser la determinación de la dosis máxima tolerada (la mayor dosis administrada que no ocasiona toxicidad relevante). Permite determinar la dosis y la pauta de administración que se emplearán en los ensayos clínicos de fase II/III. No tiene casi nunca finalidad terapéutica. Recientemente se ha propuesto denominarlos Estudios de Farmacología humana (CPMP/ICH/291/95). Véanse Dosis máxima tolerada, Estudio puente, Estudio sin finalidad terapéutica, Fase del ensayo clínico y Fase del desarrollo clínico de un fármaco.

Ensayo clínico en fase II (*Phase II clinical trial*)

Ensayo que se realiza en individuos que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés, con el objetivo de proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis respuesta del mismo y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Son los primeros estudios terapéuticos en pacientes y uno de sus objetivos primordiales es la búsqueda de la/s dosis para los siguientes ensayos. Habitualmente son controlados, con asignación aleatoria y enmascarados. Es frecuente el uso de placebo como control para establecer la eficacia real del fármaco. Los pacientes participantes son seleccionados de forma muy estricta y su número es limitado (varios centenares). Recientemente se ha propuesto denominarlos Estudios terapéuticos exploratorios (CPMP/ICH/291/95). Véanse Ensayo clínico explicativo, Estudio de búsqueda de dosis, Estudio de tolerabilidad, Fase del ensayo clínico y Fase del desarrollo clínico de un fármaco.

Ensayo clínico en fase III (*Phase III clinical trial*)

Ensayo destinado a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en una muestra de pacientes más representativa de la población general a la que se destinará el medicamento. Estos estudios son preferentemente controlados, aleatorizados y enmascarados. En general, el grupo control lo constituye un fármaco de eficacia conocida (patrón) en esa enfermedad y es menos frecuente el uso de placebo. Los pacientes son menos seleccionados y más numerosos (varios miles) que en los ensayos en fase II. En general se llevan a cabo antes de la comercialización del medicamento. Recientemente se ha propuesto denominarlos Estudios terapéuticos confirmatorios (CPMP/ICH/291/95). Véanse Ensayo clínico explicativo, Fase del ensayo clínico y Fase del desarrollo clínico de un fármaco.

Ensayo clínico en fase IV (*Phase IV clinical trial*)

Ensayo que se realiza con un medicamento después de su comercialización, y que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo en la indicación para la que ha sido aprobado. La fase IV es ideal para estudiar la efectividad de un fármaco. También denominado estudio de postcomercialización. Un fármaco comercializado (fase IV de desarrollo) que quiera estudiarse para una nueva indicación deberá volver a pasar por las fases previas de desarrollo (fases II y III). Recientemente se ha propuesto denominarlos estudios de uso terapéutico (CPMP/ICH/291/95). Véanse Ensayo clínico pragmático, Fase del ensayo clínico y Fase del desarrollo clínico de un fármaco.

Ensayo clínico explicativo (*Explanatory clinical trial*)

Ensayo clínico cuyo objetivo principal es obtener explicaciones biológicas sobre la eficacia de un fármaco o una intervención. Suele realizarse en una muestra de participantes homogénea, representativa sólo de determinados grupos de población. Generalmente el análisis principal suele hacerse de aquellos pacientes que completan el ensayo. La mayoría de los ensayos clínicos durante el desarrollo clínico de un fármaco (fases II y III) pueden considerarse explicativos. Véanse Análisis explicativo y Ensayo clínico pragmático.

Ensayo clínico multicéntrico (*Multicenter clinical trial*)

Ensayo 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 (RD 561/1993 art. 4.2).

Ensayo clínico no controlado (*Non-controlled clinical trial*)

Ensayo en el que no se compara con un grupo control. Los ensayos clínicos no controlados no parecen útiles para evaluar la eficacia de los fármacos, pero pueden tener interés para conocer su seguridad. Algunos estudios de fase I, especialmente los de farmacocinética, son no controlados. Véase Estudio de antes y después.

Ensayo clínico paralelo

Véase Diseño paralelo.

Ensayo clínico pragmático (*Pragmatic clinical trial*)

Ensayo clínico cuyo objetivo principal es conocer la eficacia de un fármaco o de una intervención después de aplicarlo en la práctica clínica habitual (efectividad). La muestra de participantes es heterogénea y el análisis se hace por intención de tratar. Suelen realizarse en la fase IV del desarrollo de un fármaco, cuando ya se encuentra comercializado. Véanse Análisis por intención de tratar y Ensayo clínico explicativo.

Ensayo clínico promocional (*Promotional clinical trial*)

Ensayo que tiene como única finalidad favorecer la prescripción de un medicamento.

Ensayo clínico secuencial

Véase Diseño secuencial y Análisis secuencial.

Ensayo clínico unicéntrico (*Unicenter or single center clinical trial*)

Ensayo realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario (RD 561/1993 art. 4.1).

Ensayo comunitario (*Community trial*)

Ensayo que se realiza en comunidades, evaluando el resultado en el total de la población. Dependiendo del número de comunidades participantes en el estudio, se puede llevar a cabo la aleatorización o no. También conocido como Estudio cuasiexperimental (*quasi-experimental study*) o Ensayo de intervención comunitaria. Un ejemplo clásico es el estudio sobre caries dental de Newburgh-Kingston, en Inglaterra, en el que en una comunidad (Newburgh) se fluoraron las aguas mientras que en la otra (Kingston) se continuó recibiendo agua sin suplementación. En la comunidad intervenida se observó una reducción significativa de la caries y de pérdidas de piezas dentales.

Epidemiología (*Epidemiology*)

Tradicionalmente se ha definido como la disciplina que estudia la distribución de las enfermedades o los estados relacionados con la salud y sus determinantes en poblaciones específicas, y su aplicación en el control de los problemas de salud. La epidemiología, aunque cubre un rango muy amplio de actividades (desde estudios de brotes epidémicos hasta ensayos clínicos con nuevos fármacos), tiene dos aspectos en común en todas ellas: la unidad de investigación son generalmente grupos de individuos, y la comparación de un grupo de individuos con otro.

Epidemiología clínica (*Clinical epidemiology*)

Parte de la epidemiología que estudia la aplicación de la metodología y el razonamiento epidemiológico a los problemas diagnósticos y terapéuticos de la práctica clínica.

Epidemiología molecular (*Molecular epidemiology*)

Parte de la epidemiología que explica la metodología científica y los avances en biología molecular para estudiar los determinantes etiológicos, ya sean ambientales o hereditarios, asociados a enfermedades como las neoplásicas, hematológicas o infecciosas.

Equivalencia

Véase Estudio de equivalencia.

Error α (α - Error)

Probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es realmente cierta. También denominado Error tipo I y Probabilidad α . Véase Significación estadística, nivel de.

Error β (β - Error)

Probabilidad de aceptar la hipótesis nula cuando ésta es realmente falsa. También denominado Error tipo II y Probabilidad β . Véase Potencia estadística.

Error estándar de la media (EEM) (*Standard error of the mean, SEM*)

Medida de dispersión de las medias de repetidas poblaciones de tamaños diferentes. Se calcula mediante la fórmula:

$$EEM = \frac{\delta}{\sqrt{n}} \quad \text{donde } \delta = \text{desviación estándar y } n = \text{número de individuos.}$$

Algunos autores lo denominan simplemente error estándar.

Error tipo I

Véase Error α .

Error tipo II

Véase Error β .

Especificidad (*Specificity*)

Referido a las pruebas diagnósticas, probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando realmente la enfermedad está ausente (una prueba altamente específica da pocos resultados falsos positivos). Se calcula mediante el cociente entre **d** y **b+d** (véase tabla). Cuando se refiere a los criterios de causalidad define el grado en que una sola causa se asocia a un solo efecto. Véanse Causalidad, Inferencia causal y Sensibilidad.

		Enfermedad		
		Presente +	Ausente -	
Prueba diagnóstica	Positiva +	a	b	a + b
	Negativa -	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Estandarización

Véase Ajuste.

Estocástico

Véase Aleatorio.

Estratificación (*Stratification*)

Técnica para controlar el efecto de las variables de confusión en el análisis de los datos. Consiste en evaluar la asociación en categorías homogéneas de la variable de confusión. Por ejemplo, si el sexo se considera una variable potencial de confusión, una estimación de la asociación entre la exposición y la enfermedad se debería analizar para hombres y mujeres separadamente.

Estudio analítico (*Analytical study*)

En epidemiología, denominación utilizada para los estudios observacionales de cohortes y estudios de casos y controles, en los que se puede contrastar hipótesis mediante la comparación de dos grupos.

Estudio anidado de casos y controles (*Nested case control study*)

Estudio de casos y controles en el que los casos y los controles se extraen de un estudio de cohortes. Véase Estudio de casos y controles y Estudio de cohortes.

Estudio con consentimiento aleatorizado (*Randomized consent study*)

Estudio en el que sólo se pide consentimiento a aquellos pacientes aleatorizados a los que les corresponde el tratamiento experimental. Si les corresponde el tratamiento control (terapia estándar) no se les solicita el consentimiento. Es un diseño muy discutido, tanto desde el punto de vista ético como de su análisis. Su propulsor es M. Zelen. En ocasiones se le denomina método de aleatorización de Zelen (Fig. 9).

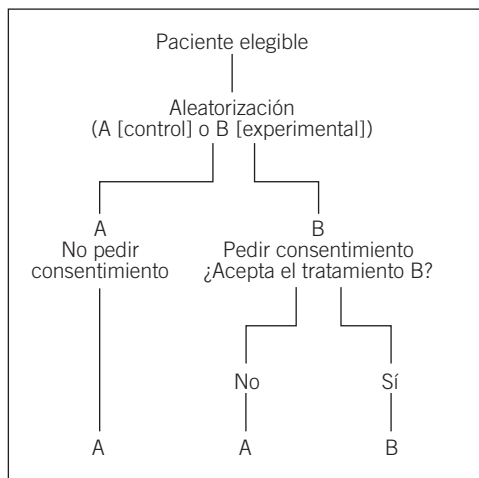


Figura 9. Estudio con consentimiento aleatorizado.

Estudio cruzado

Véase Diseño cruzado.

Estudio cuasiexperimental

Véase Ensayo comunitario.

Estudio de antes y después (*Before and after study/design*)

Estudio de intervención sin grupo control en el que se comparan los resultados de antes de la intervención y después de la misma.

Estudio de bioequivalencia

Véase Bioequivalencia.

Estudio de búsqueda de dosis (*Dose finding study, Dose ranging studies*)

Estudio en el que se administran distintas dosis de un mismo fármaco y un control a grupos diferentes de pacientes para conocer cuál o cuáles de ellas son las más adecuadas en términos de eficacia y seguridad para proseguir con el desarrollo del fármaco. En general se realizan en la fase II del desarrollo de un fármaco. También se denominan estudios de titulación de dosis (*Dose titration studies*) o estudios de escalada de dosis. Véanse Ensayo clínico en fase II y Relación dosis respuesta.

Estudio de casos y controles (*Case-control study*)

Estudio en el que se seleccionan individuos con una determinada enfermedad y se comparan con unos controles -apareados por una serie de características como edad y sexo- respecto a la exposición previa de posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad. La medida que se utiliza para cuantificar la asociación entre la exposición previa

y la enfermedad es la razón de posibilidades (*odds ratio*). Véanse Estudio retrospectivo y Razón de posibilidades.

Estudio de cohorte (*Cohort study*)

Estudio en el que se selecciona un grupo de individuos expuestos a unos hipotéticos factores de riesgo y se compara con otro no expuesto a los mismos después de un tiempo de seguimiento y hasta el desarrollo de la enfermedad. La medida de asociación que se utiliza en estos estudios es el riesgo relativo y el riesgo absoluto. También llamado estudio longitudinal. Véanse Estudio prospectivo, Riesgo relativo y Riesgo absoluto.

Estudio de cohorte retrospectivo (*Historical cohorts, Retrospective cohort study*)

Estudio de cohorte en el que se compara dos grupos respecto a la exposición en el pasado a un factor específico y a la presencia de la enfermedad en el presente. Para poder llevar este tipo de estudios es preciso disponer de un buen sistema de registro.

Estudio/método de conexión de registros (*Record linkage study/method*)

Estudio de farmacovigilancia en el que se utilizan bases de datos donde se registra todo lo concerniente a la salud de las personas (enfermedades, prescripciones, analíticas u hospitalizaciones, entre otras). Estas bases deben contener suficiente información para poder buscar, seleccionar y extraer la información deseada: la exposición a un fármaco y la aparición de una enfermedad o síntoma.

Estudio de controles históricos (*Historical control study*)

Estudio en el que se compara los resultados de una nueva intervención con los resultados obtenidos en una serie previa utilizando la intervención antigua. Por definición, no son estudios aleatorizados, y se realizan habitualmente en enfermedades poco frecuentes o cuando no sea ético o práctico llevar a cabo un estudio con controles concurrentes. Véase Control histórico.

Estudio de correlación (*Correlation study*)

Estudio que utiliza los datos poblacionales para comparar las frecuencias de una enfermedad entre diferentes grupos durante un mismo período de tiempo, o en la misma población en diferentes momentos en el tiempo. Por ejemplo, estudiar la correlación entre el consumo per cápita de carne y las tasas de cáncer de colon en diferentes países. También se denomina estudio ecológico.

Estudio de equivalencia (*Equivalence trial, Equivalence study*)

Ensayo clínico cuyo objetivo es ver si la nueva intervención es igual de eficaz que la ya conocida. Previamente se tiene que definir con qué márgenes la nueva intervención se considerará igual a la ya conocida para poder hacer la estimación muestral. Obviamente las dos intervenciones no pueden ser idénticas, ya que el tamaño muestral para detectar diferencias mínimas es infinito. Una de sus formas es el estudio de bioequivalencia. Véase Bioequivalencia.

Estudio de escalada de dosis

Véase Estudio de búsqueda de dosis.

Estudio de intervención

Véase Ensayo clínico.

Estudio de intervención comunitaria

Véase Ensayo comunitario.

Estudio de postcomercialización (*Postmarketing surveillance study*)

Tipo de estudio que se realiza cuando los medicamentos ya se encuentran disponibles para la población. Forman parte de ellos los ensayos clínicos de fase IV y los estudios de utilización de medicamentos. Su objetivo es conocer las consecuencias beneficiosas y perjudiciales del empleo de los medicamentos en las condiciones habituales de la práctica clínica.

Estudio de seguridad (*Safety study*)

Estudio destinado a evaluar la incidencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas que aparecen asociadas a tratamientos específicos. Véase Estudio de tolerabilidad.

Estudio de series de casos clínicos (*Case series study*)

Estudio que describe las características de un número limitado de pacientes con una determinada enfermedad.

Estudio de titulación de dosis

Véase Estudio de búsqueda de dosis

Estudio de tolerabilidad (*Tolerability, Tolerability study*)

Estudio cuyo objetivo principal es la evaluación de los efectos indeseables. En el caso de los ensayos clínicos de fase I en voluntarios sanos, en los que no existe posibilidad de acción terapéutica, los objetivos primarios son siempre la tolerabilidad y la farmacocinética/farmacodinámica. En algunos de ellos se intenta definir la dosis máxima tolerada (la mayor dosis administrada que no presenta toxicidad relevante). En ocasiones se le denomina estudio de tolerancia, aunque este término puede tener un significado comple-

tamente diferente (disminución del efecto para una misma dosis cuando se administra en varias ocasiones consecutivas o, lo que es equivalente, necesidad de incrementar la dosis para mantener los mismos efectos). Véase Dosis máxima tolerada y Estudio de seguridad.

Estudio de tolerancia

Véase Estudio de tolerabilidad

Estudio de utilización de medicamentos (EUM) (*Drug utilization study, DUS*)

Estudio que describe la utilización de medicamentos en la práctica clínica habitual. Permite detectar un uso inadecuado de los mismos e iniciar una intervención para corregirlo.

Estudio descriptivo (*Descriptive study*)

Estudio que describe las características generales de la distribución de una enfermedad en relación al individuo (por ejemplo, edad, sexo, raza), lugar y tiempo. Dadas las limitaciones inherentes al propio diseño, los estudios descriptivos son fundamentalmente útiles en la formulación de hipótesis que después deberán contrastarse mediante estudios analíticos (ensayos clínicos). Éstos pueden ser estudios poblacionales (estudios de correlación) e individuales (estudios de series de casos o estudios transversales).

Estudio ecológico

Véase Estudio de correlación.

Estudio experimental (*Experimental study*)

En epidemiología es sinónimo de ensayo clínico controlado aleatorizado. En farmacología puede referirse además a estudios realizados en animales.

Estudio fundamental (*Pivotal study*)

Estudio que se considera esencial para conseguir el registro de un fármaco para una indicación. Son generalmente ensayos clínicos en fase III que demuestran la eficacia del fármaco frente a un placebo o un control. Algunas autoridades aceptan el registro de un fármaco si ha demostrado su eficacia en dos ensayos clínicos controlados con gran número de pacientes.

Estudio longitudinal

Véase Estudio de cohorte.

Estudio multicéntrico (*Multicenter study*)

En sentido amplio, cualquier estudio que se realice en dos o más centros con un protocolo común. Véanse Comité de expertos y Ensayo clínico multicéntrico y Multicéntrico.

Estudio paralelo

Véase Diseño paralelo.

Estudio piloto (*Pilot study*)

Estudio de prueba que se lleva a cabo en un número limitado de sujetos como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de valorar aspectos como la idoneidad del diseño, así como su factibilidad y viabilidad. También permiten conocer la variabilidad que permitirá el cálculo del tamaño de la muestra de futuras investigaciones.

Estudio prospectivo (*Prospective study*)

En sentido amplio, se considera como sinónimo de estudio de cohorte por algunos autores ya que, partiendo de una determinada exposición, se observa la aparición de una enfermedad en el futuro. Otros autores, para evitar confusiones, prefieren utilizar exclusivamente esta denominación para los estudios de cohorte prospectivos.

Estudio puente (*Bridging study*)

Estudio en el que se determina la dosis máxima tolerada en un grupo pequeño de pacientes que padecen la enfermedad en la que se cree que el fármaco va a ser eficaz. Permiten tener una idea preliminar de la toxicidad y en ocasiones de la eficacia del fármaco en su población diana. Se inician poco después de conocerse la dosis máxima tolerada en voluntarios sanos. Permiten una mejor predicción de las dosis que se emplearán después en los ensayos clínicos de eficacia. En general, la dosis máxima tolerada de los pacientes resulta mayor que la encontrada en voluntarios sanos. Se han empleado en el estudio de fármacos para el tratamiento de la demencia o la esquizofrenia. Sus defensores postulan que este diseño permite conocer la dosis máxima tolerada de forma más exacta; así pueden iniciarse los estudios de eficacia con más precisión. Su nombre proviene de su emplazamiento entre las fases I y II del desarrollo clínico. Véanse Dosis máxima tolerada y Ensayos clínicos en fase I.

Estudio retrospectivo (*Retrospective study*)

En sentido amplio, se considera como sinónimo de estudio de casos y controles por algunos autores ya que, partiendo de la enfermedad, se observa la exposición en el pasado para identificar una posible causa. Otros autores, para evitar confusiones, prefieren utilizar exclusivamente esta denominación para los estudios de cohorte retrospectivos.

Estudio sin finalidad terapéutica (*Non-therapeutic study or trial*)

Estudios en los que el objetivo principal no es aliviar, curar o prevenir una enfermedad o síntoma. Puede tratarse de un estudio para

definir la farmacocinética, el mecanismo de acción o los efectos de un fármaco. Por ejemplo, evaluar los cambios en las concentraciones de potasio y en la FEV₁ de un nuevo fármaco agonista de los adrenoceptores β_2 administrado a dosis única en asmáticos. También pueden serlo aquellos en los que el fármaco se utiliza para diagnosticar una enfermedad. En general, los estudios en voluntarios sanos (fase I) no poseen finalidad terapéutica. En este tipo de estudios es necesario que los participantes consientan en participar por escrito. Véanse Ensayo clínico en fase I y Fase del ensayo clínico.

Estudio transversal (*Cross-sectional study*)

Estudio observacional en el que se mide en un momento del tiempo la presencia de una enfermedad y de otras variables relacionadas con la misma. También se denominan estudios de prevalencia, ya que habitualmente son útiles para determinar la prevalencia de una enfermedad o factor de riesgo. Ocasionalmente, pueden ser útiles para establecer una asociación entre un determinado factor y la enfermedad, aunque al haberse registrado ambos en el mismo momento del tiempo, no puede saberse con certeza si la enfermedad es realmente la causa o la consecuencia. Por ejemplo, una asociación observada entre la artrosis y la obesidad en un estudio transversal no nos dice si la artrosis es la causa o la consecuencia de la obesidad.

Estudio unicéntrico (*Unicenter study, Single center study*)

Es aquel que se realiza en un solo centro o lugar. Véase Ensayo clínico unicéntrico.

Etapas del desarrollo de un fármaco

Véase Fase del desarrollo de un fármaco.

Etapas del desarrollo clínico de un fármaco

Véase Fase del desarrollo clínico de un fármaco.

EUM

Acrónimo de Estudio de utilización de medicamentos.

Evaluación ciega por terceros (*Blind or blinded evaluation*)

Procedimiento empleado habitualmente en los ensayos clínicos por el que el observador que realiza la medida de la variable principal desconoce la asignación de los tratamientos. Este método se emplea cuando no es posible un enmascaramiento completo (doble ciego). Véase Ciego.

Evidencia experimental (*Experimental evidence*)

Demostración mediante métodos experimentales de la asociación causal entre los hechos observados. Véase Inferencia causal.

Exactitud (*Validity*)

Sinónimo de validez. Se refiere a si un instrumento está midiendo lo que realmente se desea medir. La falta de exactitud es debida a un error sistemático o sesgo, y esencialmente es atribuible a aspectos metodológicos diferentes al tamaño muestral, como puede ser la selección de los sujetos y la calidad de la información obtenida. Véanse Precisión y Validez.

Factor (*Factor*)

Acontecimiento, característica u otra entidad definible, que puede ocasionar un cambio en el estado de salud o modificar el resultado de una enfermedad. También se denomina determinante. Sinónimo de variable independiente.

Factor de confusión (*Confounding, Confounding Factor*)

Factor que distorsiona la verdadera relación de las variables en estudio en virtud de estar relacionada con la enfermedad y con la exposición o el factor de riesgo del estudio. Por ejemplo, la asociación entre el alcohol y el cáncer oral tiene en el tabaco un factor de confusión, ya que muchos de los pacientes que beben alcohol son asimismo fumadores. Denominado también variable de confusión.

Factor de riesgo (*Risk factor*)

Característica que, según la evidencia epidemiológica, se asocia causalmente con la enfermedad del sujeto. Por ejemplo el tabaco es un factor de riesgo del cáncer de pulmón y la hipertensión arterial lo es del accidente vascular cerebral. Véase Causalidad.

Factor pronóstico (*Prognostic factor*)

Característica asociada al sujeto que puede predecir los eventuales resultados en el curso de una enfermedad. Puede ser demográfica (edad, sexo), específica de enfermedad (estado del tumor) u otras enfermedades asociadas (comorbilidad). El factor pronóstico puede predecir la evolución de un resultado, ya sea bueno o malo, y no necesariamente se asocia causalmente con la enfermedad.

Falacia (*Fallacy*)

Según el Diccionario de la Lengua Española es *Engaño, fraude o mentira con la que se intenta dañar a otro*. Véase Sesgo.

Falacia ecológica (*Ecological fallacy*)

Sesgo que puede aparecer al observar una asociación a partir de un estudio ecológico pero que no representa una asociación causal a nivel individual. Véase Estudio de correlación.

Falacia post hoc ergo propter hoc

Véase *Post hoc ergo propter hoc*

Falsificación (*Counterfeiting, falsification*)

Acción y efecto de falsificar. Falsedad que se comete en alguna de las partes de una investigación.

Falso negativo, resultado (*False negative result*)

Resultado negativo de una prueba diagnóstica en un sujeto que posee realmente el atributo o la enfermedad hacia el que iba orientado aquélla. Por ejemplo, catalogar de sana a una persona enferma cuando se practica una prueba de cribado para detectar la enfermedad. También se le denomina negativo falso o pseudonegativo. Se expresa generalmente en forma de tasa, y es la proporción de pacientes con la enfermedad en los que la prueba es negativa. Según la tabla, la tasa de falsos negativos sería igual a $c/a+c$.

		Enfermedad		
		Presente +	Ausente -	
Prueba diagnóstica	Positiva +	a	b	a + b
	Negativa -	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Falso positivo, resultado (*False positive result*)

Resultado positivo de una prueba diagnóstica en un sujeto que no posee realmente el atributo o la enfermedad hacia el que iba orientado aquélla. Por ejemplo, catalogar de enferma a una persona sana cuando se practica una prueba de cribado para detectar la enfermedad. También se le denomina positivo falso o pseudopositivo. Se expresa generalmente en forma de tasa, y es la proporción de pacientes sin la enfermedad en los que la prueba es positiva. Una tasa alta de falsos positivos refleja una baja especificidad de la prueba. Según la tabla dos por dos (véase Falso negativo, resultado) la tasa de falsos positivos sería $b/b+d$.

Farmacia (*Pharmacy*)

Ciencia dedicada a la preparación y la dispensación de medicamentos. En los ensayos clínicos, el departamento de farmacia es responsable de la conservación, el recuento y el suministro de las muestras utilizadas en ellos.

Fármaco (*Drug*)

En sentido amplio, toda sustancia química capaz de interaccionar con un organismo vivo. En sentido estricto, toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención, el diagnóstico de una enfermedad, o empleada para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado. Los térmi-

nos fármaco, medicamento y sustancia medicinal se emplean en ocasiones indistintamente. Véanse Medicamento y Sustancia medicinal.

Farmacocinética (*Pharmacokinetics*)

Disciplina que estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el organismo. Analiza la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco.

Farmacodinamia (*Pharmacodynamics*)

Disciplina que estudia las acciones y los efectos de los fármacos.

Farmacoeconomía (*Pharmacoeconomy*)

Disciplina dedicada a la descripción y el análisis del coste de un tratamiento farmacológico para el sistema sanitario y para la sociedad.

Farmacoepidemiología (*Pharmacoepidemiology*)

Disciplina dedicada al estudio del impacto de los fármacos en poblaciones humanas mediante el método epidemiológico. Resulta de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología.

Farmacogenética (*Pharmacogenetics*)

Disciplina que estudia las respuestas farmacológicas y su modificación por influencias hereditarias. Estas influencias pueden deberse a alteraciones de base farmacocinética o farmacodinámica.

Farmacología (*Pharmacology*)

Ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los organismos.

Farmacología Clínica (*Clinical Pharmacology*)

Disciplina que se ocupa del estudio científico de los medicamentos en el hombre (*Informe de un grupo de estudio de la OMS. Farmacología clínica: actividades, servicios y enseñanza. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, serie informes técnicos n° 446, 1970*). En España es una especialidad médica con un programa de formación propio.

Farmacopea (*Pharmacopoeia*)

Tratado de referencia que tiene por objeto asegurar la uniformidad de la naturaleza, calidad, composición y riqueza de las sustancias medicinales y excipientes. Incluye monografías con los caracteres de las sustancias medicinales, excipientes, métodos de ensayo y de análisis a utilizar para asegurar su calidad, los procedimientos de preparación, esterilización, conservación y acondicionamiento. Las monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento

(Ley del medicamento 25/1990, art. 55, 1 y 2). Existen, entre otras, una Farmacopea Española y Europea.

Farmacovigilancia (*Pharmacovigilance, Post-marketing Drug Surveillance*)

Disciplina dedicada a la identificación y a la valoración de las reacciones adversas asociadas al uso agudo o crónico de los medicamentos en la población o en algún grupo específico de ella. Entre los principales métodos utilizados por la farmacovigilancia se encuentran la notificación espontánea de reacciones adversas, los estudios de cohorte y los estudios de casos y controles. Véanse. Notificación espontánea de reacciones adversas, Estudio de casos y controles y Estudio de cohorte.

Fase 0

Véanse Ensayo clínico en fase 0 y Fase del desarrollo de un fármaco.

Fase I

Véanse Ensayo clínico en fase I, Fase del desarrollo clínico de un fármaco y Fase del ensayo clínico.

Fase II

Véanse Ensayo clínico en fase II, Fase del desarrollo clínico de un fármaco y Fase del ensayo clínico.

Fase III

Véanse Ensayo clínico en fase III, Fase del desarrollo clínico de un fármaco y Fase del ensayo clínico.

Fase IV

Véanse Ensayo clínico en fase IV, Fase del desarrollo clínico de un fármaco y Fase del ensayo clínico.

Fase/s del desarrollo clínico de un fármaco (*Clinical drug development phases*)

Los fármacos se desarrollan en etapas de forma secuencial: primero se inicia la fase I (estudios en sujetos sanos), se pasa a la fase II (búsqueda de dosis en enfermos), después a la III (eficacia y seguridad en enfermos) y finalmente a la IV (comercialización). Algunos autores definen una fase II inicial (IIa) y una posterior (IIb). También se divide la fase III en dos etapas; así se habla de fase IIIa cuando aún no se ha presentado el nuevo fármaco al registro sanitario y de fase IIIb a las investigaciones que se realizan cuando ya se ha solicitado el registro sanitario.

Es frecuente que las fases II, III y IV puedan ser simultáneas. Así, un fármaco puede estar en fase IV para una enfermedad (indicación aprobada en el registro) y en fase II para otra enfermedad distinta. Además, el desarrollo

puede ser distinto en diferentes países, encontrándose comercializado en unos y en fases previas al registro en otros. Para definir exactamente el estado de desarrollo de un fármaco en un momento concreto, debería especificarse la etapa máxima (fase) alcanzada para cualquier indicación y país.

No deben confundirse las fases/etapas de desarrollo y las fases del ensayo clínico. El desarrollo se enmarca en un proceso que tiene como finalidad el registro y comercialización de un nuevo fármaco, mientras que las fases del ensayo clínico nos informan sobre los objetivos y el diseño de un estudio. Por ejemplo un ensayo clínico cuyo objetivo es la búsqueda de dosis lo definiremos como un ensayo clínico de fase II, pero es posible que ese fármaco esté comercializado (fase IV de desarrollo clínico). Véanse Ensayo clínico en fase I, Ensayo clínico en fase II, Ensayo clínico en fase III, Ensayo clínico en fase IV, Fase del ensayo clínico y Fase del desarrollo de un fármaco.

Fase/s del desarrollo de un fármaco (*Drug development phases*)

Define las distintas etapas en la evolución de un fármaco, desde que surge la idea hasta su comercialización. Existe una fase o etapa preclínica que incluye la síntesis química y los estudios de farmacología y toxicología. Le sigue una fase o etapa clínica con distintas fases (I, II, III, IV). Además, existe la investigación galénica para encontrar la formulación farmacéutica más adecuada. Las etapas iniciales suelen ser simultáneas; así, por ejemplo, un fármaco en fase II/III está aún en estudio para determinar su toxicología a largo plazo en animales. Véase Fase del desarrollo clínico de un fármaco.

Fase/s del ensayo clínico (*Clinical trial phases*)

Los ensayos clínicos pueden clasificarse según su objetivo y diseño en diferentes fases (I, II, III, IV). Cuando se realizan en sujetos sanos para conocer su farmacocinética, farmacodinamia y/o seguridad se denominan en fase I. Cuando tienen por objetivo buscar la dosis eficaz en una enfermedad concreta son de fase II. Si lo que pretenden es conocer la eficacia de un fármaco frente a otro/s fármaco/s con eficacia ya conocida y en condiciones de uso no muy restrictivas, son en fase III. Por último, si el medicamento está comercializado y se quiere estudiar su efectividad (poblaciones poco seleccionadas, uso según prospecto), nos encontramos con un ensayo clínico en fase IV.

Como se ha comentado bajo el epígrafe de Fase/s del desarrollo clínico de un fármaco, no debe confundirse la fase del ensayo clínico y la fase del desarrollo clínico de un fármaco.

EL CPMP, en su recientemente aprobada guía *Note for guidance on general considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95, ICH Topic E 8), propone una nueva terminología para diferenciar claramente las fases de desarrollo de un fármaco y las fases del ensayo clínico. La guía propone el uso exclusivo de la palabra fase para definir el desarrollo clínico de un fármaco (fases I, II, III y IV), especifica los distintos tipos de ensayos clínicos típicos de cada fase del desarrollo y propone una denominación alternativa a la comúnmente utilizada de ensayos clínicos en fase I, II, III y IV. En concreto, los tipos de ensayos clínicos se describen según su objetivo principal, clasificándolos en los de Farmacología humana (antes denominados ensayos clínicos en fase I, típicos de la fase I del desarrollo clínico de un fármaco), Terapéuticos exploratorios (antes denominados ensayos clínicos en fase II, típicos de la fase II del desarrollo clínico de un fármaco), Terapéuticos confirmatorios (antes denominados ensayos clínicos en fase III, típicos de la fase III del desarrollo clínico de un fármaco) y de Uso terapéutico (antes denominados ensayos clínicos en fase IV, típicos de la fase IV del desarrollo clínico de un fármaco). Véanse Ensayo clínico en fase I, Ensayo clínico en fase II, Ensayo clínico en fase III, Ensayo clínico en fase IV, Fases del desarrollo clínico de un fármaco y Fases del desarrollo de un fármaco.

Fase de lavado

Véase Período de lavado.

FDA

Acrónimo de *Food and Drug Administration*. Agencia gubernamental de control de alimentos y medicamentos de los EE.UU.

Fenómeno iceberg (*Iceberg phenomenon*)

Expresión empleada para denominar las enfermedades que permanecen sin registrar, detectar o declarar pese a los esfuerzos diagnósticos o de vigilancia (porción sumergida del iceberg). Comprende las enfermedades que no reciben atención médica, las que sí la reciben pero no se diagnostican con precisión, y las que sí se diagnostican pero no se declaran. La porción visible o punta del iceberg corresponde a las enfermedades detectadas o diagnosticadas. También denominado fenómeno de témpano de hielo.

Fiabilidad

Véase Precisión.

Forma farmacéutica (*Pharmaceutical form*)

Disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir un medicamento (Ley del Medicamento 25/90 art. 8.5). También se le conoce por forma galénica.

Forma galénica

Véase Forma farmacéutica.

Fórmula magistral

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 (Ley del Medicamento 25/90 art. 8.10).

Formulación

Véase Forma farmacéutica.

Fracción atribuible

Véase Riesgo absoluto poblacional.

Fracción etiológica

Véase Riesgo absoluto.

Fraude (*Fraud*)

Engaño o falsedad en alguna de las etapas o partes de una investigación.

Garantía de calidad (GC) (*Quality assurance, QA*)

Conjunto de métodos para recoger, procesar y analizar datos, encaminados a mantener o mejorar la validez y reproducibilidad de los mismos, así como de los procedimientos utilizados para generarlos.

Según la Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica, son *todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que se establecen a fin de asegurar que el ensayo sea realizado y los datos sean generados, documentados (registrados) y comunicados de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos reguladores pertinentes.*

GCP

Acrónimo de *Good Clinical Practice*. Véase Normas de buena práctica clínica.

Generabilidad

Véase Validez externa.

Generalización de resultados

Véase Validez externa.

GLP

Acrónimo de *Good Laboratory Practice*. Véase Normas de buena práctica de laboratorio.

GMP

Acrónimo de *Good Manufacturing Practice*. Véase Normas de buena práctica de fabricación.

Gradiente biológico (*Biological gradient*)

Existencia de una relación dosis-respuesta en el estudio de la causalidad. También se considera como tal la existencia de una relación entre la duración de la exposición y la respuesta. Véase Inferencia causal y Relación dosis-respuesta.

Grados de libertad (gl) (*Degrees of freedom, df*)

Número de comparaciones independientes que pueden efectuarse entre los elementos de una muestra. Para algunos autores, este extraño término, que no tiene un origen político sino matemático, se refiere al número de frecuencias esperadas que pueden ser especificadas libremente en una prueba estadística. En el caso concreto de la prueba de *t* de Student, es igual a *n*-1, y en la de χ^2 se calcula multiplicando el número de filas menos 1 por el número de columnas menos 1.

Grupo comparativo

Véase Grupo control y Grupo experimental.

Grupo control (*Control group, Comparison group, Comparative group*)

Conjunto de individuos de un ensayo clínico que se han asignado al tratamiento de control (referencia), en contraposición a los que han sido asignados al tratamiento experimental (test). El tratamiento control puede ser placebo, un fármaco del que se conoce su actividad o eficacia y se considera un estándar para el tratamiento de esa enfermedad, o ninguna intervención. En los estudios de cohorte se refiere al grupo de los individuos no expuestos al factor de estudio, y en los estudios de casos y controles se refiere a los individuos sin la enfermedad. En estos últimos estudios también se denomina grupo comparativo o de comparación, grupo de referencia o grupo testigo. Véase Grupo experimental.

Grupo experimental (*Experimental group, Test group*)

Conjunto de individuos de un ensayo clínico que se han asignado al tratamiento que se desea evaluar (test), en contraposición a los que han sido asignados al grupo control (referencia). Véase Grupo control.

Helsinki, declaración de (*Helsinki, declaration of*)

Documento de la Asociación Médica Mundial que recoge las recomendaciones que deben

guiar a los médicos en la investigación biomédica sobre seres humanos. Consta de introducción, principios básicos, un capítulo dedicado a la investigación médica asociada a la asistencia profesional (investigación clínica) y una parte final dedicada a la investigación biomédica no terapéutica con seres humanos (investigación biomédica no clínica). Fue adoptada en la 18ª Asamblea Médica Mundial celebrada en 1964 en Helsinki. Se ha modificado en asambleas realizadas en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong-Kong (1989) y Sudáfrica (1996). Este documento sentó las bases del comportamiento ético en investigación clínica terapéutica y no terapéutica. En la mayoría de protocolos de investigación y en la producción científica derivada, se obliga a los autores a declarar que los experimentos se han realizado respetando los principios de esta declaración (véase la declaración de Helsinki en el apartado apéndices de la presente monografía, pág 85).

Heterogeneidad (*Heterogeneity*)

Desigualdad entre los parámetros de dos muestras.

Heteroscedasticidad (*Heteroscedasticity*)

Desigualdad entre varianzas de diferentes muestras.

Hipótesis (*Hypothesis*)

Suposición, fundada en observaciones o reflexiones, que puede conducir a predicciones comprobables o refutables.

Hipótesis alternativa (*Alternative hypothesis*)

Hipótesis que considera la posibilidad de la existencia de diferencias entre dos o más grupos respecto a determinadas características. En los ensayos clínicos habituales considera la existencia de diferencias significativas en la eficacia o la seguridad entre el tratamiento de referencia y el experimental. En los ensayos clínicos de equivalencia la hipótesis alternativa se formula al revés, considerando que no hay diferencias entre las intervenciones. La hipótesis alternativa considera que los resultados observados en el estudio son diferentes de los que podrían haberse producido a consecuencia exclusivamente del azar.

Hipótesis nula (*Null hypothesis*)

Hipótesis que considera la inexistencia de diferencias entre dos o más grupos respecto a determinadas características. En los ensayos clínicos habituales considera que no existen diferencias significativas en la eficacia o la seguridad entre el tratamiento de referencia y el experimental. En los ensayos clínicos de

equivalencia, la hipótesis nula se formula al revés, considerando que existen diferencias entre las intervenciones, y considera que los resultados observados en un estudio no son diferentes de los que podrían haberse producido a consecuencia exclusivamente del azar.

Historia clínica (*Medical record*)

Relación de los datos con significación médica referentes a un enfermo, al tratamiento a que se le somete y a la evolución de la enfermedad (Diccionario de la Lengua Española). Las historias clínicas de los pacientes incluidos en un ensayo clínico deben conservarse el máximo de tiempo posible que permita el hospital, la institución o la consulta privada donde se haya realizado el ensayo (RD 561/1993 art. 21.3). Pueden ser revisadas para comprobar la fiabilidad, siempre guardando la obligatoria confidencialidad, por el monitor, el promotor, el Comité Ético de Investigación Clínica, e inspeccionadas por las autoridades sanitarias.

Histórico

Véase Control histórico.

Homogeneidad (*Homogeneity*)

Igualdad o similitud entre parámetros de diferentes muestras.

Homoscedasticidad (*Homoscedasticity*)

Igualdad entre varianzas de diferentes muestras.

I+D

Acrónimo de Investigación y desarrollo.

Iceberg

Véase Fenómeno iceberg.

ICH

Acrónimo de *International Conference on Harmonization*. Conferencia que tiene como objetivo armonizar las exigencias de las autoridades sanitarias de la Unión Europea, los Estados Unidos de Norteamérica y Japón para el registro de nuevos medicamentos. Se refieren a aspectos farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos.

Idiosincrasia (*Idiosyncrasy*)

Sensibilidad individual peculiar a los efectos de un fármaco. Generalmente se debe a una alteración de base genética, por ejemplo, una deficiencia enzimática. Es una de las reacciones adversas de tipo B de los fármacos.

IME

Acrónimo de Índice de mortalidad estandarizada. Véase Ajuste indirecto.

Incidencia (*Incidence*)

Medida de frecuencia. Se refiere al número de casos nuevos de una enfermedad en una

población definida durante un período de tiempo determinado. Se expresa generalmente en forma de tasa, resultado de dividir el número de casos por la población en riesgo. En ocasiones se emplea la expresión tasa de incidencia para referirse al mismo concepto. Dado que el término incidencia lleva implícita la definición de tasa, resulta inadecuado el empleo de la expresión 'tasa de incidencia'. Véanse Densidad de incidencia, Incidencia acumulada y Prevalencia.

Incidencia acumulada (*Cumulative incidence*)

Medida de frecuencia que se calcula dividiendo el número de nuevos casos de enfermedad por la población definida y multiplicando por cien.

IND

Acrónimo de *Investigational New Drug*. Es un término utilizado por la FDA y es equivalente al Producto en fase de investigación clínica (PEI).

INDA

Acrónimo de *Investigational New Drug Application*. Es un término utilizado por la FDA y se refiere a la solicitud para que pueda conseguirse la denominación de IND. En España es equivalente a la solicitud de PEI.

Independencia (*Independence*)

Cualidad por la que la aparición de un hecho no puede predicarse de modo alguno a partir de la presentación de otro. Dos variables son independientes si la distribución de los valores de una no varía para cada uno de los valores de la otra. Es lo opuesto a asociación o dependencia.

Indicador (*Indicator*)

Variable susceptible de ser medida directamente. En medicina se utiliza como variable que refleja el estado de salud.

Índice de kappa (*Kappa index*)

Medida del grado de concordancia no aleatoria entre observadores o entre mediciones de una misma variable. Si las mediciones sólo concuerdan con la frecuencia del azar, el valor es cero; si las mediciones concuerdan con más frecuencia de lo que se esperaría por azar, el valor de kappa es superior a cero. Si la concordancia es completa, kappa es igual a 1. Véase Concordancia.

Índice de mortalidad estandarizada

Véase Ajuste indirecto.

Inferencia causal (*Causation, Causality*)

Asociación que cumple con los siguientes criterios de Hill: magnitud de la asociación, consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, plausibilidad, coheren-

cia, evidencia experimental y analogía (véase cada uno de estos términos). Puede ser que ninguno de estos nueve criterios aporte evidencia indiscutible a favor o en contra de la hipótesis de causa-efecto, como tampoco es condición *sine qua non* que se cumplan todos ellos.

Inferencia estadística (*Statistical inference*)

Generalización de los resultados obtenidos en una o más muestras a la población asumiendo un cierto grado de incertidumbre.

Informe de experto (*Expert report*)

Informe requerido por las autoridades sanitarias encargadas de la regulación de los medicamentos, que especifica de forma resumida las evidencias disponibles de algunos de los aspectos de un medicamento. Puede ser fármaco-toxicológico, químico-farmacéutico o clínico. El autor del informe debe ser un experto en ese campo particular. Puede ser redactado por un empleado de la compañía farmacéutica o por una persona externa.

Informe final (*Final report*)

Descripción completa de un ensayo clínico una vez terminado. Debe incluir una descripción del material y métodos, los resultados obtenidos, el análisis estadístico y la evaluación de los resultados. En los ensayos clínicos autorizados en España, es obligatorio enviar una copia del informe final a las autoridades sanitarias y al CEIC que aprobó el ensayo. Existe una propuesta guía de la CPMP e ICH sobre su estructura y contenido (*Note for guidance on structure and content of clinical study reports*). En su acepción general, documento que describe de forma pormenorizada una investigación y sus resultados

INN

Acrónimo de *International Nonproprietary Name*. Véase Denominación común internacional.

Inspección (*Inspection, Audit*)

Auditoría realizada de forma oficial por las autoridades sanitarias competentes. Véase Auditoría.

Interacción (*Interaction*)

Actuación interdependiente de dos o más variables para producir o impedir un efecto. Por ejemplo, según los resultados de un estudio epidemiológico, el riesgo relativo de que se produzca un accidente vascular cerebral en mujeres que toman anticonceptivos orales es de 2,1, y en mujeres con hipertensión grave es de 5,9. Cuando coinciden ambos factores de riesgo -anticonceptivos orales

e hipertensión-, el riesgo relativo es de 12,6, superior a la simple suma de ambos riesgos. Por tanto, existiría una interacción positiva o sinergismo entre ambos factores.

Interacción farmacológica (*Pharmacological interaction, Drug interaction*)

Cambios producidos en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de un fármaco provocados por la administración de otro.

Intermedio

Véase Análisis intermedio.

Intervalo de confianza (IC) (*Confidence interval, CI*)

Margen de valores dentro de los cuales cabe esperar el valor real de la población con una determinada probabilidad. La probabilidad especificada se denomina nivel de confianza, y los puntos extremos del intervalo de confianza, límites de confianza (superior e inferior). Se utilizan en general intervalos de confianza con una probabilidad del 95%, aunque a veces se utilizan del 90% o del 99%.

Intervención (*Intervention*)

Cualquier acción (preventiva, diagnóstica, terapéutica) aplicada con el fin de modificar el curso de un proceso, por ejemplo, una enfermedad, una situación fisiológica o un hábito.

Investigación (*Research*)

Realización de actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el propósito de aumentar los conocimientos sobre una determinada materia.

Investigación básica (*Basic research*)

Investigación que se realiza en animales o en preparaciones humanas *in vitro*. También se conoce con este nombre a la que tiene por objeto conocer los mecanismos de acción o los efectos de los fármacos en grupos de voluntarios o pacientes, sin finalidad terapéutica. En sentido amplio, investigación fundamental para el progreso del conocimiento científico, cuya aplicación práctica inmediata no es un objetivo concreto.

Investigación clínica (*Clinical research*)

Investigación que se realiza en humanos, ya sean voluntarios sanos o pacientes.

Investigación en servicios sanitarios (*Health services research*)

Investigación que evalúa los servicios sanitarios integrando análisis epidemiológicos, sociológicos y económicos. Los tres componentes clásicos que incluye la investigación de los servicios sanitarios son: la evaluación de la estructura (recursos), la evaluación del proceso (dónde, cómo y por quién es provi-

ta la atención sanitaria), y evaluación del resultado (beneficios mesurables de salud).

Investigación epidemiológica (*Epidemiological research*)

Investigación que permite la cuantificación de la magnitud de la relación entre la exposición y la enfermedad en seres humanos, y que ofrece la posibilidad de alterar el riesgo a través de la intervención.

Investigación preclínica (*Preclinical research*)

Investigación que se realiza en animales, normalmente previa al inicio del estudio en humanos, aunque también puede ser simultánea (en especial la toxicológica). Proporciona datos sobre la farmacodinamia, la farmacocinética y la toxicidad de los fármacos en animales, para poder extrapolarla a los humanos.

Investigación y desarrollo (I + D) (*Research and development, R & D*)

En la industria, dos procesos íntimamente relacionados por los que los nuevos productos o nuevas formas de viejos productos son optimizados mediante la innovación tecnológica para su potencial comercialización.

Investigador (*Investigator, Researcher*)

Persona que se dedica a la investigación o que participa en el diseño y/o la ejecución de una investigación. Puede ser el investigador principal o un colaborador. Véase Investigador principal e Investigador colaborador.

Investigador colaborador (*Subinvestigator*)

Persona que participa en el desarrollo de la investigación sin ser el responsable directo. Sin embargo, su participación debe establecerse en el protocolo y debe comprometerse a seguir los postulados éticos y mantener la confidencialidad antes de iniciar el estudio. En algunos documentos se le denomina subinvestigador. Véanse Investigador e Investigador principal.

Investigador principal (*Principal investigator*)

Persona que lidera o que es el responsable de una investigación. Referido al ensayo clínico (RD 561/1993 art. 16), *el investigador principal es quien dirige su realización práctica y firma junto al promotor la solicitud de ensayo clínico, corresponsabilizándose con él. El investigador principal será 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. Son obligaciones del investigador principal:*

- 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 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.

Véase Investigador e Investigador colaborador.

IRB

Acronimo de *Institutional Review Board*. Véase Consejo Institucional de Revisión.

Ji al cuadrado (*Chi-square*)

Habitualmente se simboliza por χ^2 . Véanse Prueba de χ^2 y Distribución de χ^2 .

Kaplan-Meier, método

Véase Método de Kaplan-Meier.

Kappa

Véase Índice de kappa.

Lasagna, ley de (*Lasagna's law*)

Se refiere al hecho de que sólo uno de cada diez de los pacientes que un investigador cree que son candidatos a participar en un ensayo clínico acaba siendo incluido. Postula que la incidencia de la enfermedad en estudio se reduciría hasta el 10% del valor habitual en el momento del reclutamiento, regresando al valor anterior al finalizar el período de reclutamiento. Se debe al optimismo de algunos clínicos cuando se les plantea la posibilidad de reclutar a sus pacientes en un ensayo clínico. Louis Lasagna puede considerarse como uno de los padres de la Farmacología Clínica.

Lavado

Véase Período de lavado.

Límite de confianza (*Confidence limit*)

Cada uno de los dos valores que constituyen los límites superior e inferior de un intervalo de confianza. Véase Intervalo de confianza.

Log-rank

Véase Prueba de log-rank.

Magnitud de la asociación (*Strength of the association*)

Grado de asociación observada entre una exposición y el riesgo de una enfermedad.

Cuanto mayor sea la asociación, es decir, cuanto mayor sea el grado de aumento o disminución del riesgo observado, menos probable será que la relación se deba al efecto de un factor de confusión o de un factor insospechado. Por ejemplo, los sujetos que fuman más de 20 cigarrillos al día tienen un riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón 20 veces superior al de los no fumadores, y esta asociación permanece incluso después de ajustarla por otros factores de confusión como la edad, el sexo o el consumo de alcohol. Véase Inferencia causal.

MANOVA

Acronimo de *Multivariate analysis of variance*. Véase Análisis de la varianza multivariado.

Manual de procedimientos (*Manual of procedures*)

Documento que describe los procedimientos utilizados en un centro o un grupo de centros en una investigación específica. Tiene como objeto armonizar un procedimiento para que sus resultados puedan agruparse con finalidad estadística.

Manual del investigador (*Investigator's brochure*)

Documento que resume toda la información relevante conocida hasta la fecha sobre un fármaco en el momento de iniciar un ensayo clínico. Comprende datos químicos, biofarmacéuticos, farmacológicos y toxicológicos en animales, así como los resultados de ensayos clínicos previos. Según el RD 561/1993, el manual del investigador debe ser una versión actualizada de la información preclínica y clínica relevante para el ensayo sobre los productos en estudio.

Marcador de riesgo (*Risk marker*)

Característica que, según la evidencia epidemiológica, se asocia con un aumento de la probabilidad de padecer una enfermedad, aunque no se trata necesariamente de una asociación causal. Por ejemplo, la asociación observada entre la calvicie y la enfermedad coronaria. También denominado señal de riesgo. Véase Factor de riesgo.

Media aritmética (*Mean, average*)

Parámetro de tendencia central de un conjunto de valores de una variable, que resulta de la suma de estos valores dividida por el número de observaciones. También se le conoce como promedio.

Media geométrica (*Geometric mean*)

Parámetro de tendencia central de un conjunto de valores de una variable, que resulta

de la raíz enésima del producto de las observaciones de la variable siendo n el tamaño de la muestra.

Mediana (*Median*)

Parámetro de tendencia central que es igual al valor de la variable que divide una distribución de frecuencias o de probabilidades en dos partes iguales. En distribuciones de n par, la mediana sería la media aritmética de los dos valores centrales.

Medicamento (*Drug, medicine*)

Según la Ley del Medicamento, 25/1990 art. 8.1, es *toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presenta dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administradas a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos*. En ocasiones se considera sinónimo de fármaco. Véanse Fármaco y Sustancia medicinal.

Medicamento genérico (*Generic drug*)

Especialidad farmacéutica que se vende sin marca, constando sólo la denominación común internacional (DCI) del principio activo que contiene. En España debe constar la denominación oficial española (DOE) que es equivalente a la DCI en castellano. Puede comercializarse cuando ha caducado la patente del producto original. Contiene los mismos principios activos que la especialidad con marca original patentada y compite con la misma en base a su precio más económico.

Según la OMS, es un producto farmacéutico de origen múltiple e intercambiable al haber demostrado bioequivalencia (*interchangeable multi-source pharmaceutical products*).

Medicamento huérfano (*Orphan drug*)

Fármaco terapéuticamente útil de difícil desarrollo o comercialización por emplearse en el tratamiento de enfermedades muy poco frecuentes, y que por este motivo puede carecer de atractivo para las compañías farmacéuticas. Algunas producen fármacos huérfanos mediante convenios con las autoridades sanitarias, subvencionando éstas de forma directa o indirecta esta actividad. Por ejemplo, la L-carnitina para el déficit de carnitina.

Medicina basada en la evidencia (*Evidence-based medicine, EBM*)

Utilización consciente y juiciosa de la mejor evidencia proveniente de la investigación clínica en el manejo individual de los pacientes. Los pasos recomendados a seguir son: elaboración de preguntas que puedan ser contestadas, localización de forma eficiente de la mejor evidencia con que responderlas, evaluación crítica de la validez y utilidad práctica de la evidencia disponible, aplicación de los resultados de dicha evaluación en la práctica clínica y evaluación de la actuación.

Megaensayo (*Megatrial*)

Ensayo clínico aleatorizado, de muestra muy grande, necesario para demostrar una magnitud de efecto pequeño. Aunque no existe una definición precisa de cuál es el número de pacientes que debe incluir un megaensayo, se consideran así los ensayos clínicos con más de 10.000 pacientes. Ejemplos de megaensayo son los estudios GISSI, GUSTO o ISIS.

Metaanálisis (*Meta-analysis*)

Análisis estadístico de una combinación de los resultados de varios ensayos clínicos mediante una metodología estandarizada. Permite en ocasiones establecer la eficacia de un tratamiento cuando los ensayos clínicos individuales tienen pocos pacientes, o los resultados son contradictorios. Pueden usarse directamente los resultados de los estudios publicados o bien partir de los datos individuales. Esta técnica también puede aplicarse con los estudios observacionales. Algunos autores proponen la denominación de metaanálisis.

Metaanálisis acumulativo (*Cumulative meta-analysis*)

Se refiere a la práctica de metaanálisis cada vez que los resultados de un nuevo ensayo se publican para así obtener cronológicamente un efecto acumulativo. Por ejemplo, mediante este tipo de metaanálisis se observó retrospectivamente que la estreptocinasa intravenosa era ya eficaz en el tratamiento del infarto agudo de miocardio muchos años antes de su aprobación por la FDA.

Método actuarial (*Actuarial method*)

Método utilizado para calcular la incidencia cuando la duración del tiempo de seguimiento de los sujetos de un estudio varía sustancialmente. También se conoce como tablas de vida o tablas de mortalidad.

Método bayesiano (*Bayesian method*)

Método que emplea el teorema de Bayes. Véanse Análisis de Bayes y Teorema de Bayes.

Método de Kaplan-Meier (*Kaplan-Meier method*)

Método no paramétrico empleado para estimar tasas de eventos en el seguimiento mediante la utilización de probabilidades condicionadas. Es especialmente útil en los estudios en que los individuos son incluidos en un período de tiempo y seguidos hasta una fecha determinada. También se denomina método del producto límite.

Minimización (*Minimisation*)

Método utilizado en el ensayo clínico para controlar las posibles desigualdades respecto a los factores pronósticos de los pacientes asignados a un grupo u otro. Por ejemplo, si la edad es un factor pronóstico, y un grupo del estudio tiene más sujetos ancianos que el otro, la estrategia de la asignación deberá ser de tal forma que los próximos sujetos ancianos tengan mayor probabilidad de ser asignados aleatoriamente al grupo con menos sujetos de edad avanzada.

Moda (*Mode*)

Parámetro de tendencia central que es igual al valor más frecuente de la distribución de una variable.

Monitor (*Monitor*)

Profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización de un ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona (RD 561/1993 art. 15). El monitor es el encargado de seleccionar a los investigadores y de visitarlos periódicamente para asegurarse de que el estudio se realiza según lo especificado en el protocolo. Estas visitas finalizan con la redacción de un informe de monitorización. Véase Asistente de investigación clínica.

Monitorización (*Monitoring, surveillance*)

Supervisión y seguimiento de un ensayo clínico por parte del monitor. Se realiza mediante visitas al centro en el que se realiza el ensayo clínico; en ellas se realiza un intercambio de opiniones con el investigador sobre los diferentes aspectos del ensayo y, en ocasiones, se verifica o completa la información de los cuadernos de recogida de datos.

Montecarlo, simulación de

Véase Simulación de Montecarlo.

Muestra (*Sample*)

Parte de una población que se utiliza para obtener información sobre características de la misma. Véase Muestra representativa.

Muestra aleatoria (*Random sample*)

Muestra probabilística en la que todos los elementos de la población tienen por azar la misma probabilidad de ser seleccionados.

Muestra estratificada (*Stratified sample*)

Muestra seleccionada aleatoriamente a partir de diferentes subgrupos de la población (por ejemplo, edad, sexo, clase socioeconómica), de tal manera que la proporción de cada uno de los subgrupos de la muestra es la misma que la proporción en la población general.

Muestra para investigación clínica (*Study medication*)

Muestras de medicamentos o de productos en fase de investigación clínica para su utilización en ensayos clínicos. Serán proporcionadas gratuitamente por el promotor, aunque puede haber otras vías de suministro. Las muestras sobrantes se devolverán al promotor una vez finalizado el periodo de tratamiento del ensayo clínico. Estarán garantizadas por el Director Técnico responsable en cuanto a calidad de fabricación. Cuando se le solicite, deberá remitir a las autoridades competentes muestras de los productos que serán utilizados en el ensayo clínico. La distribución al investigador se realizará a través del servicio de farmacia del hospital donde se realice la investigación. Si el ensayo se realiza en medio extrahospitalario, las obligaciones podrán ser asumidas por los servicios farmacéuticos de las estructuras de atención primaria, y extraordinariamente por el investigador principal. Irán envasadas y acondicionadas convenientemente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier momento, su perfecta identificación (RD 561/1993 art. 18).

Muestra representativa (*Representative sample*)

Muestra que permite estimar los parámetros de la población con márgenes de error aceptables, de acuerdo con el objetivo de la investigación.

Multicéntrico (*Multicenter*)

En un sentido amplio, cualquier estudio que se realice en dos o más centros con un protocolo común. Véanse Comité de Expertos, Ensayo clínico multicéntrico y Estudio multicéntrico.

n

En estadística, símbolo utilizado para definir el número de pacientes incluidos en un estudio.

NCE

Acrónimo de *New Chemical Entity*. Véase Nueva entidad química.

NDA

Acrónimo de *New Drug Application*. Véase Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica.

NNH

Acrónimo de *Number needed to be treated to harm*. Véase Número necesario de pacientes a tratar para producir un efecto perjudicial.

NNT

Acrónimo de *Number needed to treat/to be treated*. Véase Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso y Reducción absoluta de riesgo.

No-maleficencia (Non-maleficence)

El Diccionario de la Lengua Española define maleficencia como *Hábito o costumbre de hacer el mal*. Constituye un precepto bioético clásico que obliga a no hacer nada malo a alguien, aunque lo pidiera. Debe considerarse como maleficiente un ensayo clínico que carezca de validez científica, porque la hipótesis no es plausible o porque el diseño es metodológicamente incorrecto. Véase Principios bioéticos.

Nocebo (Nocebo)

Término empleado para denominar a las reacciones adversas que se asocian a la administración del placebo.

Normalización (Standardization)

Procedimiento que permite igualar variables, parámetros o medidas a valores similares. Véase Ajuste.

Normas de buena práctica clínica (BPC) (Good Clinical Practice, GCP)

Aquellas 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. (Real Decreto 561/1993 art. 17). Su correcta aplicación precisa de la existencia de los Procedimientos Normalizados de Trabajo. En la actualidad existe una guía de buena práctica clínica elaborada por la CPMP/ICH. También se las conoce por el acrónimo BPC.

Normas de buena práctica de fabricación (BPF) (Good Manufacturing Practices, GMP)

Conjunto de reglas destinadas a asegurar la adecuada formulación y producción de los medicamentos. Con frecuencia, se utilizan los acrónimos BPF o BPM para referirse a ellas.

Normas de buena práctica de laboratorio (BPL) (Good Laboratory Practice, GLP)

Conjunto de reglas destinadas a asegurar la calidad, la veracidad y la reproducibilidad de los datos de los estudios de farmacología y toxicología en animales. También se emplean en análisis químico y en bioquímica clínica. Son conocidas también por el acrónimo BPL. En España, se describen en parte en el RD 822/1993 y en el RD 2043/1994.

Normas de buena práctica de manufactura

Véase Normas de buena práctica de fabricación.

Notificación espontánea de reacciones adversas (Spontaneous reporting of adverse reactions)

Método de registro de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos basado en la comunicación voluntaria por médicos, farmacéuticos o empresas farmacéuticas. En muchas ocasiones, se emplean formularios normalizados conocidos con el nombre de tarjeta amarilla (*Yellow card*). En España existe un programa específico de este tipo que incluye a casi todas las autonomías. Véase Farmacovigilancia.

Nueva entidad química (New Chemical Entity, NCE)

Expresión empleada en los EE.UU. para denominar a los principios activos recientemente sintetizados en la confianza de que tendrán actividad terapéutica. Se utiliza especialmente para describir la documentación correspondiente que se presenta por primera vez a las autoridades sanitarias.

Número aleatorio (Random number)

Número generado o extraído a través de un proceso aleatorio. Véase Aleatorio.

Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso (NNT) (Number needed to treat/to be treated, NNT)

Medida epidemiológica de eficacia clínica que expresa el esfuerzo que hay que realizar para prevenir un caso de enfermedad o de muerte. Se calcula mediante el inverso de la reducción absoluta del riesgo (1/RAR). Por ejemplo, se precisa tratar 6 pacientes durante cinco años con ácido acetilsalicílico para evitar un caso de muerte o de accidente cerebrovascular en pacientes que han padecido un accidente isquémico transitorio (véase la tabla de la página siguiente).

Número necesario de pacientes a tratar para producir un efecto perjudicial (Number needed to treat/to be treated to harm, NNH)

Medida epidemiológica que expresa el número de pacientes del grupo experimental a

TABLA
EJEMPLOS DE UTILIDAD DE LOS NNT EN TRES ESTUDIOS DIFERENTES

Estudio y tratamiento	Variable principal	Años de seguimiento	I_C	I_T	RRR (%)	RAR	NNT	NNT 5+
Derivación aorto-coronaria	Muertes	5	0,32	0,14	56%	0,18	6	6
Ácido acetilsalicílico en AIT	Muerte o AVC	2,2	0,23	0,16	31%	0,07	14	6
Antihipertensivos frente a placebo en PAD 90-109 mmHg	Muerte, AVC o IAM	5,5	0,05	0,043	14%	0,007	143	157

I_C = Incidencia de la enfermedad en el grupo control (no tratamiento o placebo). I_T = Incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto al tratamiento. RRR = Reducción relativa del riesgo ($1 - I_T / I_C$). RAR = Reducción absoluta del riesgo ($I_C - I_T$). NNT = Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso, según la duración del estudio ($1 / RAR$). NNT 5+ = Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso, ajustado a un periodo de 5 años. AIT = Accidente isquémico transitorio. AVC = Accidente vascular cerebral. IAM = Infarto agudo de miocardio. PAD = Presión arterial diastólica.

los que se producirá un daño o efecto perjudicial en una persona adicional cuando se compara con los pacientes que reciben el tratamiento control. Se calcula mediante el inverso del aumento absoluto del riesgo ($1/AAR$). Véase Aumento absoluto del riesgo.

Nuremberg, código de (*Nuremberg code*)

Declaración de la comunidad científica internacional realizada en 1947, en la que se estipularon por primera vez los postulados básicos de la ética de la investigación clínica. Su espíritu se materializó en la Declaración de Helsinki (1964), revisada posteriormente en las de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989) y Sudáfrica (1997). Véase Helsinki, declaración de.

Objetivo (*Object, Objective*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, *Perteneciente o relativo al objeto en sí y no a nuestro modo de pensar*. En investigación clínica, definición de los fines que el estudio pretende alcanzar y, por tanto, la razón que justifica su realización. Véase Objeto.

Objetivo principal (*Primary objective*)

Objetivo más relevante del estudio; es único y condiciona la elección de la variable principal, indispensable para la realización del estudio, y el cálculo del tamaño de la muestra.

Objetivo secundario (*Secondary objective*)

Objetivo menos relevante que el principal; no es necesariamente único y generalmente considera cualquier otra variable de interés relevante, pero no indispensable, para la realización del estudio.

Objeto (*Objective*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, *Todo lo que puede ser materia de conocimiento o sensibilidad de parte del sujeto, incluso este mismo y también Fin o intento a que se dirige o encamina una acción u operación*. Generalmente se emplea el término *objetivo*, aunque el Diccionario de la Lengua Española prefiere objeto como primera acepción. A lo largo de este glosario, se mantiene el vocablo *objetivo* porque, en opinión de los autores, su uso se encuentra sancionado por la práctica.

Observancia (*Compliance*)

Para algunos autores este término debería emplearse en preferencia a cumplimiento para traducir *compliance* en su acepción relacionada con medicamentos. Véase Cumplimiento.

Odds ratio

Véase Razón de posibilidades.

OR

Acrónimo de *Odds Ratio*. Véase Razón de posibilidades.

Orden de rangos (*Rank order*)

Escala que ordena los elementos de un grupo de mayor a menor según la magnitud de las observaciones asignando números a los elementos y despreciando las distancias originales entre éstos. Véase Rango.

Organización de investigación por contrato (*Contract Research Organization, CRO*)

Persona u organización (académica, comercial u otra) que es contratada por el promotor

de un estudio para asumir alguna de las tareas, funciones u obligaciones en un ensayo clínico. El contrato puede incluir, por ejemplo, la realización de la monitorización del ensayo clínico o el análisis estadístico.

***p*, valor de probabilidad (*p*, *Probability value*)**

Probabilidad de que el valor estadístico del test sea igual o más extremo que el observado si la hipótesis nula fuera cierta. Arbitrariamente se han establecido los niveles de confianza en 0,05 o 0,01, de tal manera que valores de *p* inferiores a esos niveles (según lo que establezca el investigador) se consideran estadísticamente significativos, o lo que es lo mismo, es poco probable que las diferencias observadas sean debidas al azar.

Paciente ambulatorio (*Outpatient*)

Paciente que no se encuentra ingresado en centros hospitalarios y que es visitado en las consultas externas del centro sanitario o en el ámbito de la asistencia primaria.

Paciente elegible (*Eligible patient*)

Paciente que cumple los criterios de inclusión establecidos e incumple los de exclusión. Es sinónimo de paciente *eligible* aunque el Diccionario de la Lengua Española considera este término como anticuado.

Paradoja de Simpson (*Simpson's paradox*)

Situación en la que la presencia de un factor de confusión altera notablemente la dirección de una asociación entre una exposición y un resultado, llegando incluso a revertirla. Para algunos, la paradoja no es tal, ya que constituye la consecuencia inevitable de no considerar la presencia de un factor de confusión. Por ejemplo, en un estudio sobre mortalidad y diabetes se observó que fallecía sólo el 29% de los pacientes con diabetes insulino-dependiente comparado con el 40% de los que presentaban diabetes no insulino-dependiente. Este análisis no consideraba que la última se desarrolla normalmente después de los 40 años de edad. Cuando los pacientes fueron separados en función de la edad en dos grupos (≤ 40 y >40), se observó que fallecía en ambos grupos una proporción menor de pacientes con diabetes no insulino-dependiente que de los que presentaban diabetes insulino-dependiente.

Parámetro (*Parameter*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, *Variable que, en una familia de elementos, sirve para identificar cada uno de ellos mediante su valor numérico*. En estadística y epidemiología, característica medible de una muestra o de una población. El término pará-

metro se utiliza de forma inadecuada, ya sea como sinónimo de variable o también para referirse a cualquier característica, factor o cosa medible. Ejemplo de parámetros de tendencia central son la media, la moda y la mediana, mientras que ejemplos de parámetros de dispersión son la desviación estándar y el error estándar de la media.

Patrón de comparación (*Criterion standard*)

Medida reconocida que se emplea para establecer las diferencias y semejanzas del procedimiento estudiado.

Patrón de oro (*Gold standard*)

Patrón de comparación reconocido que permite determinar la bondad de un procedimiento. Por ejemplo, en los ensayos clínicos con analgésicos menores, el patrón de oro es el ácido acetilsalicílico, mientras que con analgésicos mayores, es la morfina. En pruebas diagnósticas, es la base de comparación establecida y aceptada para determinar la sensibilidad y especificidad de un diagnóstico. Por ejemplo, la flebografía de extremidades inferiores es la prueba considerada como patrón de oro en el diagnóstico de la trombo-sis venosa profunda. También denominada criterio estándar o criterio de referencia.

PEI

Acónimo de Producto en fase de investigación clínica.

Percentil (*Percentile*)

Valor que divide la distribución normal en cien partes iguales. También valor por debajo o encima del cual se encuentran un conjunto de observaciones. Tiene la ventaja, frente a otras medidas de dispersión, de evitar la influencia de los valores extremos en la interpretación de los resultados. Se emplea especialmente para definir los límites de dispersión de las medianas. El percentil cincuenta se corresponde con la mediana.

Pérdidas postaleatorización (*Post-randomization losses*)

Pacientes que dejan el estudio tras ser asignados a uno de los grupos de éste. Incluye los abandonos y las retiradas.

Pérdidas postrandomización

Anglicismo debido al empleo incorrecto del término randomización. Véase Pérdidas postaleatorización.

Pérdidas prealeatorización (*Pre-randomization losses*)

Pacientes elegibles para participar en el estudio pero que finalmente no son incluidos por diferentes motivos (por ejemplo, falta de consentimiento).

Pérdidas prerandomización

Anglicismo debido al empleo incorrecto del término randomización. Véase Pérdidas prealeatorización.

Período de blanqueo

Véase Período de lavado.

Período de lavado (*Wash-out period*)

Tiempo necesario para excluir cualquier efecto residual de un tratamiento previo durante el que se administra placebo o ningún tratamiento. Los períodos de lavado pueden realizarse al inicio del estudio para descartar la influencia de la terapéutica habitual del paciente, o tras finalizar uno de los tratamientos en los estudios de diseño cruzado.

Período de preinclusión (*Run-in period*)

Tiempo en el que los pacientes elegibles reciben placebo o un tratamiento activo a fin de decidir sobre su idoneidad para ser incluidos en el estudio. En ocasiones, también se emplea, por ejemplo, para establecer si los pacientes cumplen con el tratamiento y con las pautas prescritas, si responden al placebo, o para obtener una medición basal más válida.

Permutación aleatoria

Véase Asignación aleatoria por bloques.

Piloto, estudio

Véase Estudio piloto.

Placebo (*Placebo*)

Según el Diccionario de la Lengua Española es *Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción*. También se emplea para denominar al grupo de pacientes que recibe placebo. En ensayos clínicos se utiliza con el objeto de discernir los efectos farmacológicos reales de las expectativas asociadas al tratamiento o de las fluctuaciones de la enfermedad. En estas situaciones en las que se utiliza el placebo como control de la evaluación científica, algunos autores prefieren emplear el término imitación o simulación (*dummy*). Véanse Efecto placebo y Sensibilidad al placebo.

Plausibilidad (*Plausibility of causal relationship*)

El Diccionario de la Lengua Española define plausible como *atendible, admisible, recomendable*. En epidemiología, término empleado cuando la asociación encontrada es acorde con los conocimientos experimentales. Para algunos autores, plausibilidad es sinónimo de admisibilidad. Véase Inferencia causal.

PMS

Acrónimo de *Postmarketing Surveillance*. Véase Estudio de postcomercialización.

PNT

Acrónimo de Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Población accesible (*Accessible population*)

Subconjunto de la población diana disponible para ser incluida en el estudio y definida por las características geográficas y temporales del ámbito del estudio.

Población de referencia

Véase Población diana.

Población del estudio (*Study population*)

Grupo de individuos sobre los que se realiza el estudio, ya que cumplen los criterios de selección del protocolo.

Población destinataria

Véase Población diana.

Población diana (*Target population*)

Grupo de individuos a los que se pretende generalizar los resultados del estudio. El adjetivo *diana* no tiene ninguna acepción en este sentido en el Diccionario de la Lengua Española. Algunos autores prefieren utilizar la expresión *población objeto*, pero en español *objeto* es sustantivo y no adjetivo, por lo que debería emplearse la expresión *población objetivo*. También podría emplearse *población blanco* ya que el Diccionario de la Lengua Española acepta la acepción *Fin u objeto a que se dirigen deseos o acciones*. Sin embargo, el amplio empleo de la expresión *población diana* aconseja su reconocimiento y desaconseja el empleo de otras traducciones que podrían resultar artificiales y, probablemente, de escaso reconocimiento y aceptación. También denominada población objetivo, de referencia o destinataria.

Población objetivo

Véase Población diana.

Poder estadístico (*Power*)

Anglicismo debido al empleo incorrecto del término poder. Véase Potencia estadística.

Post hoc, ergo propter hoc

Expresión latina que puede traducirse por *Después de esto, por lo tanto debido a esto*. Se refiere a una falacia de interpretación de resultados en la que la sucesión temporal se considera como evidencia de asociación causal.

Potencia estadística (*Statistical power*)

Probabilidad de detectar una diferencia estadística entre los grupos evaluados cuando realmente existe. Algunos autores la definen como la probabilidad de rechazar la hipótesis

nula cuando ésta es falsa. Se expresa como $1-\beta$, y generalmente se acepta un valor superior o igual a 0,8 (80%). En ocasiones, también se emplea el anglicismo *Poder estadístico* para nombrar el mismo concepto. Véase Error β .

Pragmático, ensayo clínico

Véase Ensayo clínico pragmático.

Precisión (Accuracy, Reliability, Reproducibility)

Grado en el que una medida se realiza sin error aleatorio y también grado de concordancia entre los valores medidos y los verdaderos. Sinónimo de repetibilidad, fiabilidad y confiabilidad. Se refiere a si un instrumento está midiendo algo de forma reproducible. La falta de precisión es debida a un error aleatorio y esencialmente atribuible a la variación muestral, que depende del tamaño muestral y de las características estadísticas del estimador (varianza) (Fig. 10). Véanse Exactitud y Validez.

Preferencia de cifras

Véase Preferencia de números.

Preferencia de dígitos

Véase Preferencia de números.

Preferencia de números (Digit preference, Number preference)

Error inconsciente que consiste en escoger preferentemente números determinados (como '0' o '5') al realizar una medida. Puede

evitarse comunicando al observador el riesgo en que puede incurrir. También se utiliza el término preferencia de cifras, dígitos o números dígitos.

Preferencia entre dos períodos de tratamiento (Preference between two treatment periods)

Forma de medida de la eficacia. Cuando dos tratamientos se administran sucesivamente al mismo paciente, se le puede preguntar qué tratamiento de los que ha recibido prefirió, y comparar el número de preferencias para cada tratamiento.

Prevalencia (Prevalence)

Medida de frecuencia que define el número de individuos que presenta una determinada característica o enfermedad en una población (o en muestra representativa) y en un período de tiempo determinado. Se expresa en forma de porcentaje. En ocasiones se emplea la expresión tasa de prevalencia para referirse al mismo concepto. Dado que el término prevalencia lleva implícito la definición de tasa, resulta inadecuado el empleo de la expresión 'tasa de prevalencia'. Véanse Incidencia y Estudio Transversal.

Prevención (Prevention)

Cualquier intervención que reduzca el riesgo de que una enfermedad o trastorno afecte a un individuo, que interrumpa o detenga su progreso o evite la muerte.

Prevención primaria (Primary prevention)

Cualquier intervención dirigida a individuos sanos o sin la enfermedad que se pretende prevenir para evitar la aparición de la misma. Ejemplos de prevención primaria son las vacunaciones, la modificación de factores de riesgo como el tabaco para evitar el cáncer o la utilización del ácido acetilsalicílico para prevenir el infarto de miocardio en sujetos sanos.

Prevención primordial (Primordial prevention)

Cualquier intervención dirigida a evitar el incremento de la prevalencia de los hábitos nocivos o los factores de riesgo antes de que éstos se produzcan, como, por ejemplo, evitar el inicio del consumo del tabaco, o recomendar una dieta saludable para evitar la obesidad o la hipercolesterolemia. Este término ha sido acuñado por algunos autores para diferenciarlo de la prevención primaria, sobre todo en el campo de las enfermedades crónicas.

Prevención secundaria (Secondary Prevention)

Desde un punto de vista diagnóstico, intervenciones dirigidas a detectar precozmente una enfermedad, como, por ejemplo, la utilización de la mamografía para la detección del

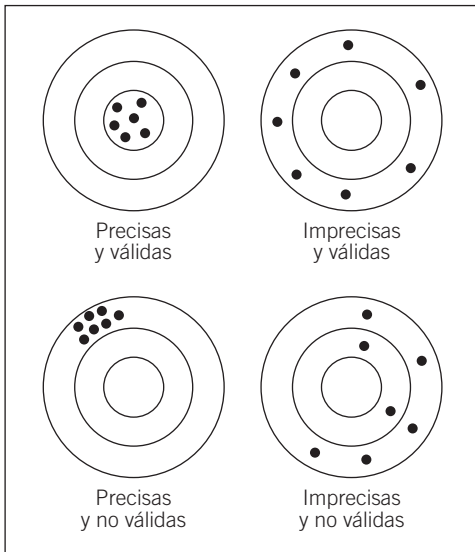


Figura 10. Comparación de validez y precisión.

cáncer de mama o la prueba de Papanicolaou para el cáncer de cérvix. Desde un punto de vista terapéutico, se refiere a la modificación y control de los factores de riesgo de una enfermedad cuando ésta ya se ha producido para evitar su progresión o la muerte. Ejemplo de ésta última definición sería el control de la hipercolesterolemia y la abstención del tabaco en los pacientes que han padecido un episodio de infarto agudo de miocardio.

Prevención terciaria (*Tertiary prevention*)

Intervención preventiva en pacientes que ya han padecido una enfermedad relacionada con la rehabilitación y la mejora de la calidad de vida. Un ejemplo de este tipo de prevención sería el tratamiento fisioterápico y rehabilitador en pacientes que han padecido un accidente vascular cerebral.

Principios bioéticos (*Ethical standards*)

Normas destinadas a proteger a los sujetos participantes en proyectos de investigación y recogidas por primera vez en el Informe Belmont (1978). Son los principios de autonomía, beneficencia y justicia. Algunos autores añaden el de no-maleficencia, como una variedad del de beneficencia con identidad propia. Véanse Autonomía, Beneficencia, Justicia y No-maleficencia.

Probabilidad (*Probability*)

Frecuencia relativa de aparición de un acontecimiento en una secuencia de n eventos seleccionados al azar y tendiendo al infinito. Se calcula dividiendo la frecuencia de eventos por n . También es la medida del grado de creencia de una hipótesis o afirmación que va de cero a uno.

Probabilidad α

Véase Error α .

Probabilidad β

Véase Error β .

Probit (*Probit*)

Transformación empleada para representar linealmente curvas dosis-respuesta cuánticas. También se denomina unidad de probabilidad.

Procedimientos normalizados de trabajo (PNT) (*Standard Operating Procedures, SOP*)

Según el RD 561/1993 art. 45, *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 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 participen en el ensayo clínico, especialmente para el monitor del ensayo, antes de iniciar éste. Habitualmente consisten en una serie de instrucciones detalladas por escrito para la realización adecuada y eficiente del ensayo clínico. También se las conoce por el acrónimo de PNT. Los aspectos que, como mínimo, deben regularse en los PNT según el RD 561/1993 son identificación, calificación e idoneidad del investigador y centro, archivo de la documentación, procedimientos de monitorización, regulación del suministro y dispensación de la medicación, notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados e información a los sujetos y obtención del consentimiento informado.

Producto en fase de investigación clínica (PEI) (*Investigational new drug, IND*)

Según el RD 561/1993 art. 9, *es aquel que ha sido calificado como tal por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se dedica únicamente a ser utilizado, por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación, en personas para valorar su seguridad y eficacia.* También se le conoce por el acrónimo PEI. Su definición es similar al IND o al CTX en los EE.UU. y el Reino Unido, respectivamente.

Promedio

Véase Media aritmética.

Promoción de la salud (*Health Promotion*)

Proceso que permite capacitar a la población en el control y la mejora de la salud, utilizando métodos de educación sanitaria y cambios organizativos, económicos y ambientales.

Promotor (*Sponsor*)

Según el RD 561/1993 art. 14, *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 Decreto especifica las obligaciones del promotor. Algunos autores prefieren el término patrocinador.

Prospectivo, estudio

Véase Estudio prospectivo.

Protocolo (*Protocol*)

Según el RD 561/1993 art. 8, *Documento que establece la razón de ser de un estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis*

previsto de sus resultados, así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el ensayo. En general se denomina protocolo al documento en el que se describen todos los aspectos que explican cómo se realiza el estudio. Es, por tanto, una herramienta de trabajo imprescindible que tiene dos funciones principales: describir la estructura científica del proyecto y especificar detalladamente las instrucciones para el personal involucrado. El mencionado decreto describe cómo debe ser la estructura y el contenido de un protocolo de ensayo clínico con medicamentos.

Protocolo clínico (*Clinical protocol, Clinical guideline, Clinical practice guideline*)

Documento en el que se detalla el procedimiento que debe seguirse para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad determinada.

Prueba bilateral (*Two-tailed test or Two-sided test*)

Referido al error de tipo I (riesgo α), supone la asunción de la probabilidad de error en los dos sentidos, es decir que $A > B$ o que $B > A$. Por ejemplo, cuando se comparan dos tratamientos en un ensayo clínico, si *a priori* se desconoce si un tratamiento es mejor que otro, la prueba estadística será más exigente al tener en cuenta ambas posibilidades. También se llama prueba de dos colas.

Prueba de dos colas

Véase Prueba bilateral.

Prueba de χ^2 (*Chi-square test*)

Prueba estadística que se aplica para comparar dos o más proporciones cuando se trata de grupos independientes. También se la denomina prueba de ji al cuadrado de Pearson. Para las tablas de dos por dos se considera una prueba estadística aproximada. Véanse Distribución de χ^2 y Tabla de dos por dos.

Prueba de la suma de los rangos con signo

Véase Prueba de Wilcoxon.

Prueba de log-rank (*Log-rank test*)

Prueba estadística utilizada para comparar la distribución temporal de los eventos entre los diferentes grupos de un ensayo clínico o de un estudio observacional prospectivo. El nombre de log-rank deriva de consideraciones matemáticas no muy claras que no vale la pena interpretar. Algunos autores también lo denominan prueba de Mantel-Haenszel para datos de supervivencia.

Prueba de Mantel-Haenszel (*Maentel-Haenszel test*)

Prueba estadística utilizada para comparar más de una tabla de dos por dos, calculando

una prueba de ji al cuadrado combinada. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles, donde se comparan los casos de cáncer de pulmón con sus controles y la exposición al tabaco, para pacientes menores de 50 años y mayores de 50 años.

Prueba de McNemar (*McNemar test*)

Prueba estadística para comparar dos proporciones cuando se aplica a grupos emparejados (no independientes).

Prueba de significación estadística (*Test of significance*)

Evaluación de los datos observados mediante una prueba estadística determinada y el cálculo del valor de p correspondiente. Véanse Significación estadística, Significación clínica y p valor de probabilidad.

Prueba de U de Mann-Whitney (*Mann-Whitney U test*)

Prueba estadística no paramétrica que compara diferencias a favor de uno u otro grupo y se aplica a grupos no emparejados (independientes).

Prueba de una cola

Véase Prueba unilateral.

Prueba de Wilcoxon (*Wilcoxon test or Wilcoxon signed-rank sum test*)

Prueba estadística no paramétrica que compara diferencias a favor de uno u otro grupo, y que se aplica a grupos emparejados (no independientes).

Prueba estadística no paramétrica (*Non-parametric test or non-parametric statistical test*)

Prueba que se emplea para comparar grupos cuando las variables no se distribuyen siguiendo un patrón de normalidad. Tales pruebas no utilizan la media y la desviación estándar para analizar los resultados, sino que emplean el orden de los datos recogidos y su distribución (o no) aleatoria. Ejemplos de pruebas no paramétricas son la U de Mann-Whitney y la prueba de Wilcoxon.

Prueba estadística paramétrica (*Parametric test or parametric statistical test*)

Prueba que se emplea para comparar grupos cuando los resultados se distribuyen siguiendo un patrón conocido, habitualmente la distribución normal. Ejemplos de pruebas paramétricas son el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba t de Student.

Prueba exacta de Fisher (*Fisher's exact test*)

Prueba estadística para comparar dos proporciones que se aplica cuando alguno de los valores esperados es inferior a 5. Esta prueba sólo es válida para las tablas de dos por dos. También se llama método exacto

condicionado porque teóricamente los valores marginales están fijados previamente.

Prueba *t* de Student (*Student's t test*)

Prueba estadística utilizada para comparar una variable continua que sigue una distribución normal entre muestras de dos poblaciones. Puede emplearse para datos independientes y datos emparejados.

Prueba *t* para datos emparejados (*Paired t-test*)

Prueba de *t* para analizar la existencia de diferencias entre dos mediciones de una misma variable en un mismo sujeto. También se la conoce por prueba de *t* para datos apareados. Véase Prueba *t* de Student.

Prueba *t* para datos independientes (*Unpaired t-test*)

Prueba de *t* para analizar la existencia de diferencias entre dos mediciones de una misma variable en sujetos distintos. También se la conoce como prueba de *t* para datos no emparejados. Véase Prueba *t* de Student.

Prueba unilateral (*One-tailed test or one-sided test*)

Referido al error de tipo I (riesgo α), asunción de la probabilidad de error en un solo sentido, es decir, que $A > B$, pero no considera que $B > A$. Por ejemplo, cuando se comparan dos tratamientos en un ensayo clínico, si *a priori* se conoce que uno de los fármacos es más eficaz que el otro, la prueba estadística será menos exigente y por tanto se alcanzarán más fácilmente diferencias significativas al tener en cuenta sólo una posibilidad. También se denomina Prueba de una cola.

QA

Acrónimo de *Quality Assurance*. Véase Garantía de calidad.

QALY

Acrónimo de *Quality-Adjusted Life Year*. Véase Año de vida ajustado por calidad.

QAU

Acrónimo de *Quality Assurance Unit*. Véase Unidad de garantía de calidad.

Randomización

Anglicismo que se emplea para designar el proceso de asignación aleatoria. Véase Asignación aleatoria.

Rango (*Range*)

Término empleado con frecuencia como equivalente de las palabras inglesas *range* y *rank*. El primero significa intervalo, margen o recorrido, mientras que el segundo indica más bien el orden que se ocupa dentro de una sucesión. Según el Diccionario de la Lengua Española, rango es *En estadística,*

amplitud de una variación de un fenómeno entre un límite menor y uno mayor claramente especificados. Por tanto, define el valor más alto y más bajo de una muestra. El término inglés *rank* debe traducirse, en cambio, por ordenación.

Ratio

Anglicismo que se emplea para designar Razón.

Razón (*Ratio*)

Valor obtenido al dividir una magnitud por otra. Por ejemplo, si la proporción de hombres en una población es del 60% y la de mujeres del 40%, la razón de sexos en esa población será de 1,5. También se utiliza como sinónimo de cociente.

Razón de coste-beneficio (*Cost-benefit ratio*)

Expresión consecuente de considerar de forma conjunta los beneficios y los costes económicos asociados a una intervención médica. Véase Análisis de coste-beneficio.

Razón de coste-efectividad (*Cost-effectiveness ratio*)

Razón en la que el numerador tiene en cuenta los costes netos de los recursos utilizados en la atención sanitaria (los costes del tiempo del médico y de la enfermera, las pruebas de laboratorio y los fármacos), los costes del tratamiento de cualquier efecto adverso y otros costes inducidos por la intervención, mientras que el denominador se refiere a la efectividad en términos de salud como la mejora en la calidad de vida y en la esperanza de vida (número de años de vida salvados). Expresado en dólares, se considera que razones de coste-efectividad de menos de 20.000 dólares por año de vida ganado son muy favorables, mientras que por encima de 100.000 dólares reflejaría gastos excesivos y utilización inadecuada de recursos. Véase Análisis de coste-efectividad.

Razón de disparidades

Véase Razón de posibilidades.

Razón de mortalidad estandarizada

Véase Ajuste indirecto.

Razón de posibilidades (*Odds ratio, OR*)

Medida epidemiológica de asociación obtenida en los estudios de casos y controles que resulta de dividir el producto del número de casos expuestos (a) y el número de controles sin exposición (d) por el producto del número de casos sin exposición (b) y el número de controles expuestos (c). Así, la razón de posibilidades (OR) se calcularía por la expresión: $OR = a \times d / b \times c$. La OR es numéricamente parecida al RR cuando se trata de una enfer-

medad poco frecuente. También se le denomina en ocasiones razón de riesgos, razón de ventajas, razón de disparidades y desigualdad relativa.

		Enfermedad		
		Presente +	Ausente -	
Exposición	Positiva +	a	b	a + b
	Negativa -	c	d	c + d
		a + c	b + d	

En los ensayos clínicos o metaanálisis, la OR describe la posibilidad (*odds*) que tiene un paciente del grupo experimental de padecer un evento en relación con la que tiene un paciente del grupo control. Por ejemplo, 100 pacientes (a + b) reciben tratamiento experimental y 20 de ellos (a) desarrollan un evento, mientras que 80 no lo desarrollan (b). Otro grupo de 100 pacientes (c + d) recibe tratamiento control, de ellos 40 desarrollan un evento (c) y 60 no lo desarrollan (d). La *odds* del grupo experimental es 0,25 (a/b), y la *odds* del grupo control es 0,67 (c/d), siendo la OR ($[a/b]/[c/d] = 0,25/0,67$) igual a 0,37. Véanse Estudio de casos y controles y Riesgo relativo.

Razón de riesgos

Véase Razón de posibilidades.

Razón de ventajas

Véase Razón de posibilidades.

Razonamiento por analogía (*Analogy, reasoning or judgement by analogy*)

Procedimiento empleado en epidemiología para la evaluación de causalidad, por el que se tiene en cuenta la presencia de asociaciones o casos parecidos al que es motivo de estudio. Véase Inferencia causal.

RCT

Acrónimo de *Randomized controlled trial*.

Véase Ensayo clínico controlado.

Reacción adversa (*Adverse effect, adverse reaction, adverse drug reaction, ADR*)

Reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de una función fisiológica (RD 2000/1995). Algunos autores prefieren la denominación de efecto indeseable. Durante las fases de investigación de un fármaco, es decir, antes de su comercialización, se emplea el término acontecimiento adverso. Por analogía con los acontecimientos adversos, pueden clasificarse en graves e inesperadas. En ocasiones se utiliza el término más concreto de reacción adversa a medicamento (RAM). Véase Acontecimiento adverso.

Reacción adversa tipo A (*Type A adverse reaction, Augmented adverse reaction*)

Reacción que resulta de un efecto farmacológico exagerado pero previsible. En general, depende de la dosis, es más frecuente y menos grave que la de tipo B.

Reacción adversa tipo B (*Type B adverse reaction, Bizarre adverse reaction*)

Reacción que aparece a consecuencia de efectos farmacológicos imprevisibles. En general, no depende de la dosis, es menos frecuente y más grave que la de tipo A.

Reclutamiento (*Recruitment*)

Proceso por el que se selecciona entre la población accesible aquellos individuos que pueden cumplir los criterios de inclusión para ser considerados como población del estudio.

Reducción absoluta del riesgo (RAR) (*Absolute risk reduction, ARR*)

Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo control (tratamiento estándar, placebo o no intervención) de la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo con intervención. Véase Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso.

Reducción relativa del riesgo (RRR) (*Relative risk reduction, RRR*)

Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad en el grupo control de la incidencia de la enfermedad en el grupo con la nueva intervención, y dividirlo por la incidencia de la enfermedad en el grupo control. Expresa la reducción de riesgo respecto al grupo control. Véase Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso.

Registro (*Registry*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, *Libro a manera de índice, donde se apuntan noticias o datos*. En epidemiología, se aplica a un archivo que recoge los casos de una enfermedad en un grupo de individuos determinado, ya sea hospitalario o poblacional.

Registro de especialidades farmacéuticas (*Drug regulatory review or approval*)

Proceso que emplean los organismos sanitarios para establecer la idoneidad de la documentación científica de un medicamento a fin de proceder a la autorización de su empleo en unas condiciones determinadas.

Regresión

Véase Análisis de regresión.

Regresión a la media (*Regression to the mean or regression toward the mean*)

Tendencia que tienen los valores de una variable, cuando están alejados de la media, a acercarse al valor de la media cuando dicha variable es medida repetidas veces.

Regresión lineal (*Linear regression*)

Análisis de regresión en el que el valor de un parámetro y (variable dependiente) es igual a $a+bx$, siendo a la ordenada en el origen y b la pendiente, ambas constantes, y x la variable independiente. Véase Análisis de regresión.

Regresión logística (*Logistic regression*)

Análisis de regresión en el que la variable dependiente adopta únicamente dos valores (por ejemplo, vivo o muerto, enfermedad o no enfermedad, 0 o 1), mientras que las variables independientes pueden ser cualitativas o cuantitativas. véase Análisis de regresión.

Regresión múltiple (*Multiple regression*)

Análisis de regresión en el que existe más de una variable independiente que puede explicar el valor de la variable dependiente ($y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k + \epsilon$, donde b_0, b_1, b_2, b_k son constantes, x_1, x_2, x_k son las variables independientes y ϵ es un término de error. Se supone que los valores de ϵ para cada individuo se distribuyen independientemente con media cero y varianza δ^2 . Véase Análisis de regresión.

Relación beneficio-riesgo (*Benefit to risk ratio*)

Relación que existe entre la eficacia de un tratamiento, su tolerabilidad y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Constituye uno de los elementos básicos del proceso de decisión terapéutica, ya que se considera que está comparando los datos de eficacia y seguridad del tratamiento con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. En el caso de los medicamentos, tiene en cuenta la eficacia y los efectos indeseables.

Relación causal

Véase Inferencia causal.

Relación dosis-respuesta (*Dose-response relationship*)

En farmacología, estudio de la relación existente entre la dosis administrada de un medicamento o su concentración y los efectos farmacológicos observados. En ensayos clínicos, este proceso se realiza durante la fase II para evaluar la dosis y la posología óptima en el tratamiento de una enfermedad determinada (estudios de búsqueda de dosis). En epidemiología, establecimiento de la presen-

cia de mayor riesgo o gravedad de una enfermedad conforme se incrementa la intensidad o el tiempo de exposición a un factor determinado. En estudios de causalidad, se le denomina gradiente biológico. Véanse Dosis respuesta, Respuesta gradual, Respuesta del todo o nada y Estudio de búsqueda de dosis.

Relación temporal

Véase Temporalidad.

Relevancia clínica (*Clinical relevance*)

Cualidad de un tratamiento que permite establecer que su empleo, en una determinada enfermedad, puede suponer una mejoría importante y significativa en los pacientes sometidos a tal terapéutica. Véase Significación clínica y Significación estadística.

Repetibilidad (*Reliability*)

En análisis químico, medida de la precisión de los resultados de un método efectuado en las mismas condiciones y en la misma muestra por un mismo analista, laboratorio o aparato. Es sinónimo de precisión intraensayo. Véase Precisión.

Reproducibilidad (*Reproducibility*)

En análisis químico, medida de la precisión de los resultados de un método efectuado en la misma muestra, pero en condiciones diferentes, por ejemplo, distintos analistas, aparatos o días. Es sinónimo de precisión interensayo. Véase Precisión.

Rescate

Véase Tratamiento de rescate.

Residual, efecto

Véase Efecto residual.

Respeto por las personas (*Respect for autonomy*)

Principio bioético básico que obliga a considerar a los sujetos como entes autónomos (capaces de decidir por ellos mismos) y a proteger a los sujetos con autonomía disminuida. Implica la obtención del consentimiento para participar en una investigación. Se emplea autonomía o respeto a las personas de forma sinónima. Véase Principios bioéticos.

Responsable de proyecto de investigación (*Clinical project leader*)

Persona que asume la coordinación de las distintas etapas de la investigación clínica de un/os fármaco/s. En ocasiones se responsabiliza de líneas o áreas terapéuticas, que pueden incluir distintos fármacos.

Respuesta gradual (*Graded response*)

Respuesta que admite valores intermedios dentro de un rango determinado. Por ejemplo, la presión arterial o la temperatura corporal.

Respuesta del todo o nada (*All-or-none response, quantal response*)

Respuesta que está presente o ausente, pero que no admite valores intermedios. Por ejemplo, muerte o supervivencia. También denominada respuesta cuántica.

Respuesta placebo

Véanse Efecto placebo, Placebo y Sensibilidad al placebo.

Resultado final

Véase Variable principal de valoración.

Resultado final intermedio

Véase Variable sustitutiva.

Resultado final secundario

Véase Variable secundaria de valoración.

Resultado final sustitutivo

Véase Variable sustitutiva.

Retirada (*Withdrawal*)

Separación del paciente del ensayo clínico cuando aparecen situaciones que encierren un peligro injustificado u otras que así lo aconsejen (por ejemplo, reacciones adversas, insuficiencia del tratamiento, violación o incumplimiento del protocolo o la falta de seguimiento de la intervención). Con frecuencia también se consideran retiradas los abandonos, aunque estrictamente no son iguales: en los abandonos, la iniciativa parte del paciente, y en las retiradas la iniciativa es del investigador. En cualquier caso, el protocolo debería especificar la necesidad de recoger todas las causas de pérdidas de pacientes para proceder a un análisis adecuado. Véase Abandono.

Retrospectivo, estudio

Véase Estudio retrospectivo.

Revisión por colegas

Véase Revisión científica.

Revisión científica (*Peer review/Refereing*)

Procedimiento para valorar las propuestas de investigación científica, los informes de resultados y los artículos científicos mediante la consulta previa a individuos o grupos con especial cualificación en el tema de que se trate. También se la conoce por revisión por colegas o revisión por iguales.

Revisión por iguales

Véase Revisión científica.

Revisión sistemática (*Systematic review*)

Método utilizado para identificar datos tanto publicados como no publicados, determinar la elegibilidad de los datos para su inclusión, y analizar estos datos. A diferencia del meta-análisis, que prima el método estadístico, en las revisiones sistemáticas se da además mucha importancia a la validez de los datos.

Riesgo (*Risk*)

En un sentido amplio, probabilidad de que algo ocurra. En investigación clínica, es el resultado desfavorable de una actividad, intervención o exposición, especialmente referido a la probabilidad de que aparezca un fenómeno adverso concreto. En el caso de estudios sin beneficio terapéutico, se acepta como lícito el que los voluntarios se encuentren sometidos a riesgo mínimo o insignificante, según la FDA o el Royal College of Physicians. Se acepta como tal la probabilidad de entre 1 y 100 por mil de sufrir una complicación menor y de entre 10 y 1.000 por millón de sufrir una complicación grave.

Riesgo α

Véase Error α .

Riesgo β

Véase Error β .

Riesgo absoluto (RA) (*Absolute risk, AR*)

Medida epidemiológica de asociación obtenida en los estudios de cohortes, que resulta de restar la incidencia de enfermedad en la población expuesta de la incidencia de la enfermedad en la población no expuesta. Cuando el riesgo absoluto se divide por la incidencia de los expuestos, se habla de la proporción atribuible o fracción etiológica, y se refiere a la proporción de la enfermedad entre los expuestos que es atribuible a la exposición. En los estudios de casos y controles no se puede calcular el riesgo absoluto, pero sí se puede estimar el riesgo absoluto porcentual, restando el riesgo relativo de 1 y dividiéndolo por el riesgo relativo y multiplicándolo por 100. También denominado riesgo atribuible y fracción etiológica.

Riesgo absoluto poblacional (*Population attributable risk*)

Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de restar la incidencia total en la población de la incidencia en la población de los no expuestos. Alternativamente se puede calcular multiplicando el riesgo absoluto por la proporción de individuos expuestos en la población. Esta medida es interesante para conocer cuál es la fracción atribuible a la exposición en el total de la población.

Riesgo atribuible

Véase Riesgo absoluto.

Riesgo insignificante

Véase Riesgo.

Riesgo mínimo

Véase Riesgo.

Riesgo relativo (RR) (*Relative risk, RR*)

Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de dividir la incidencia de enfermedad de la población expuesta por la incidencia en la población no expuesta, indicando la probabilidad de desarrollar una enfermedad en el grupo expuesto relativo a los no expuestos. Se calcula según la fórmula $RR = (a/a + b):(c/c + d)$, en que

a = Expuestos que presentan la enfermedad
 b = Expuestos que no presentan la enfermedad
 c = No expuestos que presentan la enfermedad
 d = No expuestos que no presentan la enfermedad

		Enfermedad		
		Presente +	Ausente -	
Exposición	Positiva +	a	b	a + b
	Negativa -	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Véanse Estudios de cohortes y Razón de posibilidades.

RME

Acrónimo de Razón de Mortalidad Estandarizado. Véase Ajuste indirecto.

ROC

Acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*. Véase Curva de características funcionales.

RR

Acrónimo de Riesgo relativo.

"Salir de pesca" (*Fishing expedition analysis/studies*)

Expresión empleada irónicamente en aquellas situaciones que pretenden encontrar diferencias estadísticamente significativas mediante el análisis de subgrupos y comparaciones múltiples no previstas en el diseño del estudio. También se aplica a los estudios en los que se pretende recoger información sin un objetivo previamente establecido.

SD

Acrónimo de *Standard Deviation*. Véase Desviación estándar.

Secuencia temporal

Véase Temporalidad.

Secuencial, análisis

Véase Análisis secuencial.

Secuencial, ensayo clínico

Véase Ensayo clínico secuencial.

Seguimiento del paciente (*Patient follow-up*)

Proceso de contacto periódico con los pacientes que participan en una investigación a fin de administrar el tratamiento, observar sus efectos, seguir su evolución o recoger los

datos necesarios. Véanse Visita de seguimiento, Visita inicial y Visita final.

Seguridad (*Safety*)

Grado en que una intervención está exenta de efectos indeseables o reacciones adversas.

SEM

Acrónimo de *Standard Error of the Mean*. Véase Error estándar de la media.

Sensibilidad (*Sensitivity, responsiveness, sensibility*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, *grado o capacidad de la eficacia de ciertos aparatos* y también *capacidad de respuesta a muy pequeñas excitaciones, estímulos o causas*. Es un término muy empleado como traducción de diferentes palabras anglosajonas que no tienen siempre un mismo significado. Una primera acepción es la que indica la proporción de individuos realmente enfermos que han sido clasificados como tales mediante la utilización de una prueba diagnóstica, con lo que una prueba altamente sensible daría pocos resultados falsos negativos. Se calcula mediante el cociente entre los pacientes correctamente diagnosticados y el total de pacientes que presentan la enfermedad ($a / a + c$) (véase tabla dos por dos en Especificidad).

Una segunda acepción es la que considera la sensibilidad como la cualidad de una variable que permite detectar pequeños cambios en la condición estudiada, ya sea la capacidad de un estudio para detectar diferencias entre tratamientos (*sensitivity*), o la de un instrumento para detectar cambios (*responsiveness*). Adicionalmente, algunos autores la encuentran prácticamente sinónima de validez frontal. Véanse Análisis de sensibilidad, Especificidad y Validez frontal.

Sensibilidad, análisis de

Véase Análisis de sensibilidad.

Sensibilidad al placebo (*Placebo reactor*)

Propiedad de algunos pacientes por la que presentan respuesta al placebo. Debe tenerse en cuenta que esta cualidad no es permanente y depende de las circunstancias en que se administra el placebo. Véase Placebo.

Serendipia (*Serendipity*)

Término procedente del inglés y empleado para describir la facultad de realizar descubrimientos útiles de forma accidental. Supone la presencia de una buena formación científica para poder apreciar el interés de una determinada observación. Fue creado por Horace Walpole inspirándose en el cuen-

to de hadas *Los tres príncipes de Serendip* (nombre antiguo de Sri Lanka), en el que los héroes realizan repetidos descubrimientos inintencionados.

Series de casos, estudio de

Véase Estudio de series de casos.

Sesgo (Bias)

Error sistemático que puede producirse en la inclusión, asignación, recogida de datos, análisis o interpretación de un estudio, lo que origina resultados o interpretaciones incorrectos. Véase Validez.

Sesgo de Berkson (Berkson bias)

Sesgo de selección que se produce en los estudios de casos y controles cuando éstos se realizan en población hospitalaria. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles para ver la asociación de cáncer de vejiga y la exposición a un tóxico ambiental, los casos se seleccionarían del servicio de oncología, mientras que los controles pertenecerían a un servicio distinto, como el de traumatología. El sesgo observado podría ir en los dos sentidos dependiendo de la probabilidad de hospitalización de las personas expuestas al tóxico ambiental, de la probabilidad de hospitalización de los pacientes con cáncer de vejiga y de la probabilidad de hospitalización de los pacientes con accidentes traumáticos.

Sesgo de clasificación incorrecta (Misclassification bias)

Sesgo resultante de considerar los sujetos del estudio como expuestos cuando no lo son, o viceversa. También puede aparecer por clasificar a los sujetos como enfermos cuando no lo son y viceversa. En ocasiones se le denomina sesgo de mala clasificación.

Sesgo de derivación

Véase Sesgo de remisión.

Sesgo de detección (Detection bias)

Sesgo debido a la existencia de diferencias en los procedimientos empleados para diagnosticar o verificar la enfermedad en los grupos del estudio.

Sesgo de incidencia/prevalencia (Prevalence bias)

Sesgo de selección en los estudios de casos y controles que consiste en considerar los casos ya existentes y en despreciar los casos nuevos. Una asociación importante con la prevalencia puede relacionarse con la duración de la enfermedad más que con su incidencia, debido a que la prevalencia es proporcional tanto a la incidencia como a la duración de la enfermedad.

Sesgo de información (Information bias)

Sesgo producido por medir con distinto grado de intensidad la exposición o la evolución en los grupos del estudio.

Sesgo de mala clasificación

Véase Sesgo de clasificación incorrecta.

Sesgo de medición (Measurement bias)

Sesgo que aparece cuando se aplican de forma distinta, o con distinto criterio, los instrumentos o métodos empleados para medir las variables biológicas según el grupo al que pertenece el sujeto.

Sesgo de memoria (Memory bias)

Sesgo que se debe a las diferencias en el recuerdo a la exposición previa en los casos y los controles, de tal manera que habitualmente los pacientes con la enfermedad recuerdan mejor la exposición previa a fármacos que los controles sanos.

Sesgo de observación o del observador (Observer bias)

Sesgo que consiste en aplicar diferencias sistemáticas entre el valor real y el observado. En un ensayo clínico, el más frecuente se asocia a que el investigador conozca el tratamiento que está recibiendo cada sujeto. Comporta la sobreestimación o la infravaloración de uno de los tratamientos.

Sesgo de proveedor (Provider bias)

Sesgo que radica en el hecho que los estudios de calidad de vida tienden a realizarse precisamente por investigadores que esperan obtener unos resultados positivos, en contraposición a los más escépticos.

Sesgo de publicación (Publication bias)

Sesgo resultante de creer que los estudios publicados son realmente los realizados. Se debe a que muchos ensayos clínicos no se publican, con frecuencia por la ausencia de diferencias significativas entre los grupos estudiados. Es especialmente relevante en los metaanálisis que se realizan sólo con los resultados publicados, ya que los estudios clínicos con resultados negativos tienden a quedar inéditos. Recientemente se ha propuesto a través de diferentes revistas biomédicas la creación de un registro de ensayos clínicos no publicados.

Sesgo de referencia (Reference bias)

Sesgo que radica en la tendencia de algunos autores a citar únicamente los artículos previos que coinciden con su hipótesis o resultados, ignorando los que los contradicen. También se aplica cuando existe un exagerado número de autocitas o un excesivo énfasis en los hallazgos propios anteriores.

Sesgo de remisión (*Referral bias*)

Sesgo en los resultados de un estudio cuando las razones para remitir un paciente para atención médica se relacionan con el estado de exposición. También conocido por Sesgo de derivación (de casos, de pacientes).

Sesgo de selección (*Selection bias*)

Sesgo que se deriva de que las características de los pacientes incluidos en un estudio son diferentes de las de los excluidos. Tal hecho condiciona el que la muestra de pacientes del estudio no sea representativa de toda la población, ya que podrían diferir en algunos factores pronósticos.

Sesgo del voluntario (*Volunteer bias*)

Sesgo que se produce al incluir sujetos que acuden voluntariamente para participar en un estudio. Estos pueden ser diferentes a la población general, ya que pueden ser más sanos, ser más cumplidores de las medidas terapéuticas, y tener una mortalidad más baja. En otro sentido, los sujetos voluntarios también pueden ser aquellos individuos que están preocupados por su salud por identificarse ellos mismos como de riesgo alto, ya sea por los propios antecedentes personales o familiares, o por las características del estilo de vida. En este caso, estos sujetos podrían tener un riesgo mayor de mortalidad que los de la población general. Por este motivo, la participación de sujetos voluntarios en un estudio puede sesgar los resultados en una dirección que es difícil de predecir.

Sesgo del entrevistador (*Interviewer bias*)

Tipo de sesgo de información causado por la recogida selectiva de datos, consciente o inconsciente. Se reduce con el empleo de cuestionarios estructurados.

Sesgo protopático (*Protopathic bias*)

Sesgo consistente en interpretar una variable como resultado de una exposición cuando, de hecho, es su determinante. Por ejemplo, establecer una relación entre un analgésico y la polirradiculoneuritis, porque muchos pacientes que presentan ésta habían ingerido previamente el fármaco para aliviar el dolor que puede aparecer en la primera fase del proceso.

Significación clínica (*Clinical significance*)

Presencia de diferencias entre dos grupos de tratamiento de la suficiente envergadura para decidir la elección de una de las dos alternativas por el beneficio que supone para los pacientes. La significación estadística no implica siempre la existencia de significación clínica; ésta va más allá del concepto aritmé-

tico y está determinada por el juicio clínico. Las medidas epidemiológicas más útiles para establecer la significación clínica son la reducción absoluta del riesgo y el número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso. Véanse Relevancia clínica y Significación estadística.

Significación estadística (*Statistical significance*)

Presencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Su presencia no supone necesariamente la existencia de significación clínica. Véanse Relevancia clínica y Significación clínica.

Significación estadística, nivel de (*Statistical significance, level of*)

Riesgo de equivocarse asumido por el investigador al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad ésta es verdadera (probabilidad de cometer el error de tipo I). Por convención se acepta habitualmente un riesgo inferior al 5% ($p < 0,05$).

Simple ciego (*Single blind or blinded, Single mask or masked*)

Procedimiento utilizado habitualmente en los ensayos clínicos por el que algunas personas (por ejemplo, los médicos del estudio) conocen o son informados del tratamiento o de la enfermedad, mientras que a otros (por ejemplo, los pacientes) desconocen o se les oculta la información sobre el tratamiento que reciben o la enfermedad que padecen. Véase Ciego.

Simulación (*Sham, Simulation*)

Métodos que se utilizan, como tratamiento control, para evaluar de forma lo más ciega posible determinados procedimientos terapéuticos no farmacológicos. Su uso puede asimilarse de alguna manera al placebo empleado en los estudios con medicamentos. Por ejemplo, un método de simulación en intervenciones quirúrgicas sería realizar únicamente la incisión en la piel.

Simulación de Montecarlo (*Monte Carlo simulation*)

Método de simulación de algunos procedimientos o procesos estocásticos utilizando números aleatorios o pseudoaleatorios.

SMR

Acronimo de *Standardized Mortality Ratio*. Véase Ajuste indirecto.

Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica (*New Drug Application, NDA, Drug approval application, Regulatory approval application*)

Petición a las autoridades sanitarias para poder registrar y comercializar una especialidad

farmacéutica. Para la autorización se deben satisfacer diferentes condiciones: seguridad, eficacia, calidad y pureza, correcta identificación e información precisa (ver capítulo II, Ley 25/1990 del Medicamento). En algunos países se tiene en cuenta además la necesidad. Su definición es similar al NDA de los EE.UU. En este país, las autoridades reguladoras de los medicamentos (FDA) promueven la presentación de la solicitud en formato informático (*computer assisted NDA o CANDAs*).

Solicitud de producto en fase de investigación clínica (*Investigational new drug application, INDA*)

Petición a las autoridades sanitarias para calificar como PEI una entidad química o biológica, que no sea principio activo de alguna especialidad farmacéutica registrada en España, y con la que se pretende iniciar la fase de investigación clínica. (RD 561/1993 de ensayos clínicos). En EE.UU. se realiza una solicitud de IND (INDA).

SOP

Acrónimo de *Standard Operating Procedures*. Véase Procedimientos normalizados de trabajo.

Subjetivo (*Subjetive*)

Según el Diccionario de la Lengua Española *relativo a nuestro modo de pensar o de sentir y no al objeto en sí mismo*. En investigación clínica, se aplica a todas aquellas variables, medidas o características que dependen de la expresión del sujeto y que no pueden obtenerse sin la colaboración activa de éste. Por ejemplo, el dolor o la ansiedad.

Subrogada, variable

Véase Variable sustitutiva

Substitución de sujetos (*Replacement of subjects*)

Práctica generalmente incorrecta, que consiste en incluir un nuevo paciente que reemplaza a otro que ha abandonado el estudio o ha sido retirado del mismo. La sustitución de sujetos no es recomendable y la posibilidad de casos de abandono o de retiradas debe tenerse en cuenta cuando se calcula el tamaño de la muestra. Únicamente es justificable en estudios de fase I, por ejemplo farmacocinéticos, después de una investigación cuidadosa de las causas de abandono o retirada. Véase Tamaño de la muestra, cálculo.

Sujeto del ensayo (*Trialist*)

Según el RD 561/1993, *Persona sana o enferma que participa en un ensayo clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado*.

Supervivencia

Véase Tasa de supervivencia.

Sustancia medicinal (*Drug, Medicine, Medicinal substance*)

Según la Ley del Medicamento (25/1990 art. 8.2) es *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*. En ocasiones se utiliza como sinónimo de fármaco y medicamento. Véanse Fármaco y Medicamento.

Sustitutiva, variable

Véase Variable sustitutiva.

t de Student, prueba

Véase Prueba t de Student.

Tabla de contingencia (*Contingency tables*)

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). Tal clasificación permite aplicar pruebas de asociación entre las características de las filas y las de las columnas.

Tabla de dos por dos (Tabla 2 x 2) (*Two by two table*)

Tabla de contingencia en la que se incluyen dos categorías de la característica en las filas y dos en las columnas (cuatro valores en total) El análisis estadístico se puede realizar mediante métodos exactos, como la prueba exacta de Fisher, o con los métodos aproximados, como la prueba de ji al cuadrado. Véanse Razón de posibilidades y Riesgo relativo.

Tabla de mortalidad

Véase Método actuarial.

Tabla de vida

Véase Método actuarial.

Tamaño de la muestra (*Sample size*)

Número de sujetos o pacientes que se incluirán en una investigación o ensayo clínico. Véase Tamaño de la muestra, cálculo.

Tamaño de la muestra, cálculo (*Sample size calculation*)

Determinación del número de pacientes necesarios para que el estudio planeado asuma conclusiones adecuadas. En el caso de los ensayos clínicos, su cálculo se realiza teniendo en cuenta la diferencia clínicamente significativa entre tratamientos y los errores α y β . Para variables continuas se precisa una estimación de la desviación estándar de la media. Habitualmente se aceptan valores de $\alpha < 0,05$ y $\beta = 0,2$. En los estudios de prevalencia, se calcula a partir del error α , una es-

timación de la prevalencia y el nivel de precisión de ésta. En los estudios analíticos (cohorte, casos y controles), se calcula a partir de una estimación del porcentaje de exposición del grupo control y del riesgo relativo. En el momento de su cálculo, debe realizarse una estimación del porcentaje de pérdida de individuos o pacientes, y ajustar el número final en consonancia.

Tasa (Rate)

Medida de la frecuencia con que ocurre un hecho en una población determinada. Se expresa en forma de cociente.

Tasa de falsos negativos o pseudonegativos

Véase Falso negativo.

Tasa de falsos positivos o pseudopositivos

Véase Falso positivo.

Tasa de letalidad (Case fatality rate)

Número de fallecimientos por una enfermedad en un período determinado dividido por el número de casos diagnosticados de la enfermedad en ese período, y multiplicado por cien.

Tasa de morbilidad (Morbidity rate)

Término confuso que se emplea indiscriminadamente para referirse a las tasas de incidencia, de prevalencia de una enfermedad o de altas hospitalarias.

Tasa de mortalidad (Mortality rate)

Proporción de una población que fallece en un período determinado. Habitualmente se expresa como unidades por 100.000 o millón de habitantes. Véase Ajuste directo y Ajuste indirecto.

Tasa de supervivencia (Survival rate)

Proporción de sujetos de un grupo que se encuentran vivos al inicio de un estudio y que sobreviven tras finalizar el período de duración de éste.

Temporalidad (Temporality)

Propiedad de la causalidad por la que la exposición de interés precede siempre a la enfermedad por un período de tiempo que sea consistente con los conocimientos biológicos. También se denomina secuencia temporal. Véase Inferencia causal.

Teorema de Bayes (Bayes's rule)

Principio que establece la probabilidad de padecer la enfermedad a condición de tener un síntoma o una prueba diagnóstica positiva. Considerando el caso de la presencia o ausencia de una enfermedad específica basada en la aparición de un síntoma, la probabilidad de padecer la enfermedad a condición de tener el síntoma es la siguiente:

$$P(E/S) = \frac{P(E) \times P(S/E)}{P(E) \times P(S/E) + P(NE) \times P(S/NE)}$$

P = probabilidad

E = enfermedad

S = síntoma

NE = ausencia de enfermedad

Tolerabilidad, estudio de

Véase Estudio de tolerabilidad.

Tolerancia (Tolerance)

Disminución del efecto de una dosis de un fármaco tras la administración repetida, lo que obliga a un aumento de la dosis para obtener el mismo efecto. También es la necesidad de aumentar la dosis para obtener un mismo efecto. Puede tener una base farmacocinética o farmacodinámica. En ocasiones se emplea la expresión de tolerancia para referirse a tolerabilidad. Véase Estudio de tolerabilidad.

Tolerancia, estudio de

Véase Estudio de tolerabilidad.

Toxicidad (Toxicity)

Genéricamente, conjunto de las reacciones adversas que se presentan tras la administración de medicamentos. En ocasiones, se utiliza este término para designar a los estudios de toxicología, mutagénesis, carcinogénesis y teratogénesis realizados en el período preclínico.

Toxicología (Toxicology)

Clásicamente, ciencia que estudia los venenos. Modernamente, ciencia que estudia todas aquellas acciones producidas por sustancias que causan efectos adversos en los seres vivos, como medicamentos, sustancias vegetales, contaminantes ambientales o tóxicos industriales. En humanos, en ocasiones se restringe el objetivo de la toxicología al estudio de las reacciones adversas de los medicamentos a largo plazo (carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis), mientras que las que aparecen a corto plazo constituyen el objetivo de la farmacología clínica. Se emplea también para definir las reacciones adversas que se observan durante la intoxicación por una sustancia.

Transversal, estudio

Véase Estudio transversal.

Tratamiento control

Véase Grupo control.

Tratamiento de referencia (Standard treatment)

Forma de terapia que está reconocida como la más adecuada para esa enfermedad. Constituye un patrón de comparación y se usa con frecuencia como tratamiento control. Véase Grupo control.

Tratamiento de rescate (*Rescue treatment*)

Terapéutica contemplada en el protocolo de un estudio para administrar a los pacientes que no obtienen un resultado adecuado con los tratamientos evaluados. Es especialmente recomendable en las situaciones en que se emplea placebo y existe un tratamiento eficaz para la enfermedad considerada.

Triple ciego (*Triple blind/blinded, Triple mask/masked*)

Procedimiento empleado habitualmente en los ensayos clínicos en el que se utilizan unos códigos, de tal manera que ni los pacientes, ni el personal clínico, ni los responsables de la monitorización o del análisis estadístico del estudio conocen la asignación del tratamiento. Véanse Ciego, Simple ciego y Doble ciego.

U de Mann-Whitney

Véase Prueba de U de Mann-Whitney.

Unidad de garantía de calidad (UGC) (*Quality assurance unit, QAU*)

Departamento responsable de identificar los problemas de garantía de calidad, recomendar y proporcionar soluciones, y finalmente verificar si éstas han sido cumplimentadas. Sus miembros deben ser independientes de los que están implicados en una investigación específica. La unidad de garantía de calidad puede auditar algunas investigaciones y emitir en su caso un certificado de conformidad de que el protocolo se ha realizado conforme a los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) o que los resultados se ajustan a los datos originales. Véase Garantía de calidad.

Unidad de probabilidad

Véase Probit.

Uso compasivo (*Compassionate use*)

Según el RD 561/1993 art. 23, *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.*

Utilización de medicamentos, estudio

Véase Estudio de utilización de medicamentos.

Validación (*Validation*)

Proceso que tiene por objeto demostrar que un método, técnica o instrumento es válido. Véase Validez.

Validación de datos (*Data validation*)

Procedimiento utilizado para asegurar que los datos primarios, la base de datos, la co-

pia impresa o electrónica del cuaderno de recogida de datos, las impresiones de ordenador, los análisis estadísticos y las tablas de resultados concuerdan con las observaciones originales. Se realiza mediante una inspección manual o mediante sistemas de computación.

Validez (*Validity*)

Sinónimo de exactitud. Grado en que un instrumento mide realmente lo que quiere medir. Generalmente, la medida de la validez precisa de la existencia de un elemento reconocido de medida (patrón de oro). En epidemiología, puede definirse como grado de ausencia de sesgos o de errores sistemáticos. Véanse Exactitud y Precisión (Fig. 10).

Validez conceptual

Véase Validez teórica.

Validez concurrente (*Concurrent validity*)

Tipo de validez de criterio en que la comparación con el patrón de oro se realiza de forma simultánea. Véase Validez de criterio.

Validez convergente

Véase Validez teórica.

Validez de construcción o de constructo

Véase Validez teórica.

Validez de contenido (*Content validity*)

Grado en que la medida considera el rango de características propias del fenómeno estudiado. Por ejemplo, en las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud, se refiere al grado en que se miden áreas como mortalidad, función física, psicológica y social, y las percepciones. Consiste en un juicio sobre la capacidad del instrumento para examinar todos los aspectos del fenómeno estudiado. En psicometría, su estudio permite determinar si el instrumento incluye una muestra representativa de las conductas que se pretende evaluar.

Validez de criterio (*Criterion validity*)

Correlación de una escala con cualquier otra medida del fenómeno que queremos estudiar, idealmente un patrón de oro. Existen dos tipos: la validez concurrente y la validez predictiva. También denominada validez según criterios. Véanse Validez concurrente y Validez predictiva.

Validez diagnóstica (*Diagnostic validity*)

Grado de sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica. También se denomina eficacia diagnóstica. Véanse Sensibilidad y Especificidad.

Validez discriminativa/discriminativa

Véase Validez teórica.

Validez empírica (*Empirical validity*)

En psicometría, su estudio permite comparar los resultados de una prueba con un criterio externo. Véase Validez de criterio.

Validez externa (*External validity*)

Grado en que las conclusiones extraídas de un estudio se pueden extrapolar o generalizar más allá de la muestra estudiada. Depende del tamaño y características de la muestra. También se la denomina generalización o generabilidad (esta última no está aceptada por el Diccionario de la Lengua Española). Véase Validez interna.

Validez frontal (*Face validity*)

Grado por el que, a simple vista, el instrumento parece valorar las cualidades deseadas. Representa un juicio subjetivo basado en una revisión de la medida en sí misma por uno o más expertos y raramente se utilizan abordajes empíricos. Para algunos autores, es un juicio sobre la validez del instrumento basado en una valoración intuitiva del grado en que un determinado instrumento reúne determinados criterios, como aplicabilidad, claridad, simplicidad, ausencia de sesgos, extensión adecuada y ausencia de ítems redundantes.

Validez interna (*Internal validity*)

Grado en que los resultados de un estudio son aplicables a la población misma del estudio y que depende del diseño de éste. La validez interna es independiente de la externa, de forma que la presencia de la primera no obliga a la segunda. Véase Validez externa.

Validez predictiva (*Predictive validity*)

Tipo de validez de criterio en el cual se compara el nuevo instrumento con la medida de un patrón que no se encuentra disponible hasta un tiempo después. Un ejemplo clásico de validez predictiva se aplica a los instrumentos utilizados en el ingreso de alumnos en un centro educativo, cuya utilidad para seleccionar estudiantes sólo puede establecerse mucho tiempo después a través de las pruebas de rendimiento académico. Véase Validez de criterio.

Validez teórica (*Construct validity*)

Grado en que la medición se corresponde con los conceptos teóricos (construcciones) referentes al fenómeno que hay que estudiar. Por ejemplo, si teóricamente un fenómeno cambia con la edad, una medición con validez de construcción ha de reflejar dicho cambio. La demostración de la validez teórica puede realizarse mediante la validez con-

vergente y la validez discriminativa. La primera se establece mediante la comparación con otra escala que estudia aspectos teóricos similares y determinando la presencia de correlación entre ambas. La validez discriminativa compara el instrumento con otro de características totalmente distintas a fin de establecer la ausencia de relación. La validez teórica también se conoce como validez conceptual, validez de construcción y validez de constructo.

Valor atípico (*Outlier*)

Valor que difiere mucho del resto de observaciones. Su presencia genera la sospecha de que pueda deberse a un error en su determinación o a su procedencia de una población distinta. Aunque se dude de su credibilidad, no es recomendable excluirlo del análisis y, en todo caso, se pueden analizar los datos con él y sin él. También denominado valor extremo.

Valor de probabilidad

Véase p , valor de probabilidad.

Valor extremo

Véase Valor atípico.

Valor predictivo negativo (*Negative predictive value*)

Referido a pruebas diagnósticas, probabilidad de que una persona con un resultado negativo no padezca la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba negativa y que no presentan la enfermedad (**d**) y la suma de todos los que tienen la prueba negativa (**c + d**) (según la tabla dos por dos en Especificidad). Véanse Especificidad y Sensibilidad.

Valor predictivo positivo (*Positive predictive value*)

En las pruebas de diagnóstico, probabilidad de que una persona con un resultado positivo padezca realmente la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba positiva correctamente diagnosticados como poseedores de la enfermedad (**a**) y la suma de todos los que tienen la prueba positiva (**a + b**) (según la tabla dos por dos en Especificidad). Véanse Especificidad y Sensibilidad.

Variabilidad (*Variability*)

Propiedad por la que las mediciones de una variable difieren según el tiempo y las circunstancias.

Variabilidad interindividual (*Between-subjects variability*)

Variación entre individuos consecuentes con sus diferencias biológicas.

Variabilidad intraindividual (*Within-subject variability*)

Variación de la medida de un parámetro en un mismo individuo según las circunstancias en que ésta se realice. Por ejemplo, las oscilaciones de la presión arterial, la temperatura corporal o la secreción de cortisol.

Variable (*Variable*)

Según el Diccionario de la Lengua Española, *Magnitud que puede tener un valor cualquiera de los comprendidos en un conjunto.*

Variable aleatoria (*Random variable*)

Variable que puede asumir un número de diferentes valores, siendo este número determinado por una distribución probabilística, como puede ser la normal o la de Bernoulli. Véase Aleatorio.

Variable basal (*Baseline variable*)

Variable que se mide, observa o valora en un sujeto o paciente al inicio del estudio antes de la asignación del tratamiento o del inicio de éste. Las variables basales son especialmente importantes para establecer las diferencias absolutas o relativas respecto a sus valores después del tratamiento y para comparar entre los diferentes grupos del estudio. Permiten así mismo establecer la homogeneidad de éstos. Véase Características basales.

Variable binaria (*Binary variable*)

Variable que es capaz de asumir solamente uno de dos valores. Por ejemplo, hombre o mujer, o también 0 o 1.

Variable blanda (*Soft variable*)

Variable que depende de manifestaciones subjetivas u opiniones, sin posibilidad de medición instrumental exacta, lo que dificulta su reproducibilidad.

Variable categórica (*Categorical variable*)

Variable cualitativa que sólo es capaz de tomar algunos valores dentro de un intervalo de variación. Por ejemplo, el sexo. También llamada variable discreta.

Variable continua (*Continuous variable*)

Variable cuantitativa que es capaz de tomar cualquier valor real dentro de un cierto intervalo de variación. Por ejemplo, la presión arterial o la glucemia.

Variable cualitativa (*Qualitative variable*)

Variable que no es medible numéricamente y que clasifica a los elementos de una población. Por ejemplo, la clasificación funcional de la sintomatología de la insuficiencia cardíaca de la New York Heart Association en cuatro categorías (de la I a la IV).

Variable cuantitativa (*Quantitative variable*)

Variable que es medible numéricamente. Por ejemplo, la altura o la colesterolemia.

Variable de confusión

Véase Factor de confusión.

Variable de eficacia (*Efficacy variable*)

Variable por la que se mide el resultado de un tratamiento o intervención en términos de mejoría, curación o prevención de una enfermedad.

Variable de estratificación (*Stratification variable*)

Variable utilizada para clasificar las unidades de observación en estratos. Generalmente se emplea para categorizar variables continuas. Por ejemplo, la división de la muestra en varios grupos según la hemoglobina glicosilada o los valores de antígeno prostático específico (APE, PSA).

Variable de resultado final primario

Véanse Variable principal de valoración y Variable secundaria de valoración.

Variable de resultado final secundario

Véanse Variable secundaria de valoración y Variable principal de valoración.

Variable de resultado final sustitutiva

Véase Variable sustitutiva.

Variable dependiente (*Dependent variable*)

Variable cuyo valor viene determinado por el de otra variable y cuyo valor no lo fija el experimentador. Por ejemplo, en un ensayo clínico, para evaluar la eficacia de dos medicamentos antihipertensivos, la variable dependiente es la medida de la presión arterial. En un estudio observacional en el que se analiza la asociación entre obesidad y factores dietéticos, una variable dependiente sería el peso.

Variable discreta

Véase Variable categórica.

Variable dura (*Hard variable*)

Variable cuyo valor depende de mediciones objetivas con posibilidad de medición experimental exacta y de fácil reproducibilidad. Por ejemplo, la muerte es la variable más dura, aunque no pueda reproducirse.

Variable independiente (*Independent variable*)

Variable cuyo valor determina el de otra u otras variables y que es determinado por el experimentador. Por ejemplo, en un ensayo clínico para evaluar la eficacia de dos medicamentos antihipertensivos, una variable independiente sería el medicamento empleado. En un estudio observacional en el que se analiza la asociación entre cáncer de vejiga y factores exógenos, una variable independiente sería el grado de exposición a tóxicos industriales. También llamada factor.

Variable intermedia

Véase Variable sustitutiva.

Variable ordinal (*Ordinal variable*)

Variable en la que existe una relación de orden entre sus valores. Por ejemplo, el nivel educativo. Véase Variable categórica.

Variable principal (*End point, Primary outcome variable, Outcome variable*)

Variable (parámetro) que se considera más importante para los objetivos del estudio. Es deseable que sea relevante desde el punto de vista clínico y que su medición sea lo más objetiva posible. El cálculo del tamaño de la muestra se debe realizar teniendo en cuenta esta variable. Por ejemplo, en un ensayo clínico con antibióticos en el shock séptico, la variable principal de evaluación sería la reducción de la mortalidad.

Variable secundaria (*Secondary outcome variable, Secondary variable*)

Variable, diferente de la principal, que se evalúa en un estudio. Puede tener mayor o menor relevancia clínica. En ocasiones, los resultados de estas variables pueden generar nuevas hipótesis. Por ejemplo, en un ensayo clínico con antibióticos en el shock séptico, la variable secundaria de evaluación sería la reducción de la estancia en unidades de cuidados intensivos.

Variable sustitutiva (*Surrogate end-point, Surrogate marker, Surrogate outcome variable, Surrogate variable*)

Variable que se puede medir en lugar de la variable principal, frecuentemente por la dificultad para realizar la medida o la identificación de ésta. Cuando un estudio a corto plazo puede correlacionarse de forma fiable con un determinado beneficio terapéutico a largo plazo, la demostración del beneficio a corto plazo (sustitutivo) se convierte en una evidencia suficiente de eficacia terapéutica. Por ejemplo, un estudio que evaluara la eficacia de un fármaco en la diabetes podría tener, como variable sustitutiva, el descenso de la glucemia, en lugar de la variable principal de evaluación que sería la reducción de las complicaciones debidas a la enfermedad. También se la denomina variable intermedia y variable subrogada.

Variación

Véase Varianza.

Varianza (*Variance*)

Medida de dispersión de una variable respecto a su media aritmética. Se calcula mediante la suma de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media, dividida por

los grados de libertad. La raíz cuadrada de la varianza se denomina desviación estándar. La fórmula para su cálculo es la siguiente:

$$S = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

donde: x_i = cada valor

\bar{x} = media

n = número de individuos (grados libertad)

S = varianza

Varianza, análisis de la

Véase Análisis de la varianza.

Verificación de datos (*Data verification*)

Establecimiento de la corrección y la exactitud de los datos de un estudio. Véase Validación de datos.

Verosimilitudes, razón de

Véase Cociente de probabilidades.

Violación del protocolo (*Protocol violation*)

Falta de seguimiento o incumplimiento de lo especificado en el protocolo de un estudio.

Visita de aleatorización (*Randomization visit*)

Visita en la que los pacientes seleccionados que cumplen con todos los criterios de inclusión, con ninguno de los de exclusión, y que han dado su consentimiento a participar en el estudio son asignados al azar a uno de los posibles tratamientos. En el caso de estudios con medicamentos, se les entrega en esa visita la medicación del estudio.

Visita de prealeatorización (*Pre-randomization visit*)

Cualquier visita realizada a un paciente potencialmente elegible con el propósito de establecer su posible idoneidad para ser incluido en el estudio y que se realiza antes de la visita de aleatorización.

Visita de seguimiento (*Follow-up visit/control*)

Cualquier visita realizada a un paciente incluido en un ensayo clínico. Se realiza entre la visita inicial y la final.

Visita final (*Final visit*)

Última visita a la que acude un paciente incluido en un ensayo clínico. Es la visita en la que se realiza la última evaluación y se cierra la historia clínica referente al estudio.

Visita inicial (*Initial visit, Selection visit*)

Primera visita realizada a un paciente que participa en un ensayo clínico. En ella se comprueba la posible elegibilidad del paciente y se le solicita su consentimiento para participar en la investigación.

Voluntario (*Volunteer*)

Sujeto que ha otorgado libremente su consentimiento para participar en un estudio

epidemiológico o un ensayo clínico. El consentimiento debe ser informado y quedar reflejado en un impreso que firmará el voluntario o en ocasiones un testigo que documenta la voluntariedad. Con frecuencia, se otorga esta denominación a los voluntarios sanos, es decir, a los participantes en estudios no terapéuticos, como los farmacocinéticos y de tolerabilidad de fase I. Sin embargo, el RD 561/1993 art 4 considera voluntarios tanto a los pacientes como a los sanos, con lo que los asimilaría a sujetos del ensayo.

Voluntario sano (*Healthy volunteer, on-ill volunteer*)

Sujeto que, según la información disponible, no padece ninguna enfermedad significativa con relevancia para el estudio propuesto, cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales y que tiene un estado mental que le permite comprender y

otorgar su consentimiento válido para el estudio. Se utiliza también la denominación de voluntario no enfermo. Véase Sesgo del voluntario.

Yates, corrección de (*Yate's correction*)

Método estadístico utilizado en las tablas de dos por dos para corregir la prueba de ji al cuadrado por el hecho de que una distribución continua de ji al cuadrado es utilizada para una variable que es discreta. Esta corrección resta al valor absoluto de las diferencias entre la frecuencias observadas y esperadas 0,5 unidades y, por tanto, hace disminuir el valor del estadístico, aumentando el valor de p y disminuyendo la significación de la prueba. Habitualmente se utiliza cuando los tamaños de las muestras son pequeños.

Zelen, método de

Véase Estudio con consentimiento aleatorizado.

Bibliografía

Asociación Española de Toxicología (Repetto M, Sanz P, editores). Glosario de términos toxicológicos. Sevilla: Asociación Española de Toxicología, 1995.

Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Doyma, 1994.

Bégaud B, Martín Arias LH. Diccionario de farmacología epidemiológica. Barcelona: Masson, 1997.

Bentzen N. An international glossary for general family practice. *Fam Pract* 1995; 12: 342-369.

Burley DM, Clarke JM, Lasagna L. *Pharmaceutical Medicine*. 2nd ed. London: Edward Arnold, 1993.

Carré MC, Jiménez J. Abreviaturas, siglas y acrónimos en el mundo de los medicamentos. *Farm Clín* 1995; 12: 62-75.

Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95, ICH Topic E 8). London: EMEA, 1997.

Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on Structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95, ICH Topic E 3). London: EMEA, 1997.

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guidelines on the efficacy of medicinal products for humans issued by the CPMP/efficacy working party 1995-1996. Madrid: Ediciones Ergón, 1996.

Dukes MNG (ed). *Drug utilization studies*. Copenhagen: WHO Regional Publications, European series, no. 45, 1993.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología clínica*. Barcelona: Ediciones Consulta, 1989.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. St Louis: Mosby, 1996.

García Alonso F, Bakke OM. *Metodología del ensayo clínico*. Monografías Dr Antonio Esteve 11. Barcelona: Fundación Dr Antonio Esteve, 1991.

Guía de ICH de BPC. Guía ICH tripartita y armonizada para la Buena Práctica Clínica (BPC). *El Medicamento I + D* (nº 2, febrero), 1997.

Guyatt G, Patrick D, Feeny D. Glossary. *Controlled Clin Trials* 1991; 12: 274S-280S.

Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med* 1990; 113: 69-76.

Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown, 1987.

Informe de un grupo de estudio de la OMS. *Farmacología clínica: actividades, servicios y enseñanza*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, serie informes técnicos nº 446, 1970.

Kleinbaum DG, Kupperr LL, Morgenstern H. *Epidemiology research. Principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.

Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica*. Madrid: Ediciones Ergón, 1993.

Laporte JR, Tognoni G (ed). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas (Masson-Salvat), 1993.

Last JM. *Diccionario de epidemiología*. Barcelona: Salvat, 1989.

Laurence DR, Shaw LC. *Un glosario para farmacólogos*. Monografías Dr Antonio Esteve 4. Barcelona: Fundación Dr Antonio Esteve, 1987.

Ley del Medicamento. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. BOE sábado 22 de diciembre 1990.

Lloyd J, Raven A (ed). *Handbook of clinical research*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.

Mann RD, Rawlins MD, Auty RM. *A textbook of pharmaceutical medicine. Current practice*. Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1993.

- Matos L (ed). *Farmacoepidemiología*. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia, 1995.
- Meinert CL. *Clinical trials. Design, conduct and analysis*. New York: Oxford University Press, 1986.
- Navarro FA. Traducción y lenguaje en Medicina. Monografías Dr Antonio Esteve 20. Barcelona: Fundación Dr Antonio Esteve, 1997.
- Norman GR, Streiner DL. *PDQ Statistics*. Toronto: B.C. Decker, 1986.
- Orden de 25 junio de 1985, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se regulan los órganos encargados de farmacovigilancia. BOE de 11 de junio de 1985 (corrección de errores en BOE de 26 de julio de 1985).
- Pocock SJ. *Clinical trials. A practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons, 1984.
- Raven A. *Clinical trials. An introduction*. 2nd ed. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1993.
- Real Academia Española. *Diccionario de la Lengua Española*. 21^a ed. Madrid: Espasa Calpe, 1992.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE jueves 13 de mayo de 1993.
- Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos. BOE sábado 29 de mayo de 1993.
- Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio. BOE jueves 24 de noviembre de 1994.
- Real Decreto 2000/1995, de 7 de diciembre, por el que se modifica el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, que regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE viernes 12 de enero de 1996.
- Rothman KL, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina basada en la evidencia*. Madrid: Churchill Livingstone, 1997.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology*. 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991.
- Serrano MA, García-Alonso F, González MJ, Tristán C, Galende I, de Abajo FJ, et al. *Ensayos clínicos en España (1982-1988)*. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías técnicas nº 17. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (Comisión de terminología). *Terminología bioquímico-clínica: vocabulario de metrología*. *Química Clínica* 1994; 13: 257-260.
- Spilker B. *Guide to clinical trials*. New York: Raven Press, 1991.
- Spilker B. *Medical dictionary in six languages*. New York: Raven Press, 1995.
- Spilker B, Cuatrecasas P. *Inside the drug industry*. Barcelona: Prous Science, 1990.
- Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P. *Methodology of clinical drug trials*. 2nd ed. Basel: Karger, 1994.
- Streiner DL, Norman GR, Munroe Blum H. *PDQ Epidemiology*. Toronto: B.C. Decker, 1989.
- Strom BL (ed). *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. Chichester: Wiley, 1994.
- Termcat. *Diccionari d'estadística*. Barcelona: Fundació Barcelona-Termcat, 1994.

Lista de siglas y acrónimos

AABAumento absoluto del beneficio	CVCurriculum vitae
AARAumento absoluto del riesgo	CTX <i>Clinical Trial Exemption Certificate</i> , Producto en fase de investigación clínica
ADR <i>Adverse drug reaction</i> , Reacción adversa	DCIDenominación común internacional
AE <i>Adverse event</i> , Acontecimiento adverso	DDD <i>Defined daily dose</i> , Dosis diaria definida
ANCOVAAnálisis de la covarianza	DEDesviación estándar
ANOVAAnálisis de la varianza	DF <i>Degrees of freedom</i> , Grados de libertad
ABI <i>Absolute benefit increase</i> , Aumento absoluto del beneficio	DIDensidad de incidencia
AR <i>Absolute risk</i> , Riesgo absoluto	DMTDosis máxima tolerada
ARI <i>Absolute risk increase</i> , Aumento absoluto del riesgo	DOEDenominación oficial española
ARBAumento relativo del beneficio	DUS <i>Drug utilization study</i> , Estudio de utilización de medicamentos
ARRAumento relativo del riesgo	EBM <i>Evidence-based medicine</i> , Medicina basada en la evidencia.
ARR <i>Absolute risk reduction</i> , Reducción absoluta del riesgo	EEMError estándar de la media
AVACAño/s de vida ajustado/s por calidad	EMEA <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> , Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
BPCBuena Práctica Clínica	EUMEstudio de utilización de medicamentos
BPFBuena Práctica de Fabricación	FDA <i>Food and Drug Administration</i>
BPLBuena Práctica de Laboratorio	GCGarantía de calidad
BPMBuena Práctica de Manufactura	GCP <i>Good clinical practice</i> , Normas de buena práctica clínica
CANDA <i>Computer Assisted New Drug Application</i> , Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica	glGrados de libertad
CECComité de Ensayos Clínicos	GLP <i>Good Laboratory Practice</i> , Normas de buena práctica de laboratorio
CEICComité Ético de Investigación Clínica	GMP <i>Good Manufacturing Practices</i> Normas de buena práctica de fabricación
CI <i>Confidence interval</i> , Intervalo de confianza	ICIntervalo de confianza
CPMP <i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i> , Comité de Especialidades Farmacéuticas	I+DInvestigación y desarrollo
CRA <i>Clinical Research Assistant</i> , Asistente de investigación clínica	ICH <i>International Conference on Harmonization</i>
CRDCuaderno de recogida de datos	IMEÍndice de mortalidad estandarizada
CRF <i>Case report form</i> . Cuaderno de recogida de datos	IND <i>Investigational New Drug</i> , Producto en fase de investigación clínica
CRO <i>Contract Research Organization</i> , Organización de investigación por contrato	INDA <i>Investigational New Drug Application</i> , Solicitud de producto en fase de investigación clínica
CV <i>Coefficient of variation</i> , Coeficiente de variación		

INN	<i>International Nonproprietary Name</i> , Denominación común internacional	QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> , Año de vida ajustado por calidad
IRB	<i>Institutional Review Board</i> , Comité de Ética, Comité Ético de Investigación Clínica	QAU	<i>Quality Assurance Unit</i> , Unidad de Garantía de Calidad
MANOVA	<i>Multivariate analysis of variance</i> , Análisis de la varianza multivariado	RA	Riesgo absoluto
MID	<i>Minimum intolerated dose</i> , Dosis mínima no tolerada	RAM	Reacción adversa a medicamento
MTD	<i>Maximum tolerated dose</i> , Dosis máxima tolerada	RAR	Reducción absoluta del riesgo
NCE	<i>New Chemical Entity</i> , Nueva entidad química	R&D	<i>Research and development</i> , Investigación y desarrollo
NDA	<i>New Drug Application</i> , Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica	RBI	<i>Relative benefit increase</i> , Aumento relativo del beneficio
NNH	<i>Number needed to be treated to harm</i> , Número necesario de pacientes a tratar para producir un efecto perjudicial	RCT	<i>Randomized controlled trial</i> , Ensayo clínico controlado
NNT	<i>Number needed to treat/to be treated</i> , Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso	RME	Razón de Mortalidad Estandarizada
OR	<i>Odds ratio</i> , Razón de posibilidades	ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> , Curva de características funcionales
PEI	Producto en fase de investigación clínica	RR	<i>Relative risk</i> , Riesgo relativo
PMS	<i>Postmarketing surveillance</i> , Estudio de postcomercialización	RRI	<i>Relative risk increase</i> , Aumento relativo del riesgo
PNT	Procedimientos normalizados de trabajo	RRR	<i>Relative risk reduction</i> , Reducción relativa del riesgo
QA	<i>Quality assurance</i> , Garantía de calidad	SD	<i>Standard deviation</i> , Desviación estándar
		SEM	<i>Standard error of the mean</i> , Error estándar de la media
		SMR	<i>Standardized Mortality Ratio</i> , Razón de mortalidad estandarizada
		SOP	<i>Standard operating procedures</i> , Procedimientos normalizados de trabajo
		UGC	Unidad de garantía de calidad

Términos inglés-castellano

Absolute benefit increase	Aumento absoluto del beneficio
Absolute bioavailability	Biodisponibilidad absoluta
Absolute risk	Riesgo absoluto
Absolute risk increase	Aumento absoluto del riesgo
Absolute risk reduction	Reducción absoluta del riesgo
Accessible population	Población accesible
Accuracy	Precisión
Actuarial method	Método actuarial
Adherence	Cumplimiento
Adverse drug reaction	Reacción adversa
Adverse effect	Reacción adversa
Adverse event	Acontecimiento adverso
Adverse reaction	Reacción adversa
Agreement	Concordancia
Alternative hypothesis	Hipótesis alternativa
All-or-none response	Respuesta del todo o nada
Analytical study	Estudio analítico
Analogy	Analogía, Razonamiento por analogía
Analysis of secular trends	Análisis de series temporales (seculares)
Analysis of temporal trends	Análisis de series temporales (seculares)
Analysis of covariance	Análisis de la covarianza (ANCOVA)
Analysis of variance	Análisis de la varianza (ANOVA)
Area under the ROC curve	Área bajo la curva de características funcionales
Assignment	Asignación
Association	Asociación
Audit	Inspección
Audit certificate	Certificado de auditoría
Audit statement	Certificado de auditoría
Augmented adverse reaction	Reacción adversa tipo A
Autocorrelation	Autocorrelación
Autonomy	Autonomía
Average	Media aritmética
Baseline characteristics	Características basales
Baseline variable	Variable basal
Basic research	Investigación básica
Bayes's rule	Teorema de Bayes
Bayesian analysis	Análisis de Bayes
Bayesian method	Método bayesiano
Before and after design	Diseño de antes y después
Before and after study	Estudio de antes y después
Belmont report	Belmont, informe
Beneficence	Beneficencia
Benefit to risk ratio	Relación beneficio-riesgo
Berkson bias	Sesgo de Berkson

Bernouilli distribution	Distribución de Bernouilli
Between-subjects variability	Variabilidad interindividual
Bias	Sesgo
Binary variable	Variable binaria
Binomial distribution	Distribución binomial
Bioavailability	Biodisponibilidad
Bioequivalence	Bioequivalencia
Biological gradient	Gradiente biológico
Biomedical ethics	Bioética
Bizarre adverse reaction	Reacción adversa tipo B
Blind/ed	Ciego
Blind/ed evaluation	Evaluación ciega por terceros
Block/ed randomization	Asignación aleatoria por bloques
Blocking randomization	Asignación aleatoria por bloques
Bridging study	Estudio puente
Calibration	Calibración
Carry-over effect	Efecto residual
Case control study	Estudio de casos y controles
Case fatality rate	Tasa de letalidad
Case-finding	Búsqueda de casos
Case report form	Cuaderno de recogida de datos
Case series study	Estudio de series de casos clínicos
Categoric variable	Variable categórica
Causality	Causalidad, inferencia causal
Causation	Causalidad, inferencia causal
Chance	Azar
Chi-square	Ji al cuadrado
Chi-square distribution	Distribución de ji al cuadrado
Chi-square test	Prueba de ji al cuadrado
Clinical drug development phases	Fase/s del desarrollo clínico de un fármaco
Clinical Epidemiology	Epidemiología clínica
Clinical guideline	Protocolo clínico
Clinical Pharmacology	Farmacología clínica
Clinical practice guideline	Protocolo clínico
Clinical project leader	Responsable de proyecto de investigación
Clinical protocol	Protocolo clínico
Clinical relevance	Relevancia clínica
Clinical research	Investigación clínica
Clinical Research Assistant	Asistente de investigación clínica
Clinical significance	Significación clínica
Clinical trial	Ensayo clínico
Clinical trial phase	Fase/s del ensayo clínico
Cochrane collaboration	Colaboración Cochrane
Coding dictionary	Diccionario de codificación
Coefficient of correlation	Coefficiente de correlación
Coefficient of variation	Coefficiente de variación
Coherence	Coherencia
Cohort study	Estudio de cohorte
Committee for Proprietary Medicinal Products	Comité de Especialidades Farmacéuticas
Community trial	Ensayo comunitario
Comparative group	Grupo control
Comparison group	Grupo control
Compassionate use	Uso compasivo
Compliance	Cumplimiento, observancia
Concurrent control	Control concurrente
Concurrent validity	Validez concurrente

Confidence interval	Intervalo de confianza
Confidence limit	Límite de confianza
Confounding	Factor de confusión
Consistency	Consistencia
Contract Research Organization	Organización de investigación por contrato
Construct validity	Validez teórica
Content validity	Validez de contenido
Contingency tables	Tabla de contingencia
Continuous variable	Variable continua
Control	Control, Grupo control
Control group	Grupo control
Controlled clinical trial	Ensayo clínico controlado
Correlation	Correlación
Correlation study	Estudio de correlación
Cost-benefit analysis	Análisis de coste-beneficio
Cost-benefit ratio	Razón de coste-beneficio
Cost-effectiveness analysis	Análisis de coste-efectividad
Cost-effectiveness ratio	Razón de coste-efectividad
Cost-minimisation analysis	Análisis de minimización de costes
Cost-utility analysis	Análisis de costo-utilidad
Counselling	Consejo
Counterfeiting	Falsificación
Criterion standard	Patrón de comparación
Criterion validity	Validez de criterio
Cronbach's alpha	Alfa de Cronbach
Cross-over design	Diseño cruzado
Cross-sectional study	Estudio transversal
Cumulative incidence	Incidencia acumulada
Cumulative metaanalysis	Metaanálisis acumulativo
Curriculum vitae	Curriculum vitae
Data entry	Datos, entrada de
Data validation	Validación de datos
Data verification	Verificación de datos
Decile	Decil
Deferred consent	Consentimiento informado diferido
Defined daily dose	Dosis diaria definida
Degrees of freedom	Grados de libertad
Dependent variable	Variable dependiente
Descriptive study	Estudio descriptivo
Detection bias	Sesgo de detección
Diagnostic validity	Validez diagnóstica
Digit preference	Preferencia de números dígitos
Direct standardization	Ajuste directo
Distribution	Distribución
Dose finding study	Estudio de búsqueda de dosis
Dose ranging study	Estudio de búsqueda de dosis
Dose response	Dosis respuesta
Dose-response relationship	Relación dosis-respuesta
Double blind/ed	Doble ciego
Double dummy	Doble simulación
Double mask/ed	Doble ciego
Drop-out	Abandono
Drug	Fármaco, medicamento, sustancia medicinal
Drug Approval Application	Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica
Drug development phases	Fase/s del desarrollo de un fármaco

Drug interaction	Interacción farmacológica
Drug regulatory approval	Registro de especialidades farmacéuticas
Drug regulatory review	Registro de especialidades farmacéuticas
Drug utilization study	Estudio de utilización de medicamentos
Ecological fallacy	Falacia ecológica
Effect	Efecto
Effectiveness	Efectividad
Efficacy	Eficacia
Efficacy variable	Variable de eficacia
Efficiency	Eficiencia
Eligible patient	Paciente elegible
Empirical validity	Validez empírica
End point	Variable principal de evaluación
Epidemiological research	Investigación epidemiológica
Epidemiology	Epidemiología
Equivalence study	Estudio de equivalencia
Equivalence trial	Estudio de equivalencia
α -Error	Error α
β -Error	Error β
Ethical committee	Comité de Ética, Comité de Ética Asistencial
Ethical standards	Principios bioéticos
Ethics Committee	Comité de Ética, Comité de Ética Asistencial
Ethics manual	Deontología médica, código de
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
Experimental evidence	Evidencia experimental
Experimental group	Grupo experimental
Experimental study	Estudio experimental
Expert report	Informe de experto
Explanatory analysis	Análisis explicativo
Explanatory clinical trial	Ensayo clínico explicativo
External validity	Validez externa
Evidence-based medicine	Medicina basada en la evidencia
Face validity	Validez frontal
Factor	Factor
Factorial design	Diseño factorial
Fallacy	Falacia
False negative rate	Tasa de falsos negativos o pseudonegativos
False negative result	Falso negativo, resultado
False positive rate	Tasa de falsos positivos o pseudopositivos
False positive result	Falso positivo, resultado
Falsification	Falsificación
Final report	Informe final
Final visit	Visita final
Fisher's exact test	Prueba exacta de Fisher
Fishing expedition studies	"Salir de pesca"
Fishing expedition analysis	"Salir de pesca"
Follow-up control	Visita de seguimiento
Follow-up visit	Visita de seguimiento
Fraud	Fraude
Frequency distribution	Distribución de frecuencias
Generic drug	Medicamento genérico
Geometric mean	Media geométrica
Gold standard	Patrón de oro
Good clinical practices	Normas de buena práctica clínica
Good laboratory practices	Normas de buena práctica de laboratorio

Good manufacturing practices	Normas de buena práctica de fabricación
Graded responses	Respuesta gradual
Hard variable	Variable dura
Hawthorne effect	Efecto Hawthorne
Health Education	Educación sanitaria
Health Promotion	Promoción de la salud
Health-related quality of life	Calidad de vida relacionada con la salud
Health services research	Investigación en servicios sanitarios
Healthy volunteer	Voluntario sano
Healthy worker effect	Efecto del trabajador sano
Helsinki, declaration of	Helsinki, declaración de
Heterogeneity	Heterogeneidad
Heteroscedasticity	Heteroscedasticidad
Historical cohorts	Estudio de cohorte retrospectivo
Historical control	Control histórico
Historical control study	Estudio de controles históricos
Homogeneity	Homogeneidad
Homoscedasticity	Homoscedasticidad
Hypothesis	Hipótesis
Iceberg phenomenon	Fenómeno iceberg
Idiosyncrasy	Idiosincrasia
Incidence	Incidencia
Incidence density	Densidad de incidencia
Independence	Independencia
Independent Ethics Committee	Comité de Ética
Independent variable	Variable independiente
Indicator	Indicador
Indirect standardization	Ajuste indirecto
Information bias	Sesgo de información
Informed consent	Consentimiento informado
Initial visit	Visita inicial
Inspection	Inspección
Intention to treat analysis	Análisis por intención de tratar
Interaction	Interacción
Interim analysis	Análisis intermedio
Internal consistency	Consistencia interna
Internal validity	Validez interna
International Nonproprietary Name	Denominación común internacional
Intervention	Intervención
Intervention study	Estudio de intervención, Ensayo clínico
Interviewer bias	Sesgo del entrevistador
Intraclass correlation	Correlación intraclase
Investigational New Drug	Producto en fase de investigación clínica
Investigational New Drug Application	Solicitud de producto en fase de investigación clínica
Investigator	Investigador
Investigator brochure	Manual de investigador
Judgement by analogy	Razonamiento por analogía
Kaplan-Meier method	Método de Kaplan-Meier
Kappa index	Índice de Kappa
Kurtosis	Curtosis
Lasagna's law	Lasagna, ley de
Latin square	Cuadrado latino
Lineal regression	Regresión lineal
Likelihood ratio	Cociente de probabilidades
Logistic regression	Regresión logística

Log-rank test	Prueba de log-rank
Mann-Whitney U test	Prueba U de Mann-Whitney
Manual of procedures	Manual de procedimientos
Mask/ed	Ciego
Matching	Emparejamiento
Maximal tolerated dose	Dosis máxima tolerada
McNemar test	Prueba de McNemar
Mean	Media aritmética
Measurement bias	Sesgo de medición
Median	Mediana
Medical record	Historia clínica
Medicinal substance	Sustancia medicinal
Medicine	Medicamento, sustancia medicinal
Memory bias	Sesgo de memoria
Megatrial	Megaensayo
Meta-analysis	Metaanálisis
Minimisation	Minimización
Minimal intolerated dose	Dosis mínima no tolerada
Missclassification bias	Sesgo de clasificación incorrecta
Mode	Moda
Molecular epidemiology	Epidemiología molecular
Monitor	Monitor
Monitoring	Monitorización
Montecarlo simulation	Simulación de Montecarlo
Morbidity rate	Tasa de morbilidad
Mortality rate	Tasa de mortalidad
Multicenter	Multicéntrico
Multicenter clinical trial	Ensayo clínico multicéntrico
Multicenter study	Estudio multicéntrico
Multiple comparison test	Comparaciones estadísticas múltiples
Multiple regression	Regresión múltiple
Multivariate analysis of variance	Análisis de la varianza multivariado
N of 1 trial	Ensayo clínico de n igual a 1
Negative predictive value	Valor predictivo negativo
Nested case control study	Estudio anidado de casos y controles
New Chemical Entity	Nueva entidad química
New Drug Application	Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica
Nocebo	Nocebo
Non-blind/ed clinical trial	Ensayo clínico abierto
Non-controlled clinical trial	Ensayo clínico no controlado
Non-ill volunteer	Voluntario sano
Non maleficence	No maleficencia
Non-parametric statistical test	Pueba estadística no paramétrica
Non-parametric test	Prueba estadística no paramétrica
Non-therapeutic study	Estudio sin finalidad terapéutica
Non-therapeutic trial	Estudio sin finalidad terapéutica
Normal distribution	Distribución normal
Null hypothesis	Hipótesis nula
Number needed to be treated	Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso
Number needed to treat	Número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso
Number needed to be treated to harm	Número de pacientes a tratar para producir un efecto perjudicial

Number needed to treat to harm	Número de pacientes a tratar para producir un efecto perjudicial
Number preference	Preferencia de números
Nuremberg code	Nuremberg, código de
Object	Objeto
Objective	Objetivo, Objeto
Observer bias	Sesgo de observación o del observador
Odds ratio	Razón de posibilidades
One sided test	Prueba unilateral
One-tailed test	Prueba unilateral
Open clinical trial	Ensayo clínico abierto
Open label clinical trial	Ensayo clínico abierto
Ordinal variable	Variable ordinal
Orphan drug	Medicamento huérfano
Outcome variable	Variable principal de evaluación
Outlier	Valor atípico
Outpatient	Paciente ambulatorio
Overlapping effect	Efecto de solapamiento
p , Probability value	p , valor de probabilidad
Paired t-test	Prueba t para datos emparejados
Parallel clinical trial	Ensayo clínico paralelo
Parallel design	Diseño paralelo
Parameter	Parámetro
Parametric statistical test	Prueba estadística paramétrica
Parametric test	Prueba estadística paramétrica
Patient follow-up	Seguimiento del paciente
Pearson's correlation	Correlación de Pearson
Peer review	Revisión científica
Percentile	Percentil
Pilot study	Estudio piloto
Pharmaceutical form	Forma farmacéutica
Pharmacodynamics	Farmacodinamia
Pharmacoeconomy	Farmacoeconomía
Pharmacoepidemiology	Farmacoepidemiología
Pharmacogenetics	Farmacogenética
Pharmacokinetics	Farmacocinética
Pharmacological interaction	Interacción farmacológica
Pharmacology	Farmacología
Pharmacopoeia	Farmacopea
Pharmacovigilance	Farmacovigilancia
Pharmacy	Farmacia
Phase 0 trial	Ensayo clínico en fase 0
Phase I trial	Ensayo clínico en fase I
Phase II trial	Ensayo clínico en fase II
Phase III trial	Ensayo clínico en fase III
Phase IV trial	Ensayo clínico en fase IV
Pilot study	Estudio piloto
Pivotal study	Estudio fundamental
Placebo	Placebo
Placebo effect	Efecto placebo
Placebo reactor	Sensibilidad al placebo
Plausibility of causal relationship	Plausibilidad
Play the winner design/trial	Diseño <i>play the winner</i> (regla de jugar al ganador)
Poisson distribution	Distribución de Poisson

Population attributable risk	Riesgo absoluto poblacional
Positive predictive value	Valor predictivo positivo
Postmarketing drug surveillance study	Farmacovigilancia
Postmarketing surveillance study	Estudio de postcomercialización
Post-randomization losses	Pérdidas postaleatorización
Power	Poder estadístico, Potencia estadística
Pragmatic clinical trial	Ensayo clínico pragmático
Preclinical research	Investigación preclínica
Predictive validity	Validez predictiva
Preference between two treatment periods	Preferencia entre dos períodos de tratamiento
Pre-randomization losses	Pérdidas prealeatorización
Pre-randomization visit	Visita prealeatorización
Prevalence	Prevalencia
Prevalence bias	Sesgo de incidencia/prevalencia
Prevention	Prevención
Primary objective	Objetivo principal
Primary outcome variable	Variable principal de evaluación
Primary Prevention	Prevención primaria
Primordial Prevention	Prevención primordial
Principal investigator	Investigador principal
Probability	Probabilidad
Probability value	p, valor de probabilidad
Probit	Probit
Prognostic factor	Factor pronóstico
Promotional clinical trial	Ensayo clínico promocional
Prospective study	Estudio prospectivo
Protocol	Protocolo
Protocol violation	Violación del protocolo
Protopathic bias	Sesgo protopático
Provider bias	Sesgo del proveedor
Publication bias	Sesgo de publicación
Qualitative variable	Variable cualitativa
Quality assessment	Garantía de calidad
Quality assessment	Control de calidad
Quality assurance	Garantía de calidad
Quality assurance unit	Unidad de garantía de calidad
Quality control	Control de calidad
Quality of life	Calidad de vida
Quantal response	Respuesta del todo o nada
Quantitative variable	Variable cuantitativa
Quartile	Cuartil
Questionnaire	Cuestionario
Random	Aleatorio
Random	Azar
Random number	Número aleatorio
Random sample	Muestra aleatoria
Random variable	Variable aleatoria
Randomization	Aleatorización, Asignación aleatoria
Randomization code	Código de aleatorización
Randomization visit	Visita de aleatorización
Randomized assignment	Asignación aleatoria
Randomized controlled trial	Ensayo clínico controlado
Randomized controlled clinical trial	Ensayo clínico controlado
Randomized consent study	Estudio de consentimiento aleatorizado
Range	Rango
Rank	Ordenación (véase Rango)

Rank order	Orden de rangos
Rate	Tasa
Ratio	Razón
Reasoning by analogy	Razonamiento por analogía
Receiver Operating Characteristic	Curva de características funcionales
Receiver Operating Characteristic Curve	Curva de características funcionales
Record-linkage study/method	Estudio/método de conexión de registros
Recruitment	Reclutamiento
Refereeing	Revisión científica
Reference bias	Sesgo de referencia
Referral bias	Sesgo de remisión
Registry	Registro
Regression analysis	Análisis de regresión
Regression to the mean	Regresión a la media
Regression toward the mean	Regresión a la media
Regulatory approval application	Solicitud de autorización de especialidad farmacéutica
Relative benefit increase	Aumento relativo del beneficio
Relative bioavailability	Biodisponibilidad relativa
Relative risk	Riesgo relativo
Relative risk increase	Aumento relativo del riesgo
Relative risk reduction	Reducción relativa del riesgo
Reliability	Fiabilidad, precisión, repetibilidad
Remote data entry	Datos, entrada a distancia
Replacement of subjects	Substitución de sujetos
Representative sample	Muestra representativa
Reproducibility	Fiabilidad, precisión, reproducibilidad
Rescue treatment	Tratamiento de rescate
Research	Investigación
Research Committee	Comité de Investigación
Researcher	Investigador
Research and development	Investigación y desarrollo
Respect for autonomy	Respeto por las personas
Responsiveness	Sensibilidad
Retrospective cohort study	Estudio de cohorte retrospectivo
Retrospective study	Estudio retrospectivo
Risk	Riesgo
Risk factor	Factor de riesgo
Risk marker	Marcador de riesgo
Run-in period	Período de preinclusión
Safety	Seguridad
Safety study	Estudio de seguridad
Sample	Muestra
Sample size	Tamaño de la muestra
Sample size calculation	Cálculo del tamaño de la muestra
Screening	Cribado
Secondary objective	Objetivo secundario
Secondary prevention	Prevención secundaria
Secondary outcome variable	Variable secundaria de evaluación
Secondary variable	Variable secundaria de evaluación
Selection bias	Sesgo de selección
Selection visit	Visita inicial
Sensibility	Sensibilidad
Sensitivity	Sensibilidad
Sensitivity analysis	Análisis de sensibilidad
Sequential analysis	Análisis secuencial

Sequential design	Diseño secuencial
Serendipity	Serendipitia
Serious adverse event	Acontecimiento adverso grave
Sham	Simulación
Simple mask/ed	Simple ciego
Simple randomization	Asignación aleatoria simple
Simpson's paradox	Paradoja de Simpson
Simulation	Simulación
Single blind/ed	Simple ciego
Single center clinical trial	Ensayo clínico unicéntrico
Single center study	Estudio unicéntrico
Single clinical trial	Ensayo clínico unicéntrico
Skewness	Asimetría
Soft variable	Variable blanda
Spearman's correlation	Correlación de Spearman
Specificity	Especificidad
Spontaneous reporting of adverse reactions	Notificación espontánea de reacciones adversas
Sponsor	Promotor
Standard deviation	Desviación estándar
Standard error of the mean	Error estándar de la media
Standardization	Ajuste
Standardization	Normalización
Standard Operating Procedures	Procedimientos normalizados de trabajo
Standard treatment	Tratamiento de referencia
Standardized mortality ratio	Índice de mortalidad estandarizada
Statistical inference	Inferencia estadística
Statistical power	Potencia estadística
Statistical significance	Significación estadística
Statistical significance, level of	Significación estadística, nivel de
Steering committee	Comité de expertos
Stratification	Estratificación
Stratification variable	Variable de estratificación
Stratified randomization	Asignación aleatoria estratificada
Stratified sample	Muestra estratificada
Strength of the association	Magnitud de asociación
Student's t test	Prueba t de Student
Study medication	Muestra para investigación clínica
Study population	Población del estudio
Subgroup analysis	Análisis de subgrupos
Subinvestigator	Investigador colaborador
Subjective	Subjetivo
Surrogate end-point	Variable sustitutiva
Surrogate marker	Variable sustitutiva
Surrogate outcome variable	Variable sustitutiva
Surrogate variable	Variable sustitutiva
Surveillance	Monitorización
Survival analysis	Análisis de supervivencia
Survival rate	Tasa de supervivencia
Systematic review	Revisión sistemática
Target population	Población diana
Temporality	Temporalidad
Tertiary prevention	Prevención terciaria
Test group	Grupo experimental
Test of significance	Prueba de significación estadística
Tolerability	Estudio de tolerabilidad

Tolerability study	Estudio de tolerabilidad
Tolerance	Tolerancia
Toxicity	Toxicidad
Toxicology	Toxicología
Trialist	Sujeto del ensayo
Triple blind/ed	Triple ciego
Triple mask/ed	Triple ciego
Two by two tables	Tablas de dos por dos (2 x 2)
Two-sided test	Prueba bilateral
Two-tailed test	Prueba bilateral
Type A adverse reaction	Reacción adversa tipo A
Type B adverse reaction	Reacción adversa tipo B
U Mann-Whitney test	Prueba U de Mann-Whitney
Unexpected adverse event	Acontecimiento adverso inesperado
Unicenter clinical trial	Ensayo clínico unicéntrico
Unicenter study	Estudio unicéntrico
Unpaired t-test	Prueba <i>t</i> para datos independientes
Validation	Validación
Validity	Exactitud, Validez
Variability	Variabilidad
Variable	Variable
Variance	Varianza
Volunteer	Voluntario
Volunteer bias	Sesgo de voluntario
Wash-out period	Período de lavado
Wilcoxon test	Prueba de Wilcoxon
Wilcoxon signed-rank sum test	Prueba de Wilcoxon
Withdrawal	Retirada
Within-subject variability	Variabilidad intraindividual
Yate's correction	Yates, corrección de

Apéndices

Declaración de Helsinki*

Recomendaciones para guía de médicos en investigación biomédica en la que participan sujetos humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia (junio de 1964) y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia (octubre de 1983), la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong (septiembre de 1989) y la 48ª Asamblea General, Somerset West, República de Sudáfrica (octubre de 1996).

Introducción

La misión del médico es la de salvaguardar la salud de la gente. Sus conocimientos y conciencia estarán dedicados al cumplimiento de esta misión.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial obliga al médico con las palabras "La salud de mi paciente será mi primera consideración" y el Código Internacional de Ética Médica declara que: "El médico actuará solamente en interés del paciente cuando al proporcionar cuidados médicos pudieran tener el efecto de debilitar las condiciones físicas y mentales del paciente".

El objetivo de la investigación biomédica que implique seres humanos, debe ser mejorar el diagnóstico, procedimientos terapéuticos y profilácticos y el entendimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

En la práctica médica diaria, la mayoría de los diagnósticos, procedimientos terapéuticos y profilácticos implican riesgos. Esto es aplicable, especialmente, a la investigación biomédica.

El progreso médico está basado en la investigación, que en última instancia, deberá apoyarse en la experimentación en la que participan seres humanos.

En el campo de la investigación biomédica debe reconocerse una distinción fundamental entre investigación médica, en la que el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para un paciente, y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y sin un valor directo diagnóstico o terapéutico para la persona objeto de la investigación.

Debe tenerse un cuidado especial en la investigación que pueda afectar al medio ambiente y deberá respetarse el bienestar de los animales de investigación.

Debido a que es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio sean aplicados a humanos para el ulterior conocimiento científico y para ayudar a la humanidad que sufre, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como guía para cada uno de los médicos participantes en investigación biomédica en la que participen seres humanos. Deberán someterse a revisión en el futuro. Deberá enfatizarse que los patrones descritos son sólo una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no están exentos de las responsabilidades criminales, civiles y éticas según las leyes de sus propios países.

I. Principios básicos

1. La investigación biomédica en la que participan seres humanos deberá estar de acuerdo con los principios científicos generalmente aceptados y deberá basarse en una adecuada experimentación de laboratorio y animal, realizada adecuadamente, así como en un perfecto conocimiento de la literatura científica.
2. El diseño y cumplimiento de cada uno de los procedimientos experimentales en los que participen seres humanos, deberá estar claramente definido en un protocolo

* Autorización de reproducción solicitada a la *World Medical Association*.

experimental que deberá ser transmitido para consideración, comentarios y guía, a un comité especialmente designado e independiente del investigador y del patrocinador, asegurando que este comité independiente está en conformidad con las leyes y regulaciones del país en el que se realiza la investigación experimental.

3. La investigación biomédica en la que participen seres humanos deberá realizarse solamente por personas calificadas científicamente y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad del sujeto deberá recaer siempre en una persona médica calificada y nunca en el sujeto de la investigación, aun a pesar de que ésta haya otorgado su consentimiento.
4. La investigación médica, en la que participen humanos, no podrá realizarse legítimamente a menos que la importancia del objetivo guarde proporción con el riesgo inherente al sujeto.
5. Cada proyecto de investigación biomédica en el que participen humanos deberá estar precedido por una cuidadosa valoración de los posibles riesgos en comparación con los beneficios que se buscan en el paciente o para otros. Deberá prevalecer, en todo momento, el interés del sujeto sobre cualquier otro interés científico y social.
6. Siempre se ha de respetar la integridad y seguridad del sujeto participante en la investigación. Se tomarán todas las precauciones para respetar la confidencialidad del sujeto y minimizar el impacto que pudiera tener el estudio sobre su integridad física y mental, así como sobre su personalidad.
7. Los médicos deberían abstenerse de participar en proyectos de investigación a menos que estén seguros de que los riesgos son predecibles. Los médicos deberán abandonar cualquier investigación en la que se observe que los riesgos son superiores a los beneficios potenciales.
8. En lo referente a la publicación de los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los resultados. Los informes de experimentación que no estén de acuerdo con los principios establecidos en esta Declaración, no deberán ser aceptados para su publicación.
9. En cualquier investigación con seres humanos, cada sujeto debe ser informado

adecuadamente de los objetivos, métodos, posibles beneficios y riesgos potenciales del estudio, así como también de las incomodidades que conllevará. Deberán ser informados de que tienen total libertad para abstenerse de participar en el estudio y de que son libres para revocar su consentimiento libre e informado, preferiblemente por escrito.

10. Al obtener el consentimiento informado para un proyecto de investigación, el médico deberá ser especialmente cauto de si el sujeto tiene una relación de dependencia con él o de si accede a otorgar su consentimiento bajo presión. En este caso, el consentimiento informado deberá ser solicitado por un médico que no esté ligado a la investigación y que no tenga relación oficial con el proyecto.
11. En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado deberá solicitarse al responsable legal, de acuerdo con la legislación nacional. Cuando la incapacidad física o mental hace imposible el otorgamiento del consentimiento informado, o cuando el sujeto sea un menor, el permiso del familiar responsable sustituye al del sujeto, de acuerdo con la legislación nacional. Siempre que el menor pueda otorgar su consentimiento, se deberá solicitar el consentimiento del menor, además del consentimiento del responsable legal del mismo.
12. El protocolo de investigación siempre deberá contener una declaración de las consideraciones éticas apropiadas y deberá indicar que se cumplen los principios enunciados en esta Declaración.

II. Investigación médica combinada con atención profesional (Investigación Clínica)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico deberá tener libertad para utilizar cualquier nuevo diagnóstico o medida terapéutica, si, en su criterio, ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
2. Los posibles beneficios, peligros e incomodidades de un nuevo método, deberán valorarse frente a las ventajas del mejor diagnóstico y del mejor método terapéutico.
3. En cualquier estudio médico –incluyéndose a los sujetos del grupo control – deberá

asegurárseles el mejor diagnóstico y método terapéutico disponible. Esto no excluye la utilización de un placebo inerte en los estudios en los que no se disponga de métodos diagnósticos o terapéuticos de eficacia demostrada.

4. La negativa del paciente a participar en un estudio nunca deberá interferir en la relación médico-paciente.
5. Si el médico considera esencial no solicitar el consentimiento informado, deberá manifestar las razones concretas de esta decisión en el protocolo experimental, para su transmisión al comité independiente (1.2).
6. El médico puede combinar la investigación médica con la práctica profesional, ya que el objetivo es la adquisición de nuevos conocimientos médicos, solamente hasta el extremo de que la investigación médica está justificada en base a su potencial valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica en la que participen humanos (Investigación Biomédica no Clínica)

1. En la pura aplicación científica de la investigación médica realizada en seres humanos, es obligación y deber del médico ser el protector de la vida y de la salud de aquella persona en la que esté realizando dicha investigación.
2. Los sujetos deberán ser voluntarios –bien sean personas sanas o pacientes- para quienes el diseño del experimento no está relacionado con su enfermedad.
3. El investigador o el equipo de investigación deberá terminar dicho estudio si en su criterio puede, de continuarse, ser lesivo para el individuo.
4. En la investigación en humanos, el interés de la ciencia y la sociedad nunca prevalecerá sobre cualquier consideración relacionada con el bienestar del sujeto.

BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO

Jueves 13 de mayo de 1993. BOE número 114. Fascículo Primero. Páginas 14346-14364.

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 1491.1.1.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 destinados 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 educacional.

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 período 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 tratamien-

to, 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 el 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 período 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 para ello 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 (RCL 1988\2279), 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 regirá 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 sólo 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.

Disposición adicional 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.

Disposición adicional segunda. Facultad de modificación.

Se autoriza al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar el contenido de los anexos del presente Real Decreto.

Disposición transitoria 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.

Disposición transitoria 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.

Disposición derogativa 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.

Disposición 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:
 - a) Primer ensayo clínico de un PEI autorizado o en trámite.
 - b) Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI, indicando el código de éste.
 - c) Primer ensayo clínico en una nueva indicación.
 - d) Ensayo clínico en una nueva indicación con ensayo clínico previamente autorizado en esa condición, indicando el número de ese ensayo.
 - e) 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 íes 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 (1):

- 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.

(1) Señálese lo que proceda

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 (1) del estudio:
(título y código)

Que dicha modificación/anulación (1) se solicita por
.....
(justificar el motivo de la petición)

Que la modificación solicitada se refiere a (especificar)

SOLICITA:

Le sea autorizada la modificación/anulación (1) anteriormente referida, para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

- Resumen del protocolo según el formato reglamentario.
- Aprobación del CEIC (2)

.....
Fecha y firma del promotor

.....
Fecha y firma del investigador principal

Ilmo. Sr. Director general de Farmacia y Productos Sanitarios.

(1) Táchese lo que no proceda

(2) Sólo es necesario cuando se soliciten modificaciones relevantes.

ANEXO 3

Compromiso del investigador

Don

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico código de protocolo
titulado
.....
.....

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de
.....
.....
como investigadores colaboradores.

En a de de

Firmado:

Firmado:

Don/doña
Investigador principal.

Don/doña
Investigadores colaboradores (si procede).

ANEXO 4

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Don/doña
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de
.....
(título)

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor
para que se realice el ensayo clínico código de protocolo
titulado

.....
.....

con los medicamentos
y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Centro,
por
como investigador principal.

Lo que firmo en a de de

Firmado:
Don/doña

ANEXO 5

Conformidad de la Dirección del Centro

Don/doña Director del Hospital/Centro
y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor
para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico código de protocolo
titulado
.....
.....
con los medicamentos
y que será realizado por
.....
como investigador principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especi-
can todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en a de de

Firmado:

Don/doña

ANEXO 6

Consentimiento informado

1. Hoja de información para el posible participante.

Es el documento escrito, específico para cada ensayo clínico, que se entregará al posible participante antes de que éste otorgue su consentimiento para ser incluido en el mismo.

Contendrá información referente a los siguientes aspectos del ensayo clínico:

- 1.º Objetivo.
- 2.º Metodología empleada.
- 3.º Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo, si procede.
- 4.º Beneficios esperados para él o la sociedad.
- 5.º Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá...).
- 6.º Posibles acontecimientos adversos.
- 7.º Tratamientos alternativos disponibles.
- 8.º Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
- 9.º Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.
- 10.º Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo, tal como consta en la Ley del Medicamento.
- 11.º Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.

2. Modelo de consentimiento por escrito.

Título del ensayo:

Yo,(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

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)

Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.
 Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
 Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
 Ha sido informado por:(nombre del investigador)
 Comprende que su participación es voluntaria.
 Comprende 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.

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. PAIS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2ª. EDAD	3. SEXO	3a PESO	4-6. INICIO			8-13. CONSECUENCIAS
		DÍA	MES	AÑO				DÍA	MES	AÑO	
7. DESCRIPCIÓN DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)										<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	

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. VIA DE ADMINISTRACIÓN	21. ¿REAPARECIÓ EL ACONTECIMIENTO AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede
17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO		
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
24d. CÓDIGO DE LABORATORIO (N.º DGFPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TFNO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA DGFPS	25b. <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 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

- Ø. 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 "Nº de notificación" 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 Ø 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 (CDI) 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.

Circular N.º 12/93

DEPENDENCIA:	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
CONTENIDO:	Intervención del Ministerio Fiscal cuando los sujetos de un ensayo clínico sean menores de edad o incapaces.
AMBITO DE AMPLIACION:	Industria Farmacéutica. Consejo General de Colegios de Médicos. Comités Éticos de Investigación Clínica. Promotores de Ensayos Clínicos en general. Comunidades Autónomas.

El Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, publicado en el Boletín Oficial del Estado el 13 de mayo de 1993, en el artículo 12 punto 5, dispone:

“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 12 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”.

Según se establece en el artículo 16.4C de dicho Real Decreto, debe ser el investigador quien obtenga el consentimiento informado del representante legal y, si procede, del menor o incapaz, antes de su inclusión en el estudio. Por tanto, será él quien firme, en la misma fecha en que sea otorgado, el documento de notificación al Ministerio Fiscal (ANEXO I).

Por su parte, el promotor del ensayo, que como se establece en el artículo 14.1 del mismo Real Decreto “es 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”, debe ser el encargado de trasladar al Ministerio Fiscal el consentimiento al que se refiere el artículo 12.5., asegurando en todo caso la confidencialidad de la identidad del sujeto.

Para ello, deberá enviar el modelo de comunicación que se adjunta como ANEXO I de esta Circular, dirigido al Fiscal Jefe de la Audiencia Provincial donde tenga su domicilio el menor o incapacitado (ANEXO II), acompañando una copia del consentimiento otorgado por el representante legal, y si procede, por una copia del consentimiento otorgado por el menor o por el incapaz.

Madrid, a 28 de Julio de 1992
La Directora General de Farmacia y Productos Sanitarios.
Fdo: Regina Revilla.

ANEXO I

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12, apartado 5 del Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril (B.O.E.. 13.5.93), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos:

“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 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6, apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado 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”.

Le informamos que en (Hospital o Centro)
.....
se está realizando el ensayo clínico N° de protocolo
autorizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, en el cual se ha incluido a D.
.....
menor de edad o incapaz, y remitidos a ese Ministerio Fiscal copia de los siguientes documentos:

- Consentimiento otorgado por el representante legal del menor o incapaz (anexo 6 apartado 4 del Real Decreto 61/1993)
- Consentimiento otorgado por el menor de edad cuando tenga 12 o más años (anexo 6 apartado 2)
- Consentimiento otorgado por el incapaz o por el menor de 12 años en caso de que su capacidad de entendimiento lo permita (anexo 6 apartado 2)

Fecha
Firma del Investigador

Ilmo Sr. Fiscal-Jefe de la Audiencia Provincial
de

ANEXO II

DIRECCIONES DE LAS AUDIENCIAS PROVINCIALES

La documentación se remitirá a:

Ilmo. Sr. Fiscal Jefe

Audiencia Provincial de(la provincia que corresponda).

En las siguientes provincias se añadirá además la dirección concreta como sigue:

C/Ferraz 41
28008 MADRID

Pau Clarís 158-160
08071 Barcelona

Pza. de Alfonso el Magnánimo, glorieta
Palacio de Justicia
46071 Valencia

Prado de San Sebastián, s/n
41071 Sevilla

Coso, 1
50071 Zaragoza

Circular N.º 18/96

DEPENDENCIA: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

CONTENIDO: Procedimientos de tramitación de solicitudes de autorización de ensayos clínicos (R.D. 561/1993).

DESTINATARIO: Industria Farmacéutica.

El artículo 24.1 del R.D. 561/1993, exige para la realización de ensayos clínicos en el territorio nacional, la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios previo informe del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.

La evaluación de la documentación del ensayo que prevé el Real Decreto no puede iniciarse hasta no contar con el informe preceptivo del CEIC y la conformidad de la Dirección del Centro en que se realizará el ensayo lo que supone con cierta frecuencia una demora en el procedimiento de tramitación.

Por ello con el fin de agilizar los procedimientos de autorización de ensayos clínicos se hace necesario mejorar el sistema actual de forma que, garantizando el cumplimiento de lo establecido en el Real Decreto, se facilite la obtención de la correspondiente autorización.

En base a lo anteriormente expuesto se da la siguiente instrucción:

La documentación que se presenta al CEIC podrá ser presentada al mismo tiempo en la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios con el fin de facilitar el estudio y evaluación del protocolo correspondiente por parte de este Centro Directivo. No obstante no se podrá contar con la autorización para la realización de los ensayos clínicos en los términos que prevé el Real Decreto 561/1993, hasta no recibir la documentación completa.

Madrid, 25 de septiembre de 1996
La Directora General
Fdo. Ana M^a Naveira Naveira

Monografías Dr. Antonio Esteve publicadas

1. El hospital de día y su repercusión en terapéutica (1985).
2. Problemas que se plantean en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus* (1986).
3. Contribución del biólogo a la farmacología en España (1987).
4. Un glosario para farmacólogos (1987).
5. Aspectos biológicos de los síndromes depresivos (1988).
6. Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas (1988).
7. Investigación básica y medicina clínica (1988).
8. Tratamiento de datos en farmacología (1989).
9. Perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple (1989).
10. Biotecnología de aplicación farmacéutica (1991).
11. Metodología del ensayo clínico (1991).
12. Periodismo científico. Un simposio internacional (1991).
13. El ensayo clínico como tarea cooperativa (1992).
14. Terapéutica y calidad de vida (1993).
15. Investigación sobre cáncer en España: de la biología molecular a la clínica (1994).
16. El tratamiento del dolor: del laboratorio a la clínica (1994).
17. Farmacología de los canales iónicos (1995).
18. Bases de datos en farmacología y terapéutica (1996).
19. Fármacos y conducción de vehículos (1996).
20. Traducción y lenguaje en medicina (1997).
21. Medicina y medios de comunicación. Traducción al español de una serie publicada en la revista *The Lancet* (1997).
22. Problemas y controversias en torno al ensayo clínico (1998).