

LA INVESTIGACIÓN CLINICA  
DEL PROTOCOLO AL  
PACIENTE  
ASPECTOS METODOLÓGICOS  
Y NORMATIVA ÉTICA

Eduardo Romero Vecchione



Universidad Central de Venezuela  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico

Medicina

**La investigación clínica del protocolo al paciente.  
Aspectos metodológicos y normativa ética.**

Copyright, 2021  
© Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,  
Universidad Central de Venezuela (CDCH-UCV)  
Vicerrectorado Académico UCV  
Facultad de Medicina

Autor:  
Eduardo Romero Vecchione.

**Título:**  
**La investigación clínica del protocolo al paciente.**  
**Aspectos metodológicos y normativa ética.**

ISBN: 978-980-00-2918-3  
Depósito Legal: MI2021000252

Coordinador Editorial:  
Glisell Bonilla  
Coordinador de Producción:  
Glisell Bonilla  
José Gregorio Palacios  
Corrección de textos:  
CDCH-UCV  
Diagramación:  
CDCH-UCV  
Portada: Glisell Bonilla (2021)

1ra Edición (Digital)

Todas las obras publicadas por el CDCH-UCV son sometidas a arbitraje.

Romero Vecchione, Eduardo  
La investigación clínica del protocolo al paciente.  
Aspectos metodológicos y normativa ética.  
Eduardo Romero Vecchione – Caracas, UCV, Consejo de  
Desarrollo Científico y Humanístico, Facultad de Medicina,  
2021. Colección Estudios  
1. Método Científico- Investigación Clínica. Estudios Clínicos. 2.  
Protocolo. Paciente, Médico. Placebo. Tratamiento. Reacciones adversas.  
3. Ética. Código de Bioética y Bioseguridad. Calidad de Vida -  
Caracas, 2021.



Licencia Creative Commons BY-NC-ND (Atribución, No Comercial, Sin Obras Derivadas) 4.0 Internacional.

## **LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL PROTOCOLO AL PACIENTE. Aspectos metodológicos y normativa ética.**

El libro está dedicado al análisis de la investigación clínica en humanos; los componentes de un protocolo de investigación clínica, la aleatorización y el cálculo del tamaño de la muestra, el tiempo de ejecución del protocolo, la obligatoriedad del registro internacional de los estudios clínicos. Se discuten los aspectos éticos de la investigación en humanos contemplados en la legislaciones nacionales e internacionales como la Declaración de Helsinki, CIOMS, Código de Nuremberg; el Comité de Bioética, los derechos del paciente y la preparación del consentimiento informado; la investigación en niños y en embarazadas. La integridad del investigador y el problema de la retractación de publicaciones y su prevención. El efecto placebo por su presencia inevitable en la investigación en humanos. Los diseños experimentales utilizados en investigación clínica con medicamentos y dispositivos médicos, la técnica del metaanálisis, los estudios costo-beneficio, costo-eficacia, estudios de no-inferioridad y el valor de los marcadores sucedáneos en investigación clínica y la calidad de la evidencia científica proveniente de los diferentes tipos de estudio. Se considera la evaluación e información de eventos adversos de los medicamentos, las buenas prácticas en investigación clínica y el método de evaluación de la calidad de vida de los pacientes.

**EDUARDO ROMERO-VECCHIONE:** Médico Cirujano, UCV. PhD Farmacología Básica y Clínica. Oxford University, UK. Profesor Titular de Farmacología. Universidad Central de Venezuela (UCV). Coordinador del Laboratorio de Estudios Cardiovasculares, Escuela de Medicina "José María Vargas", Facultad de Medicina. UCV. Consulta de Hipertensión Arterial Escuela de Medicina JM Vargas- UCV. Coordinador de investigación de la Facultad de Medicina, UCV, Directorio del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, UCV. Miembro del Comité Académico del Postgrado de Bioingeniería UCV. Publicaciones nacionales e internacionales en revistas arbitradas, capítulos de libros y libros. Editor de Acta Científica Venezolana, Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, Informe médico y Boletín de la Sociedad Venezolana de Aterosclerosis.

# **Colección Estudios**

**La investigación clínica  
del protocolo al paciente.**

**Aspectos metodológicos y normativa ética.**

**Eduardo Romero Vecchione**

**La investigación clínica  
del protocolo al paciente.  
Aspectos metodológicos y normativa ética.**



**Universidad Central de Venezuela  
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico**

**Caracas, 2021**

# LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL PROTOCOLO AL PACIENTE. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y NORMATIVA ÉTICA

*Eduardo Romero Vecchione*

Médico, Universidad Central de Venezuela. PhD Farmacología básica y clínica,  
Universidad de Oxford, Inglaterra. Laboratorio de Estudios Cardiovasculares.  
Escuela de Medicina “J.M. Vargas”, Facultad de Medicina, Universidad Central de  
Venezuela.

## PRÓLOGO

Los avances en métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades ocurridos durante el siglo XX, así como en lo que hemos recorrido del siglo XXI, se apoyan firmemente en la aplicación del método científico a los estudios clínicos y preclínicos en diversas ramas de la medicina.

Los estudios controlados también han permitido retirar racionalmente algunos medicamentos cuya seguridad compromete al paciente y en algunos casos el estudio clínico en curso ha sido suspendido si se detecta algún riesgo para la salud de los enfermos o si se descubre una ventaja considerable, esto último puede impulsar la recomendación de iniciar su administración inmediata.

La planificación y ejecución de estudios clínicos, controlados con una medicación conocida, aleatorizados y a doble ciego; así como el metaanálisis han agregado confianza y valor científico a los tratamientos empleados cotidianamente.

Actualmente, los médicos en ejercicio y las autoridades sanitarias solicitan los resultados de estas investigaciones para la aplicación confiable de esos hallazgos en los pacientes y reclaman el apego a las normas éticas aceptadas internacionalmente.

Las escuelas de medicina y los hospitales asociados a la academia han sido el asiento

Actualmente, los médicos en ejercicio y las autoridades sanitarias solicitan los resultados de estas investigaciones para la aplicación confiable de esos hallazgos en los pacientes y reclaman el apego a las normas éticas aceptadas internacionalmente.

Las escuelas de medicina y los hospitales asociados a la academia han sido el asiento de los estudios clínicos porque en ellos se concentra el recurso humano competente para esta compleja labor.

Es interesante observar en muchos estudios el concurso de médicos e investigadores de diferentes áreas del conocimiento y actualmente el trabajo interdisciplinario es lo común.

De estas asociaciones han surgido descubrimientos importantes para el desarrollo de la medicina. Podemos mencionar que a partir de la investigación básica en química fina, biológica, farmacéutica y farmacológica surgen continuamente nuevos medicamentos, producto del tamizado científico de muchas moléculas.

Medicamentos más eficaces, con mayor especificidad y menos efectos adversos aparecen sin cesar y si la farmacovigilancia detecta efectos peligrosos, inmediatamente son retirados del mercado; igualmente son vigilados los dispositivos bioelectrónicos o biomecánicos que se diseñan y usan constantemente. Estos dispositivos también han sido evaluados mediante protocolos rigurosos de investigación preclínica y clínica.

Se ha logrado mucha transparencia en los resultados de las investigaciones clínicas porque los mismos son visibles, consultables, criticables y hasta retractables en las revistas científicas que divulgan estos hallazgos.

Este libro tiene el propósito de ayudar a la realización de protocolos de investigación clínica a los estudiantes de postgrados clínicos, así como a los tutores y monitores en la preparación y conducción apropiada de tales investigaciones.

El libro analiza los aspectos prácticos y metodológicos vinculados con el diseño experimental y la ejecución de los diferentes tipos de estudios en pacientes, el uso apropiado de marcadores que sustituyen el punto final en un estudio, sus ventajas y limitaciones; se examinan las obligaciones legales y las normativas preservadoras de la ética en la investigación en humanos, se describe la aleatorización de la muestra y el cálculo del tamaño de la misma; los

distintos diseños experimentales con ejemplos prácticos; los métodos para evaluar la calidad de vida de los enfermos que reciben un tratamiento, el pago de honorarios, la actitud ética entre investigadores y la retractación de publicaciones como terrible consecuencia de la deshonestidad en el manejo y publicación de los resultados de la investigación. Así mismo, se aportan detalles del efecto placebo por tratarse de una variable presente en todo tipo de estudio realizado en humanos.

E R V

# CONTENIDO

1. El método científico en los estudios clínicos.
2. Leyes y normas internacionales y nacionales de investigación clínica. Regulación de estudios con genes. El protocolo de investigación
3. Ética del investigador. Retracción de artículos, motivos y prevención
4. El efecto placebo en medicina. Utilidad en investigación clínica.
5. Diseños experimentales en investigación clínica.
6. Cálculo del tamaño de la muestra en un estudio clínico.
7. Evaluación y registro de las reacciones adversas.
8. Buenas prácticas en investigación clínica.
9. Evaluación de la calidad de vida.
10. Pago de honorarios en un estudio clínico.

Anexo 1. Declaración de Helsinki

Anexo 2. Modelo de consentimiento informado

Anexo 3. Código de Bioética y Bioseguridad del Fonacit, Venezuela.

# CAPÍTULO 1

## EL MÉTODO CIENTÍFICO EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Observación del fenómeno clínico

Variabilidad en los estudios clínicos

Complejidad de la investigación clínica

Objetivos de un estudio en farmacología clínica

Fases de desarrollo de un nuevo medicamento

Requisitos de un ensayo clínico

Evaluación del cumplimiento del tratamiento

Distribución al azar de los pacientes

El diseño a doble ciego

Contenido del protocolo de investigación

Selección de pacientes

Estudios multicéntricos

El período de incorporación (“run - in period”)

Registro internacional de estudios clínicos

# **EL MÉTODO CIENTÍFICO EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS**

“La investigación clínica es un contrato social entre investigadores, pacientes y quienes la patrocinan. Los pacientes aportan la mayor inversión: su salud, bienestar, tiempo y cooperación; los investigadores, su experiencia, inteligencia, curiosidad y diseño experimental; los patrocinantes, los recursos financieros, gerencia, equipos y experticia. En consecuencia, el retorno de lo invertido es necesario para hacer futuras investigaciones” 1

## **OBSERVACIÓN DEL FENÓMENO Y EL ENSAYO CLÍNICO**

La aplicación del método científico en estudios clínicos ha generado avances considerables en el ejercicio de la medicina; no obstante, su aplicación está sujeta a leyes específicas y reglas especiales de ética médica por tratarse de investigación en humanos, los cuales deben ser objeto de protección. Los humanos tienen adicionalmente una variabilidad individual y étnica que debe ser tomada en consideración en el diseño experimental; mucha de esta variabilidad está determinada genéticamente por polimorfismos que a menudo son desconocidos por el investigador.

La investigación clínica sigue los pasos del método científico aplicado a cualquier disciplina; en general parte de la observación y descripción de un hecho o fenómeno, para luego pasar a la formulación de una explicación o hipótesis que explique lo observado en los pacientes y presentar una opinión predictiva y aplicación en los pacientes. La reproducibilidad de los hallazgos debe cumplirse igualmente en los pacientes cuando se emplee la misma metodología. Estos hallazgos experimentales, en conjunto con otros, pueden permitir la formulación de teorías y la confirmación de los resultados se puede convertir en uso clínico cotidiano en pacientes que padecen la misma afección en la cual se comprobó el efecto de un tratamiento particular. Todo este proceso de investigación científica consume tiempo, horas de trabajo de especialistas, instituciones equipadas para tal fin y por supuesto, dinero para financiarlo.

## VARIABILIDAD EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Un problema presente en toda investigación clínica es la variabilidad de las respuestas de los pacientes; esta puede reducirse en los estudios clínicos con medidas como las descritas a continuación que pueden ser incorporadas al protocolo de investigación:

1. Seleccionar con precisión la forma clínica y el grado de severidad de la enfermedad.
2. Cuidar que no haya confusiones en el cuadro nosológico objeto de estudio.
3. Determinar si hay patologías o hábitos de vida asociados que puedan modificar el resultado (llamados factores de confusión en el análisis estadístico) e incorporarlas a los criterios de exclusión.
4. Especificar las variaciones étnicas de los pacientes, y si se desea, estratificarlas al final del estudio.
5. Identificar si hay factores ambientales que puedan afectar a unos pacientes y no a otros.

La observación. La observación clínica como método se puede usar en estudios epidemiológicos, en estudios de cohorte y en estudios de serie de casos. Obviamente, se pueden hacer mediciones cuantitativas y semicuantitativas con todo el rigor técnico y científico al alcance para su evaluación estadística.

La experimentación. Por otra parte, es aplicable la experimentación o investigación controlada en seres humanos, cumpliendo con la regulación internacional y nacional impuesta sobre ella de manera estricta, como se describirá más adelante.

Si el investigador se hace una buena pregunta puede imaginar el tipo de experimento que necesita para contestarla y la hipótesis estadística corresponde al requisito para aplicar las pruebas de significación. La complejidad de los estudios clínicos ha aumentado y en forma paralela con esta se ha hecho más complicado el trabajo estadístico con los datos obtenidos; de manera que se requiere casi siempre de la ayuda de profesionales de la estadística para realizar estos cálculos e interpretarlos apropiadamente.

## **MODIFICAR UNA SOLA VARIABLE POR GRUPO DE EXPERIMENTOS**

Principio básico de la investigación. Si no hay un grupo control y un periodo basal de observaciones, los resultados de la investigación carecen de confiabilidad. El periodo basal de observaciones puede estar modificado por la medicación que el paciente recibe y en estos casos hay que evaluar si es ético omitirla o si se superpone la medicación o dispositivo de estudio al tratamiento convencional en curso.

En los casos donde el sujeto puede ser su propio control, se toma como medición basal los parámetros iniciales, antes de introducir una variable de magnitud finita, por ejemplo, la dosis de un medicamento, la instalación de un dispositivo médico.

Un principio elemental a ser observado es que el grupo control debe tener las mismas características y número de integrantes que el grupo tratado. Puede surgir una pequeña diferencia numérica entre los grupos de pacientes a medida que estos son más grandes o como consecuencia de la pérdida de pacientes incluidos en el estudio. Por excepción, en los diseños adaptativos de estudios clínicos, la igualdad en número de participantes por grupo no se cumple y esto requiere de pruebas estadísticas especiales.

Cuando investigamos con humanos enfermos es prácticamente imposible lograr la homogeneidad perfecta de los grupos de estudio; simplemente porque la intensidad de los signos y síntomas varía de un paciente a otro; así como durante la evolución de la enfermedad; cíclicamente, los síntomas y signos pueden pasar gradualmente de la intensidad máxima al promedio y de allí a intensidad mínima, o modificarse bruscamente. La eficacia de un medicamento o de un placebo variará de acuerdo con el momento histórico de la enfermedad en cual son administrados y esta es una razón importante para aleatorizar los pacientes en los protocolos de investigación y distribuirlos homogéneamente entre los grupos de tratamiento.

## COMPLEJIDAD DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En un estudio clínico debe tratarse en lo posible de reunir los siguientes requisitos:

1. Mantener igual el rango de edad en los grupos de estudio
2. Mantener una proporción similar de sujetos del mismo sexo; a menos que se trate de patologías que ocurren sólo en mujeres o solamente en hombres, o que la enfermedad tenga predominancia en un sexo.
3. Conservar un número similar de casos controles y experimentales;
4. Conservar un grado de severidad o intensidad similar de síntomas y signos de la enfermedad en ambos grupos de estudio al inicio del estudio.

La calidad de los ensayos clínicos depende en gran medida de respetar estos requisitos.

Variabilidad en la respuesta a un medicamento, procedimiento o dispositivo. Debemos tomar en cuenta que la respuesta farmacocinética a un medicamento tiene variación estadística cuando se administra la misma dosis a sujetos sanos; obviamente, en sujetos enfermos la variabilidad será aún mayor. Por otra parte, siempre hay variabilidad en la respuesta de diferentes pacientes.

Aún con las precauciones antes mencionadas, siempre existirá en los pacientes una variabilidad individual incontrolable por el investigador. La solución a este problema, en el protocolo de investigación es de tipo metodológico, seleccionando los sujetos y distribuyéndolos al azar entre los grupos o brazos de tratamiento. Para atenuar dicha variabilidad en forma similar entre los grupos de estudio, la aleatorización de los sujetos es la clave y esta debe hacerse antes de dar comienzo a la investigación; estableciendo claramente en el protocolo los criterios de inclusión y exclusión a ser observados rigurosamente.

Todo proyecto de investigación clínica debe tener un objetivo específico primario a los cuales debe adaptarse el diseño experimental. Los objetivos secundarios son consecuencia del objetivo primario.

Elaborar conjeturas solo representa una parte de la actividad científica; la otra parte consiste en modificarlas o desecharlas con base en los resultados obtenidos en la investigación.

Los científicos generalmente cultivan el escepticismo, se cuestionan todo, se convencen a sí mismos y convencen a sus pares con datos objetivos y por medio de la confiabilidad de los métodos utilizados.

## ANTES DE INICIAR UN ESTUDIO CLÍNICO

Recomendaciones para iniciar un estudio clínico:

1. Por muy confusa que sea la información, los datos tienen prioridad sobre la teoría; por muy elegante que sea esta última.
2. Revise muy bien la literatura científica antes de elaborar su proyecto. Los sistemas de referencia con palabras claves como PubMed, MedLine, MedConsult, Cochrane Data Base, Scopus u otro similar son de gran ayuda. Sin embargo, no debemos conformarnos con leer resúmenes de artículos publicados, la información más importante proviene de la lectura y análisis de los artículos completos.
3. Revise el cumplimiento de los requerimientos éticos exigibles por las autoridades de salud, aplicable a su proyecto de investigación en humanos.
4. Asesórese con alguien de mayor conocimiento.
5. Hágase una buena pregunta (hipótesis científica).
6. Imagine los experimentos verdaderamente válidos para contestarla.
7. Anote todo. No se confíe en anotaciones hechas en papeles sueltos. La historia individual del paciente, electrónica o en papel, con sus anexos y la hoja de registro de datos de cada paciente es la solución para evitar la pérdida de datos. La historia clínica electrónica tiene muchas ventajas y es ahora muy utilizada por los médicos en la consulta y en estudios clínicos; no obstante, el respaldo en físico de los datos, es muy importante.

La historia clínica reúne toda la información médica de un paciente (consultas, imágenes, ECG, resultados de laboratorio, etc.) en un mismo sitio digitalizado y permite que esta información se pueda enviar al coordinador del estudio de forma inmediata.

8. Confirme la viabilidad de los experimentos, su experiencia para ejecutarlos, la de los otros investigadores o técnicos que intervendrán, la existencia y funcionamiento apropiado de los equipos o aparatos, así como de los materiales necesarios.

La ciencia moderna es un trabajo de equipo. La época de los investigadores solitarios terminó hace mucho tiempo. Particularmente, la investigación clínica involucra a médicos, bioanalistas, farmacéuticos, nutricionistas y variedad de técnicos superiores que contribuyen a llevar adelante la investigación.

No olvide que uno de los actores importantes en un estudio clínico es el patrocinante; el cual puede ser una empresa farmacéutica o una institución del Estado que financia la investigación. En escasas oportunidades, no es visible el patrocinante de la investigación.

Es muy importante que los investigadores declaren si existe algún conflicto de intereses en caso de que hayan recibido o vayan a recibir pago de honorarios por algún laboratorio o empresa patrocinante, en caso de que el investigador evalúe los pacientes en una institución universitaria pública o privada, o en un hospital privado; esta declaración también la exigen las revistas médicas para publicar un trabajo y en las presentaciones que se hacen en congresos científicos 2.

El respeto a los derechos del paciente y a su condición humana ha sido objeto de análisis rigurosos para aceptar y aplicar normas éticas junto con la aplicación de las normas inherentes a la investigación 3. Después de la Segunda Guerra Mundial se acentuaron los análisis éticos y la reglamentación respectiva, originadas en instituciones internacionales y de común acuerdo entre los países.

Los abusos cometidos contra las personas, con la intención de hacer investigación científica en humanos, fueron el detonante decisivo para promover estas regulaciones. Se han identificado grupos vulnerables que pudiesen ser sometidos a estudios clínicos violando sus derechos individuales y sin la debida aplicación de normas éticas elementales que garanticen el bienestar del paciente y su beneficio terapéutico.

Es falsa ciencia la “investigación” en humanos realizada en los campos de concentración Nazi porque se violaron derechos elementales de las personas y esa investigación no estaba destinada a resolver problemas médicos para mejorar el bienestar, prolongar la vida o mejorar la calidad de vida de las personas.

## **OBJETIVO DE UN ESTUDIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

El desarrollo cada vez mayor de la investigación química en fármacos y farmacología básica ha impulsado enormemente la investigación en farmacología clínica. Las corporaciones farmacéuticas y algunos laboratorios de universidades sintetizan nuevas moléculas o aíslan sustancias químicas con actividad farmacológica de plantas y todas esas moléculas son sometidas a una cuidadosa evaluación en los siguientes aspectos:

1. Obtener evidencias científicas convincentes sobre la eficacia de un medicamento, vacuna o de una combinación de fármacos en una determinada enfermedad, o aclarar el mecanismo de acción en humanos de dicho medicamento.
2. Evaluar la seguridad del fármaco.
3. Aclarar algún aspecto no conocido sobre su metabolismo, farmacocinética o interacción con otro medicamento.

## **FASES DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO O UN DISPOSITIVO MEDICO**

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y de costo muy elevado. El camino se inicia con la identificación fisicoquímica de una molécula con potencial interés terapéutico y finaliza con la interpretación de los resultados de ensayos clínicos controlados para determinar sus posibles efectos beneficiosos en pacientes. Abarca varias fases:

Fase preclínica. La fase preclínica es realizada en animales, tejidos aislados, células aisladas, fragmentos celulares, organelos subcelulares, receptores, canales iónicos, transportadores y enzimas, tal y como está establecido en las Guías S7A para la Industria Farmacéutica, emitidas por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos 4. Para la investigación en animales existe normativa nacional e internacional que no se describe en este texto, por no estar relacionada con los objetivos del mismo.

Los estudios con medicamentos en esta fase preclínica han dado lugar a la aparición de una subespecialidad de la farmacología llamada Farmacología de Seguridad, con el objetivo de caracterizar la relación entre el efecto adverso de un fármaco su farmacodinamia y farmacocinética; a fin de predecir la aparición

de eventos adversos raros o letales en humanos 5, lo cual no es del todo predecible, como veremos más adelante.

Algunos investigadores que trabajan con células humanas administradas a pacientes, como las células madre, consideran que en este tipo de investigación con células en vez de fármacos, es posible omitir algunos pasos del protocolo de seguridad 6 preclínica ya establecido en las normas de la International Conference on Harmonisation of technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use 7, no obstante, las precauciones y aspectos éticos no pueden soslayarse poniendo en riesgo la seguridad de los pacientes y voluntarios sanos por el hecho de que se investigue con células terapéuticamente.

En esta fase preclínica se realizan además los estudios de toxicidad aguda, subcrónica y crónica, así como estudios especiales sobre la toxicidad en la reproducción y la capacidad de mutagénesis y carcinogénesis de las moléculas.

### **Fases de evaluación de un medicamento en farmacología clínica**

La investigación en farmacología clínica ha sido subdividida a su vez en varias fases sucesivas, desde la I a la IV. El tiempo estimado que transcurre entre la investigación en Fase I hasta la comercialización del producto es larga, toma muchos años y el gasto en investigación es considerable.

Fase I: Se concentra en la Investigación de la farmacocinética y farmacodinamia de la medicación, así como de su tolerancia en sujetos voluntarios sanos.

Fase II: Destinada a la determinación de la eficacia y dosis seguras de la medicación en pacientes con una patología específica.

Fase III: Estudia la eficacia y seguridad comparativa de la medicación con medicamentos similares, en pacientes con una patología específica.

Fase IV: Se dedica a la Investigación de nuevas propiedades de la molécula, en patologías diferentes a la originalmente estudiada en las Fases II y III, luego de la comercialización del medicamento.

La duración de los estudios preclínicos y clínicos que conducen a su aprobación por las autoridades sanitarias y el comienzo de su empleo en la medicina cotidiana varía entre 9-18 años; dependiendo del país y de la calidad de los estudios de soporte. Los estudios preclínicos toman 3- 6 años, los clínicos en

Fases I, II y III toman 6-7 años, y la aprobación por las autoridades sanitarias unos 2- 5 años.

La investigación clínica con medicamentos en humanos comprende, cómo se mencionó anteriormente cuatro fases; I, II, III, y IV.

### **Ensayos clínicos fase I**

Consiste en la primera aplicación de un fármaco en seres humanos. Implica principalmente la exploración inicial de seguridad ante la exposición del fármaco estudiado.

Se realiza en sujetos voluntarios sanos. Estas personas deben recibir información verbal y escrita mediante el Consentimiento Informado que deben firmar; acerca de los siguientes aspectos:

1. Información precisa sobre el objetivo y duración del estudio, las pruebas a las que se les va a someter, por ejemplo, exámenes paraclínicos, toma de muestras de sangre, orina o biopsias.
2. Se les explicará en detalle acerca de las posibles consecuencias de su participación en el estudio y firmar el Consentimiento Informado, luego de manifestar que han comprendido la información recibida. (Ver modelo de Consentimiento Informado en Anexo 2).

Los estudios de Fase I implican riesgos para la salud y por esta razón sólo se pueden realizar en centros especialmente acondicionados y aprobados por las autoridades sanitarias. Generalmente se realizan en los países de origen de la medicación a estudiar.

En estos estudios se hace la selección de la dosis inicial y el escalamiento de dosis a utilizar. La selección de una dosis presuntamente segura se basa en estudios realizados en animales, para continuar con un escalado gradual de dosis en subsiguientes cohortes de voluntarios. Los sujetos sanos pueden recibir honorarios por su participación y deben estar protegidos por un seguro médico para la cobertura de posibles eventos adversos, agudos o tardíos.

**Toxicidad.** Los estudios Fase I aportan información crítica sobre seguridad para evitar efectos tóxicos en estudios posteriores.

El principal objetivo del estudio es determinar la farmacocinética y tolerabilidad del medicamento en sujetos sanos.

Se realizan en un número limitado de sujetos (n=10-20, raramente sobrepasa este número)

Sirven para determinar la dosis a partir de la cual comienzan a aparecer los efectos indeseables.

Se establece el intervalo de dosis seguro para la investigación posterior en humanos.

Deben realizarse preservando al máximo la seguridad de los participantes.

Estudios de Fase I en sujetos enfermos. El diseño experimental de Fase I en pacientes y no en voluntarios sanos, como se hace clásicamente, ha sido empleado en evaluación de medicamentos antineoplásicos nuevos en pacientes con cáncer, en los cuales los tratamientos estándar han fallado 8.

Propuesta de Estudios Fase 0. Los estudios en la Fase 0, llamados en Inglés “first-in-man-trials” son estudios parecidos a los de Fase I, destinados a evaluar compuestos nuevos en sujetos voluntarios sanos, en dosis muy bajas y sin propósito terapéutico determinado, según las Guías para Exploración e Investigación en Drogas Nuevas de la FDA de EU; tienen el objetivo de determinar la farmacocinética y posible utilidad en humanos de estos nuevos agentes 9.

Queda en duda con este tipo de estudios el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación en humanos porque no cumplen con lo establecido en la Convención de Helsinki al no tener propósito específico terapéutico en una enfermedad, por la carencia de normas internacionales que regulen este tipo de estudios y porque el monto pagado de honorarios a los voluntarios puede operar como un mecanismo de reclutamiento estimulado por dinero.

### **Accidentes ocurridos en estudios de Fase I. Recomendaciones para evitarlos.**

En el año 2006, cuando se realizaba en Inglaterra un estudio de Fase I, el cual se diseñó para evaluar el efecto del agonista de receptores de linfocitos CD28; MAb (un anticuerpo monoclonal) TGN1412, ocurrió una tragedia lamentable con la muerte de dos voluntarios. Este agonista provocó una hipersecreción de

citocinas (“tormenta de citocinas”) iniciada por los linfocitos en los seis voluntarios que lo recibieron, el mismo día y en el mismo centro de investigación. De las seis personas incluidas en el estudio, dos murieron y las cuatro restantes fueron salvadas luego de la debida atención hospitalaria.

La primera dosis causó la grave toxicidad, aún administrada como se recomienda para medicamentos no biológicos, iniciando con 1/32 de la dosis mínima eficaz probada en primates de experimentación, en los cuales no se detectó ninguna alteración. En realidad, hoy se conoce que estos primates no humanos son muy poco sensibles a este agonista y que el humano es ultrasensible a la misma sustancia causante de la toxicidad 10.

De forma un poco arbitraria han llamado superagonista a la molécula causante de la tragedia, cuando en realidad se trata de un agonista administrado insospechadamente en una dosis excesiva.

Este accidente ha provocado la reacción de alerta razonable en las autoridades sanitarias, empresas farmacéuticas y centros de investigación por contrato (Contract Research Organizations), con la consecuente modificación de las Normas Europeas de Evaluación de Productos Biológicos. Desde entonces no se permite evaluar un producto en Fase I de forma simultánea en varios sujetos, debe evaluarse en uno solo, esperar su recuperación, evaluar los resultados y luego administrarlo a otro; luego se declara tóxica o no tóxica la dosis, es decir se usa un modelo binario en vez del escalamiento de dosis realizado en el mismo sujeto 11. A partir de allí se continúa con las dosis siguientes bajo monitoreo estricto del sujeto.

Con estas medidas se han continuado evaluando agentes biológicos de efecto en el sistema inmune sin que se hayan producido problemas ni efectos adversos graves, lo cual es importante para que la investigación científica no se detenga en la búsqueda de agentes beneficiosos para los pacientes.

## Segundo accidente fatal en estudio Fase I

En un estudio fase I en voluntarios sanos, realizado en Rennes, Francia, seis pacientes sufrieron el día 16 de enero de 2016 daño neurológico severo al recibir por vía oral un agente activo en el sistema de cannabinoides endógenos. Nombre de la molécula: BIA 10-2474 (código secreto). Noventa pacientes habían sido incluidos en esta Fase, los cuales habían recibido la medicación desde hacía algún tiempo y no presentaron síntomas o signos de eventos adversos. El intervalo entre la medicación y el evento adverso neurológico gravísimo fue de tres días. El paciente con daño cerebral severo murió, los otros cinco pasaron a tratamiento intensivo. La compañía fabricante de la molécula fue BIAL Pharmaceutical Company de Portugal. Los estudios se desarrollaron en la empresa de investigación por contrato (CRO, Contract Research Organization) BIOTRIAL, ubicada en Rennes, Francia, con 27 años de experiencia en estudios Fase I y con miles de estudios en Fase I realizados.

La molécula tenía los ensayos preclínicos completos, incluidos estudios en chimpancés, sin eventos adversos. Las indicaciones potenciales de la molécula eran enfermedades neurológicas, enfermedades psiquiátricas y dolor, pero no hay más detalles al respecto.

Se especula que pudo haber error de manufactura de la formulación oral que alteró la dosis o la presencia de un contaminante tóxico en el último lote usado. El Ministerio de Salud de Francia afirma que no se trata de un analgésico, pero no dijo la indicación exacta de este agente. Aspectos éticos de este protocolo; los voluntarios sanos recibieron 1.900 euros por participar, lo cual es normal en estos estudios y tenían seguro de cobertura de compensación para lesiones por un monto desconocido. El sitio de hospitalización de los pacientes fue el Hospital Universitario de Rennes, Francia.

Como vemos, aun tomando todas las precauciones, siempre hay riesgo de lesiones en los estudios de Fase I.

La molécula causante del problema, BIA 10-2474, es un inhibidor de la hidrolasa-1 de amidas de ácidos grasos (FAAH, o Fatty acid amide hydrolase). Hay numerosos FAAH sintetizados. Este inhibidor permite la acumulación de adantamida y otras moléculas agonistas del receptor de cannabinoides tipo B1. Estos agonistas endógenos, administrados en animales producen efecto analgésico. No obstante, en un estudio controlado contra un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en pacientes con osteoartritis, el inhibidor de hidrolasa-1, PF 04457845 de FAAH no demostró ningún efecto.

Vale la pena destacar que unos años antes, en 2012, se evaluó otro inhibidor irreversible de hidrolasa-1, PF-04457845 en el dolor de rodilla de pacientes con osteoartritis y este no produjo efecto analgésico alguno 12. Con estos antecedentes de ineficacia resulta absurdo que se siguiera investigando en esta línea de productos con el mismo mecanismo de acción.

## **Ensayos clínicos fase II**

Los estudios Fase II se llevan a cabo en pacientes (n= 50 hasta 1000 dependiendo de si se trata de Fase IIa o b) con una enfermedad específica. El objetivo principal es determinar la eficacia y seguridad de las dosis del fármaco que va a ser utilizada en las posteriores fases de la investigación clínica.

Se estudian principalmente las propiedades farmacodinámicas que ponen en relación las dosis administradas con los efectos farmacológicos obtenidos. Estos estudios producen información de eficacia y seguridad, como la posible aparición de algunos efectos adversos cuantificables o efectos eventualmente tóxicos del medicamento.

Se utilizan en esta fase diseños experimentales comparativos, aleatorizados y a doble ciego.

Los estudios de Fase II han sido subdivididos en dos tipos según su duración y tamaño en las siguientes categorías:

### **Estudios clínicos Fase IIa**

Son estudios cortos, considerados estudios piloto

En un grupo pequeño de pacientes (n= 50-200)

Están destinados a evaluar la efectividad y dosis óptima del fármaco

### **Estudios Clínicos Fase IIb**

Son más prolongados

Con mayor número de pacientes

Generalmente comparados contra otro agente activo

Cerca de un 50% de las moléculas evaluadas en esta fase II son descartadas, ya sea por falta de eficacia, alta toxicidad o carencia de importancia comercial.

### **Ensayos clínicos fase III**

Se evalúa la eficacia comparativa del medicamento. Estos ensayos clínicos reúnen información procedente de un elevado número de pacientes (n= 1000-3000). Deben seguir la metodología de los estudios clínicos comparativos controlados; aleatorizados y a doble ciego.

Son esenciales para la aprobación del producto por las autoridades de salud.

Han sido subdivididos en dos tipos (a y b), sin una delimitación muy clara, porque los IIIa y los IIIb deben realizarse en patologías específicas, evalúan siempre la eficacia y seguridad (tipo y frecuencia de eventos adversos).

Fase IIIa: Evalúan la seguridad y eficacia comparativa con otra molécula.

Fase IIIb: Son estudios complementarios destinados para una indicación específica

o para satisfacer requerimientos regulatorios locales.

El 80% de las moléculas que se evalúan en esta fase se aprueban y comercializan. Los estudios de esta fase son requisito indispensable para la aprobación de la comercialización del nuevo fármaco. Sin embargo, la necesidad de recabar información sobre los efectos adversos y eficacia de un nuevo fármaco no queda colmada al momento en el que se autoriza su comercialización, porque en realidad el uso generalizado de un fármaco en la población puede poner de manifiesto algunos efectos indeseados de baja o muy baja incidencia, por ejemplo, si un evento adverso grave y de progresión lenta ocurre en 1 paciente de 10.000 tratados, es imposible estadísticamente que dicho efecto haya sido observado en estudios que incorporaron solo 3.000 pacientes en la fase III.

Este tipo de estudios permite determinar las posibles nuevas indicaciones del fármaco, previamente no consideradas. Un ejemplo típico de esto último es el caso del sildenafil que se estaba evaluando en Fase III como medicamento antianginoso, para lo cual no demostró eficacia y en estos mismos pacientes apareció el efecto promotor de la erección en los cuerpos cavernosos del pene y de allí surgió su posicionamiento en el tratamiento de la disfunción eréctil.

El tiempo empleado en investigación preclínica, clínica y aprobación de un medicamento o una vacuna por las autoridades sanitarias tiene un rango de 11-18 años (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1.**  
**Tiempo empleado en estudios clínicos de un medicamento**

Fases	Años
Estudios preclínicos	3-6
Fase I, II y III	6-7
Aprobación por autoridad sanitaria	2-5
Total	11-18
Estudios clínicos de fase IV	

También se les llama estudios poscomercialización porque son realizados después que el medicamento está aprobado por las autoridades sanitarias y de venta para su uso clínico. Estos estudios permiten:

Ampliar la información obtenida durante la fase III.

Detectar la incidencia de reacciones adversas poco frecuentes.

Determinar los efectos a largo plazo.

Evaluar en otra indicación

Evaluar el producto farmacéutico en poblaciones no estudiadas.

Determinar el impacto sobre la morbilidad y mortalidad.

Establecer nuevos usos potenciales o nuevas dosis del medicamento.

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON DISPOSITIVOS MÉDICOS

Los dispositivos de uso médico han aumentado de manera impresionante en todas las especialidades de la medicina. Se estima que hay unos 500.000 dispositivos en uso y estos se siguen diseñando y evaluando de manera constante; desde los muy simples, como apósitos para heridas, hasta los más complejos, implantables o externos, como los de uso hospitalario, ambulatorio y en el hogar. Los más usados son los de tipo cardiovascular, estos últimos son de Clase III por el riesgo involucrado (Tabla 1.2).

**Tabla 1.2.**  
**Clasificación de los dispositivos médicos según la FDA de EUA**

Riesgo % del total	Registro	Regulación	Ejemplos
Clase I 47	No requiere		Bandas elásticas, estetoscopios, enemas
Clase II 43	Requiere		Sillas de ruedas, pruebas de embarazo
Clase III	10	Requiere	Marcapasos, stents, implantes de mama

Para la clasificación se toman en cuenta varios criterios, como el tiempo de uso en el paciente, si es de tipo pasivo o activo, si es implantable y requiere de un procedimiento quirúrgico y si contiene o no sustancias farmacológicas incorporadas 14.

Los fabricantes de dispositivos deben obtener un certificado de la autoridad sanitaria que clasifica el tipo de riesgo; luego, el fabricante puede colocar las iniciales CE (Conformité Européenne) en el producto, con lo cual asume la responsabilidad de su apropiado funcionamiento y la seguridad del mismo, siguiendo el usuario las instrucciones y precauciones del fabricante.

Es importante destacar que las modificaciones constantes de diseño les otorgan una vida más corta a los dispositivos que a los medicamentos. Los de clase III deben ser sometidos a estudios controlados y aleatorizados; requieren de entrenamiento para su uso adecuado y completar la curva de aprendizaje en los médicos, técnicos y enfermeras 15. Al igual que ocurre con los medicamentos, los estudios clínicos son indispensables para garantizar el uso confiable de los dispositivos médicos.

La Unión Europea tiene leyes que regulan el uso de los dispositivos médicos (93/42/EEC), para los de tipo implantable (90/385/EEC) y los de uso diagnóstico “in vitro” (98/79/EEC).

## **REQUISITOS DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO**

La redacción del protocolo es la clave para iniciar un proyecto de investigación. Si la planificación está bien hecha puede considerarse que lo más importante del proyecto ya está realizado.

El protocolo de investigación clínica debe contener las siguientes secciones, las cuales enumeramos a fin de usarlas como lista de verificación al redactar el protocolo

Lista de componentes del protocolo de investigación clínica

Introducción. Objetivos del estudio. Antecedentes. Viabilidad.

Lista de referencias citadas con superíndice

Presentación del diseño experimental. Un gráfico ayuda considerablemente

Descripción del método de selección de pacientes.

Aleatorización de la muestra, método empleado

Criterios de inclusión

Criterios de exclusión

Descripción del régimen terapéutico

Especificar el tratamiento que recibirá el grupo control

Describir el sistema de seguimiento de los pacientes

Registro del total de pacientes a ser evaluados

Registro de las deserciones de pacientes (drop outs)

Elaboración de una hoja de registro de datos para cada paciente; en historia electrónica y con respaldo en físico

Lista de las referencias de soporte. Respaldo electrónico

### **Registro del protocolo en una base internacional de datos**

**Introducción.** El autor debe describir la información publicada relevante al proyecto, describiendo coherentemente la secuencia de hallazgos y colocando referencias en números (superíndice) que se citarán al final en la lista de referencias. Esta introducción debe describir lo que no se conoce bien, lo que se ha explorado insuficientemente o lo que ha sido explorado con métodos poco precisos, para culminar con la exposición del objetivo principal del proyecto o protocolo de investigación. Se deben describir aquí los objetivos secundarios del estudio.

**Diseño experimental.** Es muy importante dejar claro el diseño experimental para que los árbitros que lo examinen o los investigadores que participen en el proyecto tengan una idea clara de las ventajas y limitaciones que tiene la propuesta; se indica aquí si se trata de un estudio abierto (o de etiqueta abierta), si es simple ciego, a doble ciego, de dos grupos paralelos, de más de tres brazos paralelos, cruzado, o si es de cohorte (Ver más adelante en la descripción de los diseños experimentales).

Si se trata de un metaanálisis el formato es distinto porque este tipo de estudio opera con resultados publicados y obtenidos por muchos otros.

**Método de selección de pacientes.** Hay que aclarar en cual consulta hospitalaria o ambulatoria serán reclutados los pacientes, si es en un solo centro de estudio o si es multicéntrico (varios hospitales) de tipo nacional o internacional.

**Criterios de inclusión y exclusión.** Se deben describir los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, manteniendo en mente que mientras más estrictos sean dichos criterios, más tiempo tomará reclutar los pacientes, más dinero costará el estudio y mayor tiempo se requerirá para obtener los resultados.

**Aleatorización de la muestra.** Describir la forma de aleatorización de los pacientes a ser distribuidos en cada grupo experimental o brazo del estudio. Este proceso es sumamente importante porque constituye una de las bases

firmer del análisis estadístico de los resultados. Existen programas de consulta libre en internet que realizan la aleatorización del número de casos que deseamos incluir. En la página web: [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org) se pueden ingresar los datos y obtener la aleatorización del total de la muestra.

La computadora que genera los números en orden aleatorio, por grupo de tratamiento, le preguntara en ventanas a llenar lo siguiente:

Cuantos grupos requiere

Cuantos números en cada grupo

Número total a aleatorizar

Desea cada número sin repeticiones

Desea escoger los números a ser generados

Desea que aparezcan de menor a mayor o de mayor a menor

Luego, el Coordinador de la investigación prepara su lista de tratamientos por grupo y guarda el código que identifica cada tratamiento en cada paciente. Este código será abierto para realizar la estadística final o también en caso de que algún paciente sufriera un efecto adverso que amerite tratamiento y fuese indispensable informar al médico tratante acerca de lo que estaba recibiendo el paciente. Cada paciente tendrá un número asignado.

Es importante destacar que el código de identidad de los tratamientos no sea conocido por los investigadores ni los pacientes en los estudios a doble ciego. El Coordinador del estudio y su asistente, en caso de ausencia, deben mantenerlo a buen resguardo.

### Modelo de aleatorización en bloques de cinco pacientes cada uno con dos brazos de tratamiento

Número del paciente	Grupo de tratamiento
1	intervención
2	intervención
3	intervención
4	intervención
5	intervención
6	control
7	control
8	control
9	control
10	control

Los diez pacientes en este ejemplo, son asignados en bloques alternativos de 5 en cada grupo al ingresar al protocolo de estudio. Si se decide incluir 200 pacientes, esta secuencia debe repetirse hasta el final para garantizar la distribución aleatorizada de los casos. Es importante destacar que este no es el mejor método para aleatorizar pacientes porque en caso de ser necesario abrir el código para tratar un evento adverso, la medicación de los otros 4 pacientes y los bloques similares que vayan incorporándose serán identificados con la medicación que reciben, se violaría el diseño doble ciego y se pierde un grupo de pacientes estudiados.

**La aleatorización mendeliana.** Se trata de un método de selección de pacientes en un estudio clínico, con base en la identificación de variantes genéticas específicas que se pueden relacionar con un factor de riesgo

modificable de una enfermedad. Se estima que este método de aleatorización es menos afectado por factores de confusión presentes en estudios con la aleatorización convencional antes expuesta. La aleatorización mendeliana se ha usado en estudios de la influencia del alcohol en la presión arterial, clasificando los pacientes de acuerdo con las variantes del alelo del gen de la aldehidodeshidrogenasa; también se ha usado en estudios de cáncer de mama, infarto de miocardio, diabetes, ictus, enfermedad coronaria y lipoproteína de alta densidad 16. Este tipo de aleatorización agrega un costo adicional por el estudio genético escogido y cargado al presupuesto del proyecto; finalmente, el reclutamiento de los pacientes requiere más tiempo.

**Régimen de tratamiento.** La descripción del régimen de tratamiento es importante. Se debe mencionar la dosis del medicamento, la vía de administración, la hora de administración del medicamento y si se tomará antes o junto con las comidas, o solo con agua y su cantidad. Indicar también si el paciente debe traer el recipiente de la medicación que recibió, para el conteo de tabletas o cápsulas restantes en el consultorio médico (para evaluación del cumplimiento). Se debe describir si el grupo control recibirá una medicación de eficacia conocida o un placebo (regulado por la Convención de Helsinki) y si se permite escalar las dosis, especificar con precisión el límite de la variable a tomar en cuenta para permitir el aumento de las dosis de la medicación de estudio. Ilustrar con un diagrama. Las Buenas Prácticas Clínicas recomiendan elaborar el llamado Folleto del Investigador, el cual contiene toda la información pertinente para el uso clínico del medicamento

**Forma de seguimiento de los pacientes.** Debe quedar claramente establecida la forma de seguimiento de los pacientes, especificando si las visitas del paciente serán semanales, cada quince días o mensuales, indicando si se les entregará una tarjeta o una hoja impresa con las fechas y hora de las consultas con su médico del estudio; se envía también al correo electrónico y al teléfono móvil del paciente, algunos con la ventaja de alarma por día y mes para advertirle acerca de la cita. Algunos protocolos especifican si habrá recordatorio telefónico a los pacientes con una secretaria destinada para tal fin.

**Criterios para evaluar los resultados.** Deben quedar claros los criterios para evaluar los resultados en forma de tablas o descripciones de fácil comprensión. En la descripción de los métodos se debe explicar claramente estos criterios y si se usa un método ya conocido, debe colocarse la referencia de la publicación donde aparece citado dicho método, de manera que pueda ser consultado por los investigadores, el Comité de Ética o la Autoridad Sanitaria.

**Registro de pacientes incorporados.** Cada paciente incorporado en el estudio puede ser informado al coordinador del estudio mediante correo electrónico o mensaje de texto vía telefónica, aunque cada investigador conserva en la Hoja de Registro de Datos de cada paciente con toda la información correspondiente. Si algún paciente no vuelve a consulta es considerado como perdido (drop out) y esta información es anotada en la Hoja de Registro de Datos.

**Hoja de Registro de datos.** Este documento es un elemento importante del protocolo porque recoge la información estrictamente necesaria del paciente que se obtiene en la investigación. Es mucho más breve que la historia clínica ordinaria y debe contener los datos a completar, codificando cada dato con números manejables con un programa de computación, como la hoja de cálculo Excel, por ejemplo. Más abajo se muestra un fragmento de una hoja de registro de datos como modelo que simplifica el procesamiento estadístico de los mismos. Los detalles que completan dicha hoja deben adaptarse a las variables evaluadas en cada tipo de estudio (cardiología, reumatología, infectología, etc.).

**Modelo de Hoja de Registro de Datos Protocolo. Ejemplo**

En este ejemplo, del estudio de un medicamento de acción cardiovascular, los números al margen izquierdo corresponden a un número código asignado para cada dato, esto permite agruparlos en página de computación Excel y facilitar los cálculos. Cada estudio clínico requerirá un modelo distinto.

**Hoja 1**

- 1. Fecha:
- 2. Nombre: \_\_\_\_\_
- 3. Edad: \_\_\_\_\_ 4. Raza \_\_\_\_\_ 5. Sexo: m  f
- 6. Oficio: \_\_\_\_\_ 7. Profesión si  no  Grado académico:  
\_\_\_\_\_
- 8. Sitio de nacimiento \_\_\_\_\_ 9. Dirección

10. Teléfono

11. Motivo de consulta \_\_\_\_\_

12. Enfermedad Actual.

13. Antecedentes médicos:

14. Antecedentes familiares: 14.1 Diabetes si  no  14.2 HTA  
si  no

14.3 IAM si  no  14.4 Ictus si  no

15. Interrogatorio C.V. 15.1 Angor si  no  15.2 Disnea si  no

15.3 Ortopnea si  no

15.4 Bendopnea si  no  15.5 Edemas si  no  15.6

Palpitaciones si  no  15.7 Síncope si  no

16. Componentes de la dieta. Recordatorio de últimas 24 horas

## Hoja 2

Presión arterial y frecuencia cardiaca. Posición sentada.  
Medicación administrada: 1, 2 o 3

Visita Fecha Hora (17.1)

PAS (mm Hg) (17.2) PAD (mm Hg) (17.3)

FC (lat/min)

Semana 1

Semana 2

Semana 3

Semana 4

Semana 5

Semana 6

Exámenes de laboratorio. Medicación administrada: 1, 2 o 3

Visita 18.1 Glicemia (ayunas) 18.2

HbA1c (%) 18.3

LDL (mg/dL) 18.4

HDL (mg/dL) 18.5

PCRus (mg/dL)

Semana 1

Semana 2

Semana 3

Semana 4

Semana 5

Semana 6

De la hoja número 2 se debe elaborar una hoja para cada visita del paciente a la consulta de control. En este caso, 6 copias.

Finalmente, Indicar en el protocolo el tipo de estudio a realizar:

1. Simple ciego (el paciente ignora el tratamiento que recibe).
2. Doble ciego (médico y paciente ignoran el tratamiento).

En algunos casos el estudio puede ser abierto para los investigadores y al final del mismo se deja ciego para quienes hacen el estudio estadístico. En otras ocasiones, si el estudio incluye una biopsia, se puede enviar a ciegas al patólogo que examina el espécimen histológico y este envía su informe sin saber que tratamiento se ha empleado; igualmente se puede hacer con los electrocardiogramas e imágenes, para evaluarlos a ciegas.

3. Explicar si el estudio es de grupos pareados, grupos paralelos, diseño cruzado o de cohorte. Explicar la duración de cada fase. Indique si se permite el escalamiento de dosis de la medicación a ser administrada.

## REQUISITOS PARA LA EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO

1. Calcular con anticipación el número de pacientes requerido.
2. Describir el procedimiento de distribución al azar o aleatorización seleccionado (mencionado anteriormente).
3. Si se establece una tabla de distribución al azar de los pacientes y su tratamiento, debe especificarse quien la custodiará.
4. Estimación del cumplimiento del tratamiento y del protocolo con métodos relevantes.
5. Además de la respuesta clínica (signos, síntomas, intensidad de los mismos), incluya un marcador biológico que valore la respuesta al tratamiento.
6. Defina los factores ajenos al tratamiento que puedan influir en los resultados (por ejemplo, dieta, ejercicios, tabaco, etc.). Estos factores podrían ser criterios de exclusión, o considerarse factores de confusión a ser evaluados en el análisis estadístico.
7. El control puede ser un placebo o una medicación de eficacia conocida, de uso en la enfermedad a estudiar.
8. La dosis del medicamento puede ser fija o variable. Una dosis fija facilita el análisis de los datos, pero el análisis se complica si se presentan situaciones donde se puede usar una amplia gama de dosis, o escalamiento de las dosis.
9. Idealmente, todos los pacientes deben recibir el mismo tratamiento, administrado con los mismos criterios técnicos.
10. Los investigadores deben estar familiarizados con la biodisponibilidad del medicamento investigado y la del medicamento control. La falta de eficacia en ocasiones puede ser debida a una absorción inadecuada; el procedimiento para averiguar el incumplimiento del protocolo por parte del paciente puede permitirnos afirmar que la falta de eficacia se deba a esta causa, por ejemplo, mediante el recuento de las tabletas en cada visita del paciente a la consulta.

## EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Existen varios métodos para evaluar el cumplimiento del tratamiento.

El método de conteo de las tabletas en la consulta, brinda una idea aproximada del cumplimiento del tratamiento, pero es un método inexacto; aun así, es el método más comúnmente empleado por ser económico 17.

Entre los métodos para evaluar la adherencia del paciente se han usado los siguientes:

1. Concentración de la medicación en sangre.
2. Marcador biológico.
3. Observación directa del paciente.
4. Entrevista al paciente.
5. Diario con fecha y hora conservado por el paciente.
6. Cuestionario de adherencia.
7. Recuento de las tabletas al final del estudio.
8. Registro de la prescripción de forma manual en un diario.
9. Registro electrónico de la prescripción.

Concentración de la medicación en sangre. La cuantificación de la concentración de la medicación en sangre o en orina no se practica en los estudios clínicos porque es sumamente costosa, se reserva solamente para los estudios de farmacocinética de la molécula ya que requiere instalación y equipamiento especializado de química analítica.

Evaluación de un marcador biológico. El marcador biológico escogido debe ser confiable, por haberse demostrado que es preciso y haber sido validado científicamente por los investigadores o por sus pares en estudios previos; los

marcadores varían con cada especialidad médica; a modo de ejemplo podemos citar la presión arterial, el electrocardiograma, el ecocardiograma, las imágenes de Doppler o de resonancia magnética para mencionar parámetros físicos; así como también los lípidos sanguíneos, la glucosa, la hemoglobina glucosilada, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína C reactiva, para mencionar parámetros de tipo bioquímico o el recuento de colonias bacterianas en estudios con antibióticos.

Observación directa del paciente. Esta técnica es valiosa y puede ser objeto de evaluación en caso de lesiones dermatológicas, mediante fotografías, scanning u otros signos aparentes de la enfermedad que puedan ser cuantificables con una escala subjetiva de puntaje.

Entrevista del paciente. La entrevista en consulta tiene gran valor en cada visita de control porque se puede evaluar el cumplimiento del tratamiento con un cuestionario de adherencia, o mediante el recuento de las tabletas remanentes en el envase entregado en la cita anterior 18. En algunos casos se pide al paciente la anotación o registro de toma de la prescripción en un diario entregado al paciente al inicio del estudio, allí se indica el día y hora que tomó la medicación. En algunos casos particulares se realiza el registro electrónico de la prescripción, mediante un frasco de tabletas que tiene en su tapa un contador electrónico, que memoriza el número de veces que se ha abierto y cerrado el frasco 19; es un método más costoso; también se puede hacer con un blíster inteligente que tiene una ventanilla con el registro electrónico de las tabletas que se han tomado, con la hora y fecha en que se retiró la medicación, también es costoso y esta información puede ser transmitida de inmediato a una computadora centralizada que contiene la historia de cada paciente 20.

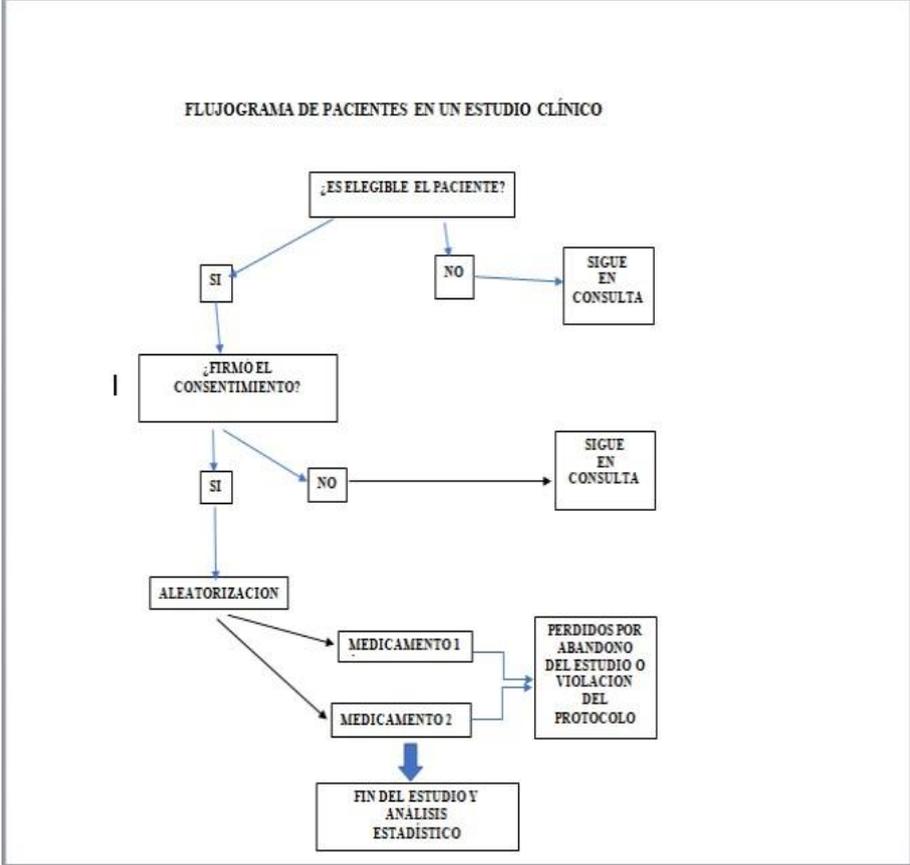
## **CRONOLOGÍA DE UN ESTUDIO CLÍNICO**

El número de pacientes regularmente controlados en una consulta hospitalaria permitirá estimar cuántos pacientes puede aportar cada unidad clínica. En la Figura 1.1 se observa que no todos los pacientes son elegibles porque tienen criterios de exclusión, luego, los seleccionados son aleatorizados y se les asigna un tratamiento (A ó B).

Tomar en cuenta que en el transcurso del estudio podrá perder (“drop outs”) entre 5 a 25 % de pacientes, dependiendo de la duración del mismo y el país donde se realiza. Con aquellos que terminan el estudio se hará la comparación estadística y luego el manuscrito para su publicación.

El flujograma describe a los pacientes, partiendo de la consulta médica cotidiana, la selección del paciente, aleatorización, pérdidas en el transcurso del estudio y la finalización del mismo; se muestran también los pacientes que no desean participar y no firman el consentimiento escrito y los pacientes perdidos por deserción o violación de protocolo (Declaración de Helsinki, Constitución y Ley de Ejercicio de la Medicina de Venezuela). Algunos expertos en ética han propuesto que el Consentimiento Informado sea solicitado al paciente por un médico diferente al médico investigador que se encargará del paciente y la participación de testigos, a fin de garantizar la imparcialidad del médico solicitante y que el enfermo tome su decisión en plena libertad.

Figura 1.1. Cronología de la selección de pacientes en un estudio clínico



**Problema para resolver. Calcular la duración del estudio y pacientes por etapa en un estudio clínico**

Con base en lo representado en la Figura 1,1 resolver el siguiente problema:

Calcular el número total de pacientes en consulta, necesarios para obtener 120 hipertensos en Estadio 1 de la enfermedad 21, a fin de completar un estudio clínico con dos brazos (con 60 pacientes por grupo); así mismo calcular el tiempo estimado de la duración del estudio en la localidad escogida. La medicación será administrada durante 3 meses. La experiencia indica que la pérdida de pacientes por abandono del tratamiento ha sido históricamente de 25 % y que la negativa a firmar el Consentimiento por escrito ha sido 10 % en los pacientes que reúnen los criterios de inclusión. Se informa que en la consulta regular de hipertensión arterial (HTA) del hospital son examinados 10 pacientes por día y de ellos, el 30 % corresponde a Estadio 1 de la enfermedad (pacientes/día = 3). ¿Cuántos médicos se necesitarán para terminar este proyecto en 6 meses, si la duración del tratamiento es de tres meses con cada medicación?

¿Podría estimar el número de casos perdidos por violación de protocolo durante el estudio?

**Respuesta:**

- Si se pierde 25 % de pacientes por abandono, sumar esta cantidad a los 120 necesarios en el estudio; es decir, 30 pacientes adicionales, para un total de 150 en Estadio 1 de HTA.
- Si 10 % de los pacientes que reúnen los criterios de inclusión no firmará el consentimiento escrito, sumar 15 pacientes (10 % de 150) al número anterior de pacientes; se requerirá luego un total de 165 pacientes en Estadio 1 de HTA.
- Como el 30 % de todos los pacientes están en Estadio 1 de HTA, los médicos en la consulta general, debe haber examinado 540 pacientes hipertensos en su consulta cotidiana, y de allí seleccionar los 165 necesarios en Estadio 1.

Para terminar el estudio en 6 meses, lo recomendable sería asignar 6 médicos.

Si se escogen 6 médicos, cada uno incluirá 27 a 28 pacientes. Para lograr esto, lo aconsejable es distribuirlos en 6 centros hospitalarios privados o públicos; en otras palabras, realizar un estudio multicéntrico nacional. (Tabla 1.3)

**Tabla 1.3.**

**Ejemplo de cálculo estimado del número de pacientes a incluir en el estudio de HTA (n)**

Total de pacientes a incluir	120
Perdidos por abandono de estudio (25 %) (sumarlos)	30
Subtotal	150
No firman el consentimiento informado (10 %) (sumarlos)	15
Subtotal	165
Perdidos por violación de protocolo (4 %)	
(sumarlos)	6,4
Total de pacientes a incluir	169
Médicos asignados al estudio	6
Pacientes/médico/ en 6 meses	28

Tome en cuenta que si un médico-investigador incluye 3 pacientes por semana, ese médico en 9 a 10 semanas (aproximadamente 2,5 meses) estará controlando de forma acumulada 27 a 28 pacientes en la semana número 10 y de allí en adelante, 3 pacientes menos por semana hasta terminar.

Para evitar esta acumulación de pacientes en la mitad de la evaluación (semanas 9, 10 y 11); el médico puede evaluar 3 pacientes por semana las primeras 4 semanas de trabajo y podría dejar de incorporar pacientes en las siguientes 4

semanas y así alternativamente hasta completar la cuota de 27 pacientes en total. Esto evitará una gran acumulación de pacientes en la mitad del periodo, para garantizar que el médico los evalúe apropiadamente cuando les corresponde según el protocolo.

Teóricamente, el porcentaje de abandono del tratamiento (drop outs, 25 % estimado) ocurrirá a lo largo del periodo y contribuirá en parte a evitar un poco la acumulación de pacientes en la parte central del estudio.

En cuanto al número de pacientes perdidos por violación de protocolo una vez incluidos; esta cantidad es muy variable de un país a otro. Podríamos estimar que es 4 % y sumar estos pacientes al total de 165; lo cual representa 6,40 pacientes. El total de pacientes llega entonces a 169 y lo aconsejable es agregar un paciente a cada médico investigador; en vez de 28 pacientes por médico asignarle 29 pacientes aleatorizados a cada uno de los 6 investigadores.

Importancia de estos cálculos. Con estos cálculos se puede estimar el presupuesto del estudio en materiales, exámenes paraclínicos y honorarios profesionales a que hubiere lugar. Una tabla de programa Excel es muy útil para este propósito. Obviamente, permite calcular también el tiempo de finalización del estudio.

## **ALEATORIZACION DE LOS PACIENTES. VENTAJAS**

La distribución al azar de los pacientes es indispensable para la confiabilidad en los resultados.

Las ventajas de la aleatorización se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Elimina los sesgos en la asignación de los tratamientos. Se evita la selección consciente o inconsciente de los tratamientos, según la intensidad de los síntomas y signos.
2. Equilibra los grupos a comparar.
3. Garantiza la validez de las pruebas de significación estadística.
4. La distribución al azar o aleatorización de la muestra de pacientes en cada grupo experimental o brazo del estudio es sumamente importante porque es requisito indispensable del análisis estadístico. Existen programas de consulta libre en internet para la aleatorización de los casos que necesitamos

incluir. Si se visita la página web: random.org se pueden ingresar las cifras y obtener la aleatorización del total de la muestra; el investigador tiene luego que dividirlos en partes iguales según el número de grupos experimentales (brazos) del estudio. La página web con el programa accesible “Research Randomizer” ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)) permite gratuitamente aleatorizar la muestra de pacientes, como comentamos anteriormente.

## **MODIFICACIONES EN UN PROTOCOLO YA INICIADO**

No es recomendable modificar un protocolo de investigación clínica una vez que se inicia; no obstante, bajo algunas circunstancias se permiten algunas modificaciones o enmiendas de protocolo, aprobadas por el Comité de Ética correspondiente, pero naturalmente esto solo puede hacerse antes de conocer el análisis de los resultados de la investigación. Por ejemplo, se pueden aclarar los criterios de inclusión de los pacientes, aclarar la definición del punto final o modificar un poco la dosis del medicamento. El diseño del estudio debe continuar a doble ciego, así como el proceso de aleatorización de los pacientes. Al final, habrá que separar los pacientes que recibieron la dosis original de los que recibieron la dosis modificada y hacer análisis estadísticos en ambos grupos.

Otra posibilidad es aumentar el número de pacientes incluidos si el monitor detecta que la incidencia de los puntos primarios reunidos en todos los grupos es más baja de lo esperado, esto significa aumentar el tamaño de la muestra.

Se considera deshonesto cambiar el punto primario de evaluación establecido en el protocolo porque ocurren sesgos en la investigación; por ejemplo, porcentajes de curación, supervivencia, hospitalización, reintervención, muerte, porque los cálculos del tamaño de la muestra y los exámenes necesarios cambiarían de forma importante; por lo tanto, los resultados serían desconfiables.

## **EL DISEÑO A DOBLE CIEGO**

El diseño a doble ciego controla los factores psicológicos que pueden sesgar los resultados, tales como:

Expectativas y deseos del investigador y del paciente.

En ocasiones los pacientes quieren complacer al investigador, recuperarse de su enfermedad y desean ser incluidos.

El investigador podría tener opiniones preconcebidas a favor o en contra del tratamiento a ser evaluado.

Todos estos factores son eliminados con el diseño a doble ciego, o en el mejor de los casos, contribuye a que los sesgos se distribuyan en forma equitativa entre los grupos de tratamiento.

## **EVALUACIÓN DE LAS VARIABLES QUE MIDEN LA RESPUESTA DE LOS PACIENTES**

Es indispensable especificar con anticipación las variables a investigar, de ser posible la diferencia a detectar y la magnitud de la misma. Esta diferencia es necesaria para calcular el tamaño de la muestra, lo que nos indica el número de casos que se debe asignar a cada grupo. Las variables deben medirse con el menor sesgo posible.

Si se deja de medir la variable principal, descartar el caso para el análisis estadístico. Sin embargo, algunos datos secundarios pueden quedar intactos y podrían ser útiles para el análisis estadístico final.

## **RAZONES PARA HACER ENSAYOS MULTICÉNTRICOS**

Cada vez más los estudios clínicos se realizan en varios centros nacionales o internacionales simultáneamente, las ventajas son las siguientes:

El factor tiempo es muy importante para concluir el estudio. Si se el estudio se realiza en un solo centro, la cantidad de pacientes que se puede incorporar en un tiempo prudencial, por ejemplo 1 año, suele ser insuficiente.

Si hay pocos centros clínicos, en consecuencia, se necesita mucho tiempo (años) y el tratamiento puede ser obsoleto al terminar el estudio.

Incorporando muchos centros se acorta el tiempo, con la desventaja para el patrocinante que la carga administrativa y por ende el costo del estudio aumenta exponencialmente al aumentar el número de centros involucrados. La selección de los médicos participantes y la tecnología empleada en cada centro es muy importante para evitar heterogeneidad en las evaluaciones.

## **PERÍODO DE INCORPORACIÓN (run-in-period) EN ESTUDIOS ALEATORIZADOS**

En algunos estudios se someten a tratamiento por un corto periodo los pacientes que van a participar en el estudio por un tiempo más prologado, durante meses o años.

Los objetivos de este periodo de incorporación son los siguientes:

1. Eliminar los sujetos que no cumplen los tratamientos.
2. Eliminar aquellos enfermos que responden fuertemente al placebo.
3. Eliminar a quienes no toleran el tratamiento por presentar efectos adversos.

Los pacientes restantes son aleatorizados y asignados al tratamiento.

Límites de las Conclusiones en un estudio con período de incorporación

Los estudios con período “run-in” tienen la ventaja de favorecer la adherencia, con el consecuente impacto en los resultados del estudio; pero minimizan el impacto de los efectos adversos. De manera que han sido cuestionados dichos estudios porque se ha considerado que sus resultados no son extrapolables a las condiciones habituales de uso del medicamento. Veamos algunos ejemplos:

El Physicians Health Study. Evaluación de aspirina y betacaroteno en prevención primaria de isquemia coronaria y cáncer 22. En este estudio durante el periodo de incorporación, “run-in period”, fueron eliminados 1/3 de los pacientes; el estudio fue de 18 semanas de duración. La adherencia de los pacientes fue del 90 % en 5 años. Resultado: 45% reducción de infarto de miocardio por el uso de aspirina.

En cambio, en el British Physicians Study 23, no se usó periodo de incorporación, “run-in period”, para evaluar el efecto de la aspirina en la prevención primaria de infarto de miocardio. La adherencia al tratamiento fue 70%. Este estudio no halló diferencia entre la aspirina y el placebo (RR 0.97) en prevención primaria de infarto de miocardio; un hallazgo que fue confirmado en varios estudios posteriores. La controversia continuó con los estudios ISIS-1 24 e ISIS-2 25 que confirmaron el hallazgo del Physicians Health Study, la aspirina demostró efecto protector en la prevención primaria y secundaria de infarto de miocardio; años después, los estudios ASCEND 26 y ARRIVE 27 demostraron que la aspirina es ineficaz en prevención primaria de eventos cardiovasculares coronarios. Es posible que la menor adherencia al tratamiento explique los resultados del estudio británico. Otros estudios no han confirmado la eficacia de la aspirina en prevención primaria de infarto de miocardio y su uso para este fin se considera inadecuado y riesgoso por el peligro de sangramientos.

El Tacrine Collaborative Study 28, utilizó un periodo de incorporación, “run-in period”, de 6 semanas de duración en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y aunque se observó buena respuesta, solo 34% de los pacientes fueron aleatorizados, lo cual hace difícil extraer conclusiones. En el Australia-New Zealand Collaborative Group on Carvedilol 29, fueron tratados una serie de pacientes con insuficiencia cardíaca, este estudio excluyó 6% de los pacientes durante el periodo de incorporación, “run-in period”, con una duración total del ensayo de 3 semanas. La incidencia de efectos adversos fue 14,6% y se estima que, de haberse incluido todos los pacientes eliminados en el periodo de incorporación, los efectos adversos hubiesen llegado al 24,4%. En conclusión, los periodos de incorporación o “run-in period” pueden interferir en la extrapolación de los resultados para la aplicabilidad clínica, porque la realidad clínica es diferente a la de un estudio con pacientes extremadamente seleccionados.

Algunos investigadores recomiendan que los lectores y los editores de revistas soliciten a los autores una interpretación del posible efecto del periodo de incorporación en un estudio, para tener buena idea de las limitaciones de los hallazgos y la aplicación de los resultados en la práctica clínica, ya que los médicos deben tratar a todos sus pacientes y no pueden hacer eliminaciones.

## **REGISTRO INTERNACIONAL DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

El volumen creciente de estudios clínicos en el mundo ha impulsado la necesidad de registrarlos mediante un procedimiento de visibilidad

internacional; el cual es éticamente necesario para brindar transparencia al acto médico realizado en pacientes que han otorgado su consentimiento.

Los registros internacionales de estudios clínicos contienen datos básicos de los proyectos de investigación, la molécula o dispositivo sometido a evaluación, los patrocinantes y el sitio o los sitios donde se desarrollan. De ese registro, consultable públicamente, pueden obtener información relevante las autoridades sanitarias o los académicos de cualquier país 30.

Las bases de datos para registrar los estudios clínicos, por su nombre en inglés, son:

- International Standard Randomized Controlled Trial Number Registry
- Clinical Trials.gov en Estados Unidos

Obviamente, el conocimiento público de los resultados de las investigaciones realizadas éticamente en humanos voluntarios, publicados o no en revistas científicas, enriquecen el conocimiento médico. El registro es importante porque en muchas ocasiones se han encontrado discrepancias entre lo que aparece en el protocolo de investigación y los resultados publicados 31, 32.

El sistema de registro con mayor número de proyectos es el precitado Clinical Trials.gov, el cual informa también acerca de los resultados una vez terminado el proyecto. Hasta comienzos del año 2007, este registro contenía 36.249 estudios de todo el mundo, patrocinados por instituciones públicas o privadas, incluyendo desde estudios de Fase I hasta estudios observacionales; de ese total, 38 % eran ejecutados fuera de los Estados Unidos. Desde su creación, en 2004, el crecimiento en número de los registros ha sido exponencial 33. En 2015 este registro contenía 200.272 estudios, realizados o en proceso, en 190 países. De este total, el 40 % (80.108) de dichos estudios fue realizado en los Estados Unidos.

La mayoría de los estudios registrados corresponde a estudios con medicamentos y la calidad de la información, cada vez más completa, ha ido mejorando con el tiempo e incorpora mecanismos para evitar la duplicación de registros. Clasifica los estudios de acuerdo con cuatro categorías; por grupo de enfermedades, por medicamento, por patrocinante y por sitio de la investigación.

Si se indaga acerca de los proyectos de investigación clínica por país, tomando el caso de Venezuela, este país aparece en 2015 con 14 protocolos registrados en la patología Infarto de miocardio (Heart attack) que incluye realmente el síndrome coronario agudo, y los medicamentos evaluados fueron atorvastatina, idaparinux, eplerenona, apixaban, rosuvastatina y aliskiren. En el año 2017, Venezuela no aparece como participante en ningún estudio clínico en infarto de miocardio.

Los investigadores pueden darse una idea de las áreas de investigación más activas porque hay un conteo de los proyectos por patología. Este registro contiene el nombre genérico del medicamento y el nombre comercial si ya lo tiene, aunque a veces los laboratorios solo desean informar el nombre químico del medicamento, lo cual no es fácil de interpretar por los médicos o el personal de salud.

La Organización Mundial de la Salud ha creado una base de registro de estudios clínicos que incluye a los citados en Clinical Trials.gov, en un portal con información mundial 34.

Por otra parte, algunos países han creado sus propios registros para ofrecer información en su idioma nativo; sin embargo, es necesario colocar la información en idioma Inglés para que no quede oculta a los interesados de resto del mundo. Esto tiene interés en la información proveniente de Asia, escrita con ideogramas, la cual requiere esfuerzo y tiempo para su traducción.

A mayor transparencia en la investigación clínica, menores riesgos y mayor beneficio para los pacientes.

El registro de estudios clínicos tuvo resistencia en su inicio de parte de los investigadores, de las agencias gubernamentales y de los médicos; pero ahora, todos están convencidos de su conveniencia y utilidad.

## **GRANDES ESTUDIOS CLÍNICOS. SOLICITUD DE DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES PARA REANALIZARLOS**

En el año 2013, varios laboratorios farmacéuticos internacionales crearon un consorcio de patrocinantes y fundadores de estudios clínicos de gran tamaño muestral ([www.Clinicalstudydatarequest](http://www.Clinicalstudydatarequest)), con inclusión de miles de pacientes en cada estudio de un medicamento nuevo. Esta organización puede entregar, mediante una solicitud evaluada, los datos individuales del estudio, obviamente sin revelar la identidad de los pacientes, para la revisión de los datos en algún aspecto no considerado por los investigadores originales, el análisis e interpretación de esos resultados y su publicación tiene la intención de dar a conocer algo que no se conocía de dicho estudio. Este consorcio ha recibido hasta el año 2018 unas 375 solicitudes, de las cuales solo 16 no han reunido los requisitos y 234 han sido aprobadas. Este tipo de análisis posterior, hasta ahora ha generado 20 artículos publicados en revistas médicas reconocidas internacionalmente.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS**

#### **LA HIPÓTESIS NULA ( $H_0$ ) Y LA HIPÓTESIS CIENTÍFICA**

##### **Plantear una buena hipótesis**

Una buena hipótesis se fundamenta en una buena pregunta que se hace el investigador. Esta debe ser sencilla y específica ya que desde este punto se parte con éxito a la realización del proyecto

La hipótesis debe contener una predicción de lo que se espera que ocurra, por ejemplo “la hipertensión aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico”; si se agrega una predicción adicional se requiere de un diseño experimental distinto, cálculo adicional del número de pacientes y quizás de otro tipo de análisis estadístico, p.ej. “la hipertensión aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con diabetes tipo 2”.

Por otra parte, la hipótesis no debe contener ambigüedades ni mucho menos ser vaga o generalizante en su contenido.

En algunos casos, para precisar el tipo de investigación que se desea realizar, se puede colocar en la hipótesis el límite (continuo o discontinuo) de la variable a medir, p. ej. “la obesidad ( $IMC > 35 \text{ Kg/m}^2$ ) aumenta el riesgo de hipertensión estadio 2”, lo cual coloca criterios de inclusión específicos; otro ejemplo “El

consumo de alcohol en más de 60 gramos al día aumenta el riesgo de hipertensión estadio 1”.

En definitiva, en la hipótesis reside el objetivo primario del estudio. Todo lo demás que aparezca en el estudio puede tener valor científico o médico, pero estos constituyen objetivos secundarios.

### **La hipótesis nula**

La hipótesis nula es un requisito de la ciencia estadística, necesario para aplicar las pruebas de significación; es llamada así porque contiene la idea de carencia de relación, o nula relación entre las variables que serán estudiadas y evaluadas estadísticamente.

La hipótesis científica, por el contrario, es el requisito del investigador, es decir la predicción de que existe relación entre las variables a estudiar en el proyecto, generalmente en una sola dirección, aunque a menudo se deja puerta abierta a la evolución del resultado en el sentido opuesto.

### **La convicción razonable**

Los investigadores tienen a priori la convicción razonable, basada en hechos concretos, de que la hipótesis científica que están formulando es correcta; porque de otra manera no tendría sentido consumir tiempo, trabajo y recursos en realizar la investigación.

### **Investigación mediante Expedición de pesca o “data mining”**

Es posible que surjan asociaciones y por lo tanto hipótesis luego de obtenidos los datos de alguna investigación. Esta generación de hipótesis o “data mining” o “expedición de pesca” es un método razonable de interpretar los datos; pero en vista de que las asociaciones obtenidas por este método no eran el objetivo del estudio, hay que tomar con escepticismo estas asociaciones, por más significativas que ellas sean y considerarlas como el punto de partida de una futura investigación controlada. Tómese en cuenta por ejemplo que los criterios de inclusión y de exclusión para esas asociaciones no fueron planeados con anticipación.

El método de obtención masiva de datos de pacientes o “Big data”, incluyendo historias médicas electrónicas genera datos imperfectos y las conclusiones que se extraen de estos estudios no son confiables.

En algunas ocasiones, la puesta a prueba de la hipótesis puede generar un resultado opuesto al esperado; ha ocurrido cuando se prueba un medicamento para mejorar una enfermedad y esta realmente empeora, es decir, resulta peor que el placebo o el medicamento comparador en estudios a doble ciego aleatorizados.

Finalmente, no es posible hacer estudios aleatorizados y controlados en enfermedades raras (hasta ahora hay 5000- 7000 enfermedades raras que han sido identificadas) por el escaso número de pacientes obtenibles. En este tipo de enfermedades es ético hacer estudios observacionales con medicamentos 35 y siempre con el Consentimiento Informado del enfermo.

### **Errores posibles tipo I y tipo II**

Puede ocurrir que el investigador extraiga una conclusión incorrecta luego de hacer el análisis estadístico de los datos obtenidos. Estos errores pueden ser del tipo I o del tipo II.

El error tipo I o llamado también falso positivo ocurre cuando el investigador rechaza una hipótesis nula que es verdadera en la población.

El error tipo II o falso negativo ocurre cuando el investigador acepta la hipótesis nula y esta no es verdadera en la población 36.

Todos estos errores pueden ser minimizados (nunca eliminados totalmente) aumentando el tamaño de la muestra, afianzado en el principio estadístico siguiente: mientras mayor sea la muestra es menos probable que difiera sustancialmente de la población.

No se deben confundir los errores tipo I y tipo II, con el error proveniente de sesgos generalmente indetectables que están relacionados con la técnica empleada en la medición y no pueden ser modificados por más que se aumente el tamaño de la muestra.

## Referencias

1. Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020; 41, 2109–2117.
2. Clinical Trials. Proposed rules aim to curb financial conflicts of interest. *Science*. 2002; 295: 246- 7.
3. Pasqualetti G, Gori, Del Tacca M. Healthy volunteers and early phases of clinical experimentation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 672- 77.
4. S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. ICH. 2001. US. Dept Health Human Services. FDA. [www.fda.gov/drugs/guidelines](http://www.fda.gov/drugs/guidelines).
5. Pugsley MK, Authier S, Curtis MJ. Principles of safety pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 1382- 99.
6. Broichhausen C, Riquelme P, Ahrens N, Wege AK et al. In question: the scientific value of preclinical safety pharmacology and toxicology studies with cell-based therapies. *Mol Therap Methods Clin Developm*. 2014; 1, 14026; doi: 10.1038/mtm. 2014.26.
7. ICH Harmonised guideline. Integrated addendum to ICH E6 (r1): Guideline for good clinical practice. E6 (R2). Current Step 4 version. Dated 9 November 2016.
8. Le Tourneau CL, J. Jack Lee , Lillian L. Siu. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 708 – 720. DOI: 10.1093/jnci/djp079.
9. Kummar S, Rubinstein L, Kinders R, Parchment RE et al. Phase 0 Clinical Trials: Conceptions and Misconceptions. *Cancer J*. 2008; 14: 133–37.
10. Stebbings R, Findlay L, Eastwood D, Bird C, North D, Mistry Y, Bilger P et al. “Cytokine storm” in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. *J Immunol*. 2007; 179: 3325- 31.

11. Pothoff RF, George SL. Flexible Phase I clinical trials: allowing for nonbinary toxicity response and removal of other common limitations. *Stat Biopharm Res.* 2009; 1: 213- 28.
12. Taylor L, Young T, Huggins JP1, Smart TS, Langman S. An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain.* 2012; 153: 1837-46.
13. Edwards L, Fox A, Stonier P. Principles and practice of pharmaceutical medicines. 2010. 3rd. Ed. Oxford Wiley Blackwell.
14. Products classification database FDA. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
15. Borowiec J W. Clinical research challenges in the era of cardiovascular medical devices. *Kardiochir Toracochirurgia Pol.* 2016; 13: 236- 41.
16. Davies NM, Holmes M, Smith GD. Reading Mendelian randomization studies: a guide, glossary and checklist for clinicians. *Brit Med J.* 2018; 362: k601.
17. Rudd P, Byyny RL, LoVerde M, Mitchell W. Pill count measures of compliance in a drug trial: Variability and suitability. *Am J Hypertens* 1988; 1: 309-12.
18. Assessing participant adherence during clinical trials. European Patients Academy. UK. [eupati.eu](http://eupati.eu). Last update November 18, 2016.
19. Lee J K, Karen A Grace, Terri G Foster, Monica J Crawley, Goldina I Erowele, Hazel J Sun Phuong, Turner Lance, E Sullenberger, Allen J Taylor. How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3: 685–90.
20. Alili ME, Bernard Vrijens, Jenny Demonceau, Silvia M. Evers, Mickael Hilgsmann. Scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82: 268–79.
21. Weber M A et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. A statement by the American Society of

Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypert.* 2014; 16: 14- 26.

22. Physicians' Health Study: Aspirin and primary prevention of coronary heart disease. *N Eng J Med.* 1989; 321: 1825- 28.

23. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J.* 1998; 296: 313-16.

24. ISIS-1. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First international study of infarction survival collaborative group. *Lancet.* 1986; 2 (8498): 57-66.

25. ISIS-2. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 3A-13A.

26. Bowmwn L, Mafhan M, Walleszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. ASCEND. Effect of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *New Eng J Med.* 2018; 379: 1529-39.

27. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Crocelli C, Darius H, Gorelick PB et al. ARRIVE. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of CV D (ARRIVE): a random, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 392: 1036-46.

28. Tacrine Collaborative Study. Cognitive improvement in Alzheimer's disease by tacrine. *N Eng J Med.* 1992; 327: 1253-59.

29. Australia-New Zealand Collaborative Group on Carvedilol. *Circulation* 1995; 92: 212-18.

30. Drazen JM, Wood AJ. Trial registration report card. *N Eng J Med.* 2005; 353: 2809-11.

31. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Sistema de Registro del Instituto Nacional de Higiene de los Estados Unidos. Consultado 28-02-2020.

32. Zarin DA, Ide NC, Tse T, Harlan WR, West JC, Lindberg DA. Issues in the registration of clinical trials. *JAMA.* 2007; 297: 2112-20.

33. Abbasi K. Compulsory registration of clinical trials. *Br Med J.* 2004; 329: 637-38.
34. Krleza-Jeric K, Chan AW, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles of international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions. Ottawa Statement (Part 1). *Br Med J.* 2005; 330: 956- 58.
35. Zarin DA, Tse T, Williams R, Carr S. Trials reporting in clinical trials.gov- the final rule. *N Eng J Med.* 2016; 375: 1998- 04.
36. Mullins JM, Siadaty MS, Lyman J, Scully K et al. Data mining and clinical data repositories: insights from a 667,000 patients data set. *Comp Biol Med.* 2006; 36: 1351- 77.

## CAPÍTULO 2

### **LEYES Y NORMATIVAS NACIONALES E INTERNACIONALES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Legislación internacional

Constitución de Venezuela

Ley de ejercicio de la medicina de Venezuela

Código de deontología médica de Venezuela

Ley de medicamentos de Venezuela

Declaración Helsinki. Grupos vulnerables

El consentimiento firmado. Derechos del paciente

El Comité de bioética

Pautas éticas internacionales para investigación relacionada con la salud en seres humanos. (CIOMS)

Código de Nuremberg

Reglamento de investigación en farmacología clínica del INH-RR. MSDS. Venezuela. (Instituto de Higiene Rafael Rangel, MSDS)

Código de bioética y bioseguridad (FONACIT- MCT)

Legislación internacional relacionada con la investigación en humanos

El Código de Nuremberg (1947) La Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948) y La Convención Internacional de Derechos Políticos (1966) establecen que “nadie será sujeto de experimentación médica o científica sin otorgar su libre consentimiento”, derecho reafirmado en 2005, en la Declaración de Bioética y Derechos Humanos de la ONU 1.

Por otra parte, la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) aprobó dos documentos importantes en bioética: La Declaración Universal del Genoma Humano en 1997 y la Declaración de Datos del Genoma Humano en 2003, en los cuales se regula la investigación relacionada con los genes de la especie humana 2.

La Convención Sobre Genoma Humano prohíbe la discriminación de acuerdo con la genética de las personas y permite el uso de la ingeniería genética para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades; siempre y cuando no esté dirigida a cambiar la composición genética de la persona y sus descendientes. Prohíbe las técnicas de elección asistida del sexo, a menos que se intente evitar una condición genética grave. No permite el uso de embriones humanos para investigación y estimula la protección de embriones en los países que permiten la investigación in-vitro. Prohíbe además la remoción en humanos de órganos o tejidos que no puedan ser regenerados, ni hacerlo en personas que no puedan otorgar su consentimiento escrito; con la excepción del uso de tejido regenerativo de médula ósea entre hermanos. Con estas precauciones quedan protegidos los programas de trasplante de órganos con consentimiento del donante, pero queda una zona oscura en los casos de órganos provenientes de personas fallecidas en accidentes, en las cuales puede haber el consentimiento de familiares, o extraerse el órgano sin este consentimiento; lo cual está permitido en la legislación de algunos países.

En Europa, las legislaciones éticas han entrado en vigor, como la Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea (2000), en la cual se establece el derecho a la dignidad e integridad del hombre y la libertad de hacer investigación, además de establecer su regulación tanto en Europa como en países en desarrollo.

En Europa ha sido creado el Grupo Europeo de Ética, el cual ha puesto de relieve su opinión acerca de la complejidad y las consecuencias sociales de la desigualdad, la pobreza y la diversidad cultural en los países en desarrollo, y el modo en que tales factores pueden influir en la investigación científica; dejando claro que la investigación en humanos debe estar basada en los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia, además de estar orientada a

la solidaridad y no a la actividad económica. Este grupo insiste en que debe brindarse protección contra algún daño causado por la investigación y garantizar un seguro de indemnización al participante y sus familiares, sin importar en donde se realice la investigación.

En Latinoamérica hay mucha legislación al respecto; la Constitución de Brasil establece que el Sistema de Salud Unificado está encargado de la promoción científica y el desarrollo tecnológico y por esa razón, históricamente las universidades y hospitales del país han sido agentes clave en el desarrollo de políticas de educación, ciencia y salud.

En Chile, la ley sobre la “Investigación Científica en el Ser Humano y su Genoma” prohíbe la clonación humana” (2006) tiene por finalidad proteger la vida de los humanos desde la concepción; su integridad física y psíquica, así como su diversidad e identidad genética en casos relacionados con la investigación científica biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.

En Argentina, una ley similar vigente regula la investigación en humanos, la Ley 3301 de “Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud. Legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires”. Leyes similares existen también en los otros países latinoamericanos.

### **Legislación y normas de Venezuela**

La regulación de la investigación en humanos en Venezuela se halla dispersa en varias leyes, desde la Constitución, hasta leyes particulares relacionadas con el ejercicio médico y la atención de salud.

### **Constitución Bolivariana de Venezuela**

La Constitución vigente de Venezuela (1999) establece lo siguiente en relación con la investigación en humanos:

Artículo 46.3.

“ninguna persona será sometida sin su libre consentimiento a experimentos científicos o exámenes médicos o de laboratorio, excepto cuando se encontrare en peligro su vida o por otras circunstancias que determine la ley” 3, este artículo prácticamente es una copia de lo establecido con 33 años de antelación en la Declaración de Derechos Políticos de la ONU citada anteriormente.

La Constitución citada exige el libre consentimiento de la persona para que pueda ingresar como sujeto de investigación clínica; quedando implícito que el

consentimiento libre podría no ser solicitado al paciente “si su vida está en peligro” y por tanto pueden realizarse investigación clínica, exámenes médicos y de laboratorio, en una persona bajo esta condición, asunto muy controversial desde el punto de vista ético en cuanto a investigación se refiere.

### **Ley de ejercicio de la medicina de Venezuela**

Artículos 92 al 101 de la Ley de Ejercicio de la Medicina (Título III, Capítulo II, “De la investigación en seres humanos”, modificada en noviembre de 2011, establece que la investigación en pacientes debe cumplir con los siguientes requisitos 4:

Debe ser realizada por médicos

Debe respetar los principios éticos y basarse en el método científico

Contar con pruebas en animales previas al estudio clínico

Realizada por personas calificadas, competentes profesionalmente

Debe tomar precauciones para proteger la vida de los pacientes

Sólo realizar la investigación si restablece la salud

Exige el consentimiento por escrito, firmado por el paciente, o su representante legal en casos especiales

Establece la responsabilidad legal del médico que realiza el estudio

## **Código de deontología médica de Venezuela**

Los artículos 191 al 196 (Cap. IV “de la investigación en seres humanos”) del Código de Deontología Médica (2003) 5 establece detalles adicionales a la Ley de Ejercicio de la Medicina, en relación con la investigación realizada en humanos. La investigación clínica:

Debe ser ética (respetar los derechos del paciente)

Basada en pruebas previas de laboratorio

Realizada sólo por personas calificadas

Debe hacerse con precaución para no causar daño

Se debe informar al paciente debidamente antes de iniciar la investigación

Establece la responsabilidad del médico que realiza el estudio

En embarazadas: se permite en enfermedades propias del embarazo y sin perjuicio del feto

Durante la lactancia: se permite si no causa perjuicio al lactante

En fetos: se permite solo para mejorar la viabilidad del feto

En niños, sólo permitida con el consentimiento escrito de los padres

En enfermos mentales: no se permite, a menos que obtenga la autorización de un familiar

En subordinados: no se permite, pues la autorización es dudosa. Por ejemplo, en prisioneros, soldados, alumnos de un plantel escolar.

En estudios epidemiológicos, se debe informar a la comunidad acerca de los resultados que se obtengan.

Los protocolos de investigación deben ser revisados y autorizados por el Comité de Ética correspondiente; al respecto, cada hospital, instituto o escuela

de medicina donde se haga investigación debe tener un Comité de Ética, en algunos casos llamado Comité de Bioética.

Hoy se hace investigación en fetos que abarca la cirugía intrauterina y la prohibición antes citada es obsoleta. Igualmente lo es la prohibición de investigación en embarazadas, puesto que hay enfermedades que ocurren durante el embarazo y es importante curarlas o prevenirlas; las vacunaciones recomendadas en la embarazada son producto de esas investigaciones 6.

No especifica las enfermedades en las cuales no se puede usar placebo en estudios de doble ciego.

Actualmente, la Convención de Helsinki establece que solo puede usarse placebo si no existe un tratamiento eficaz conocido para tratar la enfermedad objeto del estudio, o agregarse a la medicación convencional en el brazo o grupo control del estudio clínico.

### **Ley de medicamentos de Venezuela**

En agosto del año 2000 fue aprobada en Venezuela la Ley de Medicamentos 7, la cual en sus artículos 70 al 73, Capítulo VI de los Ensayos Clínicos, establece que la investigación con medicamentos es permitida si está destinada a conocer los efectos de los mismos, su farmacocinética, su eficacia en alguna patología y el perfil de reacciones adversas. Esta ley establece que dicha investigación debe ser autorizada por el Ministerio de Salud y por la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, con respeto a los derechos de las personas y postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki, con el consentimiento del paciente y con la aprobación del director de la institución donde será realizada.

Debe destacarse que en esta ley venezolana formalmente reconoce el contenido y recomendaciones de la declaración de Helsinki para investigación en humanos y además, exige el permiso del director del hospital o clínica donde se llevará a cabo la investigación, aspecto no considerado en otras leyes y normativas.

Reglamentación internacional aceptada en Venezuela, relativa a investigación científica en seres humanos

Haremos un comentario de los aspectos más destacados de la Declaración de Helsinki 8. (Anexo 1) producido por la Asamblea Médica Mundial y el Código de Nuremberg

## **Declaración de Helsinki**

La Asamblea Médica Mundial elaboró la Declaración de Helsinki en 1964, con modificaciones sucesivas en los años 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2004, 2008, 2013. En ella se establecieron las reglas que hoy rigen la investigación en humanos. (Anexo 1 al final del libro).

Sección de la Declaración de Helsinki dedicada a la Investigación biomédica en seres humanos

Esta sección establece lo siguiente: la investigación científica en humanos debe estar basada en principios científicos, experimentos previos en animales y conocimiento de la literatura científica.

Debe contener un diseño claro del protocolo, aprobado por un comité de ética independiente.

Debe ser realizada por personal calificado y supervisada por personal médico. La importancia de los objetivos debe estar muy clara.

Debe establecer una evaluación predecible de los riesgos.

Debe garantizar la custodia de la privacidad del sujeto, su integridad física y mental.

Se debe detener la investigación si los riesgos sobrepasan los beneficios.

Al publicar los resultados: debe existir exactitud en los mismos. No es publicable un resultado si viola esta declaración. La retractación de artículos en revistas, en muchas ocasiones, ha ocurrido por esta razón.

Se debe informar al sujeto sano y pacientes acerca los propósitos, métodos, beneficios y riesgos de la investigación con libertad de abstenerse para participar.

Debe obtenerse el consentimiento, escrito preferiblemente. El consentimiento oral solo es permitido en casos muy particulares.

Si hay incapacidad física o mental del paciente o en caso de menores de edad, debe obtenerse el consentimiento de los padres o del tutor legal. En el protocolo deben declararse las consideraciones éticas observadas en el estudio.

La Asamblea Médica Mundial realizada en octubre del año 2000 revisó la Declaración de Helsinki e introdujo una modificación en relación con el uso del placebo en estudios clínicos; en ella se establece que solo se podrá comparar una droga contra otra droga o medicación que haya demostrado la mejor eficacia en la enfermedad a tratar. No se permite prácticamente el uso de placebo, porque casi siempre hay un tratamiento convencional para tratar las enfermedades. Esta posición ha sido criticada por muchos investigadores y por la FDA de Estados Unidos, organismo que controla la investigación clínica en ese país, porque existen muchas enfermedades en las cuales ocurre una respuesta de mejoría importante frente al placebo y por lo tanto sería imposible en estos casos conocer si la droga es superior al placebo o saber si la droga evaluada agrava la enfermedad (Helsinki's new Clinical Rules, 2000) 8. En la reunión de 2004 se dio un paso importante al esclarecer que los resultados de la investigación, aunque sean negativos, deben ser publicados porque constituyen información valiosa para el ejercicio médico. En otras palabras, los resultados negativos no pueden ser ocultados por los patrocinantes ni los investigadores.

Cuando la investigación médica está combinada al cuidado profesional.

En este tipo de estudios, la Declaración de Helsinki establece lo siguiente:

El médico tiene libertad para usar medidas nuevas, salvar, restablecer la salud y aliviar el sufrimiento. La investigación debe sobrepasar los beneficios y riesgos en comparación con los métodos diagnósticos y terapéuticos conocidos. Debe utilizar los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos. No excluye el uso del placebo.

La negativa del paciente a no participar en un estudio clínico no debe afectar la asistencia médica cotidiana. Si no es necesario el consentimiento informado se debe explicar la causa.

Se puede combinar la investigación con el cuidado médico si el potencial de beneficio es bueno para el enfermo

En los casos de investigación biomédica no terapéutica

Esta sección se refiere a lo siguiente:

1. Si se trata de investigación pura, por ejemplo, indagar acerca de los mecanismos patogénicos de alguna enfermedad, se debe cuidar la vida y la salud en todos los sujetos
2. Deben participar siempre sujetos voluntarios
3. Se debe interrumpir la investigación si se detecta que hay riesgo para el paciente
4. El interés de la ciencia nunca debe de estar por encima del bienestar del sujeto

### **Aspectos éticos no considerados en la Declaración de Helsinki**

En la práctica surgen interrogantes que no han sido consideradas en leyes ni en la Declaración de Helsinki, comentaremos algunas.

¿Cuántas veces puede participar un paciente en estudios clínicos?

Este es un aspecto al cual no se refiere la Declaración de Helsinki. En muchas ocasiones, los pacientes o los voluntarios sanos incluidos en un estudio de farmacología clínica son invitados a participar, o son incluidos en otro estudio al finalizar el estudio anterior y esto ha ocasionado debate entre los médicos por los aspectos éticos involucrados en este tipo de práctica.

No es suficiente que el paciente firme el informe de consentimiento escrito, porque hay que considerar los riesgos involucrados, el beneficio para el enfermo y las molestias potenciales. Si lo anteriormente descrito es favorable para que el paciente o el voluntario sano participe de nuevo, se han establecido condiciones para que la participación se haga éticamente.

En relación con la participación repetida de un paciente, la Asociación de Industrias Farmacéuticas Británicas ha establecido que debe haber un mínimo de 3 meses entre un estudio y otro para que se autorice la participación repetida de un voluntario sano <sup>9</sup>, los cuales son reclutados para estudios de farmacocinética y generalmente reciben honorarios por esta participación. La FDA de los Estados Unidos establece un periodo de 28 días entre un estudio y otro. Este tiempo permitiría la eliminación corporal del medicamento o “lavado” de la medicación anterior.

En el caso de niños, hay regulaciones específicas para la participación de un mismo niño en varios estudios clínicos y los comités de ética tienen la última palabra para autorizarlos, acompañada del consentimiento de los padres del infante.

### **Inclusión de niños en estudios clínicos**

El Reglamento de Investigación en Farmacología Clínica del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel 10 de Venezuela establece que la investigación con medicamentos en niños puede hacerse de forma estratificada; es decir, se evalúa el medicamento en adolescentes y de obtenerse buenos resultados, se otorga permiso para evaluarlo en escolares, luego en preescolares y posteriormente en lactantes y prematuros; clínicamente esto es inconveniente porque existen enfermedades que solo se observan en neonatos, por ejemplo el déficit de surfactante pulmonar, el síndrome de aspiración de meconio y gastroenteritis necrotizante. En todos los casos, solo debe hacerse con el consentimiento escrito firmado por los padres y con base en un protocolo aprobado por el comité de ética que corresponda. La desventaja de esta normativa es que podrían transcurrir décadas antes de que se pueda realizar el estudio en lactantes y prematuros, privando al médico de algún medicamento, procedimiento o dispositivo útil para tratar la enfermedad.

En Europa se han creado redes de investigadores para incentivar la realización de estudios clínicos en niños, en vista de que muchos medicamentos son usados en niños sin alguna evidencia robusta proveniente de un estudio científico; a diferencia de lo que ocurre con los adultos 11, 12.

Cualquier estudio en niños debe considerar las diferencias con el adulto en cuanto a peso corporal, respuestas fisiológicas y metabolismo de los medicamentos, además de revisar con cuidado las posibles interacciones con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente.

Quienes realicen investigación con medicamentos y técnicas en prematuros y neonatos, deben hacer un seguimiento a largo plazo del paciente porque en ocasiones el efecto o las consecuencias negativas se observan una vez alcanzada la adolescencia o la vida adulta; por ejemplo, los corticosteroides mejoran la función pulmonar luego del nacimiento, pero pueden tener consecuencias discapacitantes 13.

## Investigación clínica en embarazadas

Las embarazadas y los médicos que les atienden confrontan el problema de la escasa investigación con medicamentos que se ha realizado en ellas, de manera que es común que las embarazadas suspendan el tratamiento que vienen recibiendo por una enfermedad crónica o incluso por una afección aguda; debido al temor de causar lesiones en el feto. Esto ocurre en embarazadas que padecen trastorno bipolar, asma, epilepsia, depresión, lupus eritematoso sistémico o infecciones agudas; sencillamente porque carecemos de datos firmes que sustenten el mantener o retirar la medicación que reciben.

Es importante y absolutamente ético investigar primero en el embarazo de animales experimentales y luego en la mujer embarazada; con medicamentos que se usan en las patologías antes mencionadas durante el embarazo y aclarar, mediante protocolos estructurados, cuales medicamentos se pueden usar y cuáles no, en cuales trimestres del embarazo pueden usarse o retirarse, e inclusive determinar cuáles medicamentos pueden afectar al feto antes y durante la concepción, es decir antes de que ocurra el embarazo para suspenderlas y reducir el riesgo. Lo que resulta antiético es no hacer investigación clínica durante el embarazo y mantener en las tinieblas este delicado asunto.

Para avanzar en la regulación de este tipo de investigación, en EEUU de Norteamérica se creó en 2016 la Fuerza de Tarea para la Investigación Específica en Mujeres Embarazadas y Lactantes (Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women) la cual incluye académicos, médicos expertos, farmacólogos, y representantes de la industria farmacéutica; para obtener en 2019 un consenso o guía de la regulación de este tipo de investigaciones.

La mayoría de las embarazadas (73,4 %) toman alguna medicación para una patología crónica o aguda; sin incluir las vitaminas, suplementos o vacunas 14; las medicaciones más usadas en el embarazo incluyen problemas gastrointestinales, náusea, antibióticos y analgésicos, incluyendo opioides. La investigación en embarazadas puede resolver controversias como el uso de insulina en diabéticas embarazadas (recomendación de la American Diabetes Association) en vez de metformina recomendada por su seguridad en el Formulario Nacional Británico.

Algo similar ocurrió con el uso de fármacos en niños hace unos 20 años; se administraban nuevos medicamentos a los niños sin respaldo de estudios

clínicos controlados y aleatorizados, simplemente se trasladaban los datos sólidos obtenidos de adultos, aún en conocimiento de las grandes diferencias metabólicas y hormonales entre estos dos grupos humanos. Por esa razón en EE UU se puso en práctica el Acta de Equidad en Investigación Pediátrica y Medicamentos (Pharmaceuticals for Children and the Pediatric Research Equity Acts) que regula este tipo de investigación y sus aspectos éticos.

Por otra parte, la ley obliga a obtener el consentimiento del padre si la madre embarazada otorga su consentimiento para el uso de un medicamento que beneficiará el feto, a menos que el embarazo provenga de incesto o violación. Pero esto último creó problemas para la administración de fármacos nuevos que evitasen la transmisión de HIV de la madre al feto porque las mujeres no deseaban involucrar a sus parejas en esta decisión.

Las mujeres embarazadas son consideradas como grupo de riesgo de sufrir coerción e influencia indebida junto con otros grupos vulnerables como los niños, fetos, recién nacidos, prisioneros, personas incapacitadas y personas con desventajas educacionales y económicas; en Latinoamérica debemos incluir a las etnias indígenas aisladas porque reúnen estas dos últimas condiciones.

Como ejemplo, la dapavirina en presentación de anillo vaginal, un antiretroviral que previene la infección por HIV en mujeres no embarazadas, se evalúa en un grupo de embarazadas en un país de África subsahariana con el objetivo de evitar la transmisión de la infección al feto; los resultados; si demuestra eficacia, podrán ser aplicados a un amplio grupo de mujeres con la misma condición 15. En conclusión, las mujeres embarazadas y el feto se benefician de la investigación clínica fundamentada en sus aspectos éticos antes mencionados y son perjudicadas al ser excluidas de la misma.

### **Pautas éticas internacionales para investigación relacionada con la salud en seres humanos (CIOMS)**

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas 16, fundado en 1949 con el auspicio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló unas pautas para la investigación biomédica en 1982 que fueron actualizadas en 2002 y 2016. Estas pautas se basan en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y otras convenciones relacionadas con la investigación en humanos; la versión de 2016 recorre los principios éticos descritos anteriormente en esta obra. De forma resumida podemos indicar que se destaca allí el valor social de la ciencia clínica (su aplicabilidad en pacientes y en la toma de decisiones

médicas) y el valor científico de la investigación (producir información confiable y válida); la capacitación del personal que hace la investigación, el beneficio para la comunidad y el respeto a los derechos del paciente.

Estas pautas incluyen el cuidado especial en grupos vulnerables y criterios para detener la investigación si se detecta empeoramiento o lesiones en los pacientes y riesgo para los investigadores. Establece criterios para el uso de placebo en la investigación, sus limitaciones y riesgos; así como los detalles del Consentimiento Informado ya descrito anteriormente, sin engaño ni ocultamiento de información a los participantes. Permite la dispensa del consentimiento informado en algunos casos, lo cual puede ser contradictorio con la legislación nacional e internacional comentada anteriormente.

Se comenta el manejo adecuado de materiales biológicos que han estado almacenados y la confidencialidad en el manejo de los mismos. Establece que la investigación con datos archivados en historias médicas no requiere de consentimiento informado, pero si requiere aprobación del Comité de ética de la institución que custodia los datos.

Consideran estas pautas que los pacientes deben recibir un reembolso de los gastos que le acarrearán su participación en un estudio clínico y compensación por la eventualidad de que ocurra algún daño.

### **El Código de Núremberg**

El Código de Núremberg fue publicado en 1947 al terminar los juicios del mismo nombre, al final de la II Guerra Mundial. Recoge los principios que deben regir la investigación médica en humanos, en respuesta a los abusos cometidos por médicos Nazis, no solo en prisioneros judíos de los campos de concentración, sino antes de iniciarse la II guerra mundial, según declaraciones surgidas durante el juicio.

Los principios que deben ser observados para la investigación en humanos que establece el Código de Nuremberg son prácticamente idénticos a los que establece la Convención de Helsinki, de manera que no hay información adicional al respecto. Como describimos anteriormente, la Declaración de Helsinki considera más detalles y se ha enriquecido con el paso del tiempo en las Asambleas Médicas Mundiales.

Acercas de los abusos que motivaron este código, el más conspicuo de los médicos participantes en las atrocidades experimentales con humanos fue el Dr

J Mengele, quien inicialmente estudió filosofía, se unió al partido Nazi en 1934 y luego estudió medicina en la Universidad de Frankfurt. Trabajó en el Instituto de Herencia e Higiene Racial atraído por el Dr Otmar Von Verschuer quien estudiaba ciencia eugenésica, eutanasia y esterilización de indeseables.

Mengele fue trasladado en 1942 al campo de concentración de Gross Rosen en donde practicó experimentos bacteriológicos en soldados soviéticos. En 1943, en el campo de Auschwitz experimentó en prisioneros judíos junto con otros 170 médicos que le acompañaron en estas atrocidades. En este mismo campo de concentración, el Dr Himmler realizaba experimentos de congelación y exposición al calor de prisioneros, toma de biopsias sin anestesia, castraciones, cirugía de cambio de sexo, inyecciones de colorantes para tornar azul el color de los ojos e inyecciones de tóxicos como fenol, bacterias y gasolina. Los experimentos de Mengele generaban hasta 60 muertes diarias y por eso se le apodó como el “ángel de la muerte”; al final de la II guerra mundial huyó a Sudamérica y murió oculto en 1979, presumiblemente en Brasil 17.

### **Grupos vulnerables de la sociedad**

Los principios de bioética y bioseguridad del FONACIT 18 (Anexo 3, al final del libro; fracción del Código relacionada con la investigación en humanos) establecen que son grupos vulnerables las mujeres embarazadas (12 a) y las madres lactantes; los niños abandonados o ubicados en centros de atención al menor (12 b), personas detenidas en internados judiciales (12 c), grupos cautivos subordinados en estructuras jerárquicas como estudiantes, personal hospitalario, empleados de la industria farmacéutica, miembros de la Fuerza Armada y pacientes de centros asistenciales públicos (12 d), comunidades indígenas y rurales o en condición de marginalidad (12 e).

Los principios del FONACIT mencionados antes, permiten la investigación en estos grupos, condicionado a que la investigación esté orientada a algún problema específico de alguno de ellos, con otorgamiento del consentimiento informado, y en caso de que se realice en poblaciones indígenas, con el consentimiento de los líderes comunitarios. Finalmente, en el caso de los grupos llamados cautivos (en lenguaje común, los presos, estén o no sentenciados) el FONACIT exige verificar que no hubo coacción al otorgar el consentimiento informado y obtenido de forma realmente voluntaria en ejercicio pleno de su libertad de opinión. Debemos destacar que internacionalmente no está permitida la investigación en grupos donde exista jerarquía institucional como planteles educativos, cuarteles o retenes judiciales; lo cual entra en contradicción total con lo permitido por estas normas.

En mayor profundidad, realmente un superior jerárquico en cualquier institución, por su sola presencia y autoridad conferida, ejerce coacción subconsciente o conscientemente en sus subalternos al solicitarles otorgar el consentimiento informado para una investigación clínica. De manera que está muy lejos de actuar libremente, con su opinión, una persona subordinada a otra a quien se le pide participación en un estudio experimental en humanos, aunque firme el consentimiento informado..

### **El consentimiento escrito**

El consentimiento escrito, firmado por el paciente, el médico y un testigo es un requisito exigido internacionalmente, así como en la legislación de muchos países. Este consentimiento debe tener las siguientes características:

1. Debe ser claro y conciso. Escrito en lenguaje de nivel muy básico y considerar la conversión de palabras médicas o técnicas a un lenguaje divulgativo de tipo general.
2. No debe ser demasiado extenso a fin de que el paciente pueda leerlo cómodamente.
3. Debe establecer con claridad los riesgos y las ventajas de la investigación.
4. Si hay un periodo placebo, esto debe ser declarado en el consentimiento y explicado al paciente.
5. Debe establecer el derecho del paciente a retirarse de la investigación.
6. Debe explicar que habrá garantía de tratamiento médico adecuado o de indemnización si ocurren lesiones producto del uso de la medicación o del placebo.
7. Debe ser firmado por el investigador, el paciente y un testigo.

### **Principios éticos que respaldan la solicitud del consentimiento escrito**

La firma del consentimiento persigue los siguientes objetivos:

1. Proteger al paciente de riesgos mayores que los beneficios causados por el medicamento, dispositivo o método diagnóstico empleado en la investigación.
2. Proteger al paciente de lesiones progresivas causadas por el uso de un placebo.
3. Protegerlo de insinuaciones para que participe; en otras palabras, de presiones que pueden provenir de los médicos o de los propios familiares. No obstante, rehusar la participación en muchas ocasiones no es fácil para el enfermo y los pacientes por esa razón deben recibir información honesta y abundante acerca del estudio en el cual van a participar. Se ha sugerido por ello que la firma del consentimiento sea solicitada por un médico distinto del que hará la investigación 19.

En el anexo 2 de este libro, a modo de ilustración, se muestra un modelo de consentimiento escrito usados en proyectos de investigación clínica.

### **Derechos del paciente en un estudio clínico**

Los pacientes en evaluación y tratamiento cotidiano poseen una cantidad de derechos que han sido plasmados en las leyes y reglamentos que regulan el ejercicio de la medicina, los cuales no son el objetivo de este libro. Los derechos que comentaremos se refieren a los inherentes al paciente que participa en un estudio clínico y que se recogen en las leyes nacionales internacionales que regulan la materia.

La preocupación de las autoridades sanitarias por la aparición de efectos adversos que puedan presentarse después de haber terminado un estudio clínico con una medicación nueva, es decir efectos adversos de aparición retardada, ha promovido que en muchos países se exija al laboratorio farmacéutico patrocinante de la investigación, la evaluación de los pacientes participantes durante un tiempo prudencial después de haber terminado la administración de la medicación.

En relación con esto último, el Reglamento de Investigación Clínica del Instituto de Higiene Rafael Rangel del Ministerio de Salud de Venezuela establece lo siguiente: evaluar el paciente al final del estudio dos veces por semana durante dos meses. Esta repetición de evaluaciones luce exagerada porque en un intervalo de tres o cuatro días es difícil que aparezca un efecto retardado, posiblemente cada 7-15 días de evolución sería más razonable,

menos costoso y molesto para el enfermo. Adicionalmente exige una evaluación semanal durante tres meses, es decir doce consultas adicionales, luego de haber terminado el estudio 10; esto también es exagerado porque con seguridad el paciente recibe el tratamiento convencional y nada de lo que se presente podría ser adjudicado al medicamento anterior. Este tipo de controles se puede hacer mediante telemedicina con el correo electrónico, por redes sociales mediante un sencillo teléfono móvil, o por un teléfono fijo.

Obviamente, no tiene sentido someter a este esquema de visitas repetidas a quienes en el estudio terminado recibieron placebo, ni tampoco a quienes recibieron una medicación de comparación con eficacia y uso bastante conocido, de la cual se conoce con precisión si carece efectos retardados.

El paciente que participó en un estudio clínico debe recibir el tratamiento convencional que tomaba antes de ingresar al estudio y el médico investigador debe garantizarle esta prescripción, no el obsequio del medicamento, porque la medicación usada durante el estudio podría estar ausente en el mercado.

### **Derecho del paciente al resguardo de su identidad y a la continuidad del tratamiento**

La información concerniente a la identidad de los pacientes es privada, no puede ser revelada por el médico sin el consentimiento del paciente. Un proyecto de investigación clínica no escapa a esta regulación reconocida internacional y nacionalmente.

Esto no impide el tratamiento y publicación de resultados de investigación en forma estadística, en los cuales los datos obtenidos de pacientes individuales son guardados para evitar la identificación de cada sujeto. En los Estados Unidos, una ley específica (Health Insurance Portability and Accountability Act, 1966 y 2003) resguarda los datos de los pacientes, sin embargo, algunos investigadores han advertido que la interpretación incorrecta de esta protección conduce al ocultamiento de datos importantes que podrían afectar la salud pública; por ejemplo, enfermedades infecciosas de denuncia obligatoria. Por esta razón han solicitado algunas modificaciones al congreso 20. Es importante destacar que en aras de simplificar los trámites administrativos se permite la transmisión electrónica de datos médicos, tomando las precauciones necesarias para proteger la identidad de los pacientes. Solo el paciente, mediante permiso escrito, puede permitir la revelación de su identidad y datos médicos.

Esta regulación intenta sencillamente evitar la discriminación social y la estigmatización de los pacientes. La ley mencionada anteriormente establece como sanción la amonestación a quienes la violen y puede llegar hasta la suspensión de la investigación en la institución que la realiza, extendiéndose hasta multas de US\$ 25.000 a 250.000 o prisión, dependiendo del grado de violación de estos derechos de los pacientes.

Los investigadores y los patrocinantes del estudio clínico deben asegurar el cuidado de la transición de tratamiento experimental al tratamiento convencional a los pacientes al terminar el estudio; así como la vigilancia de la aparición de eventos adversos por un tiempo prudencial luego de finalizado el estudio. Esta obligación no solo está contenida en las normas internacionales y nacionales de estudios en humanos, sino que se obtuvo como aspiración de un grupo de pacientes encuestados luego de su participación en un estudio; el grupo opinó que no era obligatorio suministrar medicinas luego de terminado el estudio. Todos los pacientes estuvieron de acuerdo en que se les diera información sobre los resultados al terminar el ensayo clínico.

### **Código de bioética y bioseguridad del FONACIT- Venezuela**

El Ministerio de Ciencia y Tecnología, en el año 2008, editó por tercera vez a través del Fondo Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación, el Código de Bioética y Bioseguridad 18.

Este código guarda relación con los requisitos que establecen las Leyes, Códigos y Normas nacionales e internacionales ya comentadas anteriormente en relación con la investigación en humanos; adicionalmente, ofrece detalles acerca de las precauciones éticas que deben tener los investigadores cuando trabajan con animales de experimentación, lo cual trasciende el objetivo de este libro. Quienes trabajan con animales experimentales (en docencia o investigación) deben citar en sus publicaciones los aspectos éticos observados con estos animales y exponer claramente que se les garantizó trato adecuado, ausencia de sufrimiento y dolor con los procedimientos empleados; tanto en los bioterios, así como en los laboratorios. Las revistas científicas desde hace un buen tiempo exigen declarar que se han observado las reglas antes citadas en los animales de experimentación.

Por otra parte, este código destaca normas de cuidado del ambiente que deben observar los investigadores en cualquier sitio de desempeño, cuidando los ecosistemas. Se refiere también a los cuidados que deben observarse en los laboratorios y ambientes en los cuales se hace investigación con materiales

peligrosos, químicos o biológicos, a fin de garantizar la seguridad de quienes investigan y de su entorno. (Anexo 2, al final del libro).

## **Los comités de bioética y su papel en los estudios clínicos**

Los comités de bioética ubicados en las instituciones de atención médica o de educación médica en las cuales se realice investigación en humanos tienen el importante papel de examinar los protocolos de investigación clínica antes de ser llevados a la práctica y otorgar el permiso para su realización, si se han cumplido los requisitos exigidos por las leyes y reglamentos comentados en capítulos anteriores.

### **Constitución del comité de bioética**

Algunas reglas generales establecen que los comités de bioética deben estar constituidos por un número impar de personas. En la mayoría de los casos son cinco personas, las cuales tienen características profesionales y de oficio diferentes. Pueden ser de las características siguientes:

- Un médico especializado en Farmacología Clínica.
- Un médico especializado en medicina interna, cardiología, pediatría, cirugía u otra especialidad, según el tipo de investigación que se va a realizar.
- Un sacerdote o un representante de la religión predominante en el país o región.
- Una persona de la comunidad que no esté relacionada con la profesión médica
- Un abogado.

En caso de no disponer de uno de estos profesionales, el comité puede incorporar otro profesional a fin de mantener el número impar de integrantes, equilibrio en proporción de género, edad y formación en bioética de sus integrantes.

Es peculiar el caso de la Asociación Británica de la Industria Farmacéutica que agrupa a más de 90 laboratorios fabricantes y que integra el Comité de Ética con 12- 18 personas a niveles regionales del país, los cuales revisan los protocolos de Fase I a la IV.

No se debe olvidar que a mayor número de integrantes, las discusiones y la convocatoria de los miembros son más complicadas y puede hacer inoperante al comité, con las consiguientes quejas de los participantes en el estudio clínico. Lo discutido por el comité y aprobado por consenso de sus integrantes debe quedar registrado en actas, lo cual a veces es complicado por la riqueza de las intervenciones 21.

Los comités de ética médica deben tener presente al examinar el protocolo, que se cumplan la regulaciones nacionales e internacionales; así como los cuatro principios de la ética médica 22 propuestos por los bioeticistas norteamericanos Tom L Beauchamp y James F Childress:

- 1- Beneficencia. Brindar el máximo beneficio al paciente con el procedimiento utilizado y con motivación para ayudar al enfermo.
- 2- No maleficencia. No provocar daño o lesiones a los pacientes durante la evaluación o el tratamiento que involucra el protocolo de investigación.
- 3- Autonomía del paciente 23. Garantizar el derecho del paciente a permitir su participación o retiro de un estudio clínico (informe de consentimiento).
- 4- Justicia. Es un deber tratar y ofrecer medidas curativas a todos los pacientes, sin exclusión por razones de raza, estado socioeconómico, inclinación sexual, religión, tendencias políticas o cualquier otra que revele el paciente.

### **Suspensión de un proyecto de investigación**

El Reglamento de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel del Ministerio de Salud de Venezuela establece varios motivos para ordenar la suspensión de un proyecto de investigación previamente aprobado por esta autoridad 10,

Los motivos son los que mencionaremos a continuación: 1. riesgo de causar lesiones con la medicación nueva 2. Ineficacia de la medicación en estudio 3. Mala conducción del estudio 4. Negativa de suministrar información acerca del estudio 5. Omitir información acerca del estudio o de sus resultados 6. Suministro de datos falsos 7. Mala manufactura del medicamento.

Este mismo reglamento establece la imposición de una escala de sanciones a los patrocinantes de un estudio de farmacología clínica como: amonestar, suspender la autorización otorgada, suspender a la institución o a los conductores del estudio, informar al colegio de médicos acerca de lo acontecido o prohibir totalmente la investigación.

### **El principio ético de la posición de equilibrio**

Se considera como una premisa ética fundamental en experimentación humana que esta debe hacerse cuando los efectos de la intervención no están claros; en otras palabras, que hay insuficiente evidencia científica y médica para establecer la superioridad de una intervención y solo la investigación rigurosamente planificada puede establecer la verdad.

La posición balanceada ha sido llamada en inglés “equipoise”. Este concepto ha ocasionado debate entre los investigadores clínicos y los eticistas de la investigación médica 24. La posición balanceada o equilibrada incluye, en el fondo de cada proyecto de investigación clínica, un balance de beneficios y riesgos inherentes a la investigación que se va a realizar; este balance es un esfuerzo teórico que siempre hacen los investigadores que preparan el proyecto y los que actuarán en su realización. También hay responsabilidad compartida de los Comités de Ética y de las Autoridades Sanitarias que otorgan su aprobación al proyecto 25.

En realidad, las ventajas, debilidades, riesgos y beneficios de un proyecto de investigación clínica son objeto de intensa discusión por los investigadores que proponen el proyecto antes de recibir el visto bueno para el financiamiento por parte de sus patrocinantes y luego su aprobación por el Comité de Bioética correspondiente.

## Referencias

1. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. 2005. <http://portal.unesco.org>
2. Penchaszadeh V B. Declaración internacional sobre los datos genéticos humanos, UNESCO 2003. <http://www.salud.gob.ar>.
3. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. Segunda Versión, Gaceta Oficial N° 5.453 del 24 de marzo del año 2000.
4. Ley de Ejercicio de la Medicina. Venezuela. Gaceta oficial N° 3.002 extraordinario, 23 de agosto de 1982, modificada en 2011. Ley Orgánica de Salud, Gaceta Oficial N° 36.579, 11 de noviembre de 1998. Venezuela.
5. Código de Deontología Médica, Venezuela. Federación Médica Venezolana, Barquisimeto, Venezuela, 2003.
6. Psarris A, Sindos M, Daskalakis G. Immunization during pregnancy. *Eur J Obstet Reprod Biol.* 2019; 240: 29-35.
7. Ley del medicamento de Venezuela. Promulgada el 3 de agosto de 2000. [www.defiendete.org](http://www.defiendete.org).
8. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310: 2191- 94.
9. The Association of British Pharmaceutical Industry Guidelines for Phase 1 Clinical Trials. [http:// www.abpi.org.uk](http://www.abpi.org.uk).
10. Reglamento de investigación en farmacología clínica. Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud Y desarrollo Social. Informe Médico. 2000; 2: 205- 20.
11. Morley CJ, Lau R, Davis PG, Morse C. What do parents think about enrolling their premature baby in several research studies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005; 90: F225- 28.

12. Halliday HL, Ehrenkranz R A. Delayed (3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database System Rev.* 2003; 1: CD001145.
13. Bardsall K, Brokkehurst P, Ahluwalia J. Should newborn infants be excluded from multiple research studies? *Lancet.* 2008; 372: 503- 5.
14. Rubin R. Addressing Barriers to Inclusion of Pregnant Women in Clinical Trials. *JAMA.* 2018; 320: 742-44.
15. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S et al. Ring study team. Safety and efficacy of a dapavirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Eng J Med.* 2016; 375: 2133-43.
16. CIOMS. Ethical guidelines for health-related research involving humans. ISBN: 978-92-9036088-9. Ed. 2016.
17. Sweet F, Csapo-Sweet R M. Clauberg's eponym and crimes against humanity. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14: 719-23.
18. Código de Bioética y Bioseguridad. Ministerio de Ciencia y Tecnología. Fondo Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación. 2008. Tercera Edición.
19. Hewlett S. Consent to clinical research adequately voluntary or substantially influenced? *J. Med. Ethics* 1996, 22: 232-37.
20. Kaulynych J, Korn D. The effect of the new federal medical-privacy rule on research. *N Eng J Med.* 2002; 346: 201- 4.
21. Pedersen R, Akre V, Forde R. What is happening during case deliberations in clinical ethics committees? A pilot study. *J Med Ethics.* 2009; 35: 147- 52.
22. Ebbesen M, Pedersen D. Empirical investigation of the ethical reasoning of physicians and molecular biologists- the importance of the four principles of biomedical ethics. *Philos Ethics Humanit Med.* 2007; 2: 23- 28.
23. Courtwright A. Health disparities and autonomy. *Bioethics.* 2008; 22: 431- 39.

24. García J, Elbourne D, Snowdon C. Equipoise: a case study of the views of clinicians involved in two neonatal trials. *Clin Trials*. 2004; 1: 170-8.
25. Sofaer N, Thiesen C, Goold SD, Ballou J, Getz KA. Subjects views of obligations to ensure post-trial access to drugs, care and information: qualitative results from the experiences of participants in clinical trials (EPIC) study. *J Med Ethics*. 2009; 35: 183- 88.

## CAPÍTULO 3

### INTEGRIDAD DEL INVESTIGADOR. RETRACTACIÓN DE PUBLICACIONES

El fraude científico

El escritor fantasma

Código de Conducta para la Integridad en Investigación

Retiro de un artículo por el Editor de una revista o por sus autores

El plagio. La publicación repetida

Deshonestidad en editores de revistas

Causas de la deshonestidad científica

Magnitud del problema de la retractación de artículos

Consecuencias de la deshonestidad en los pacientes

Medidas de prevención de la deshonestidad en ciencia

La retractación o retiro de publicaciones científicas por fraude, fabricación o adulteración de datos es un problema cuya magnitud ha aumentado en los últimos años y hace daño al prestigio de la ciencia, a los investigadores que hacen cuidadosamente su trabajo; así como a los editores y árbitros que revisan los manuscritos y emiten opinión honesta acerca de los mismos. Una consecuencia lamentable de la deshonestidad es que puede crear desconfianza en las instituciones públicas o privadas que financian las investigaciones.

En una revisión en PubMed de los artículos publicados durante el 2019, se detectaron los siguientes casos de deshonestidad científica, utilizando las palabras clave en inglés: retraction 45, plagiarism 64, self-plagiarism 11, ghost medical writer 35, duplicate publications 17 (total = 172).

El fraude es una acción contraria a la verdad que perjudica a la persona contra quien se comete; sin embargo, en el caso de los investigadores médicos el

perjuicio se extiende aún más porque perjudica a la institución donde estos trabajan y tiene potencial para perjudicar pacientes en quienes se aplicará o dejará de aplicar un medicamento, dispositivo o recomendación clínica que se fundamenta en datos adulterados.

### **Tipos de fraude científico**

De acuerdo con la National Science Foundation, la conducta fraudulenta de un científico documentada en una publicación, puede manifestarse como falsificación o fabricación de datos 1.

La falsificación es la manipulación de materiales, procesos o datos para modificar los resultados de una investigación. La fabricación de datos es la presentación de resultados de experimentos que no han sido realizados, con el fin de interpretarlos o ajustarlos a los intereses del investigador.

Los datos experimentales pueden ser manipulados de diferentes maneras:

- 1) Seleccionando deliberadamente en forma sesgada la población del estudio o la muestra extraída de ella
- 2) Tergiversando los resultados
- 3) Descartando para el análisis los resultados que no apoyan las conclusiones
- 4) Presentando como representativa una muestra pequeña que en realidad no puede demostrar significación estadística al aplicar el método estadístico que corresponde

### **La ubicación del fraude científico**

Los fraudes científicos han ocurrido en muchos países y China tenía una proporción de fraudes muy alta; motivo por el cual la Revista Lancet decidió no publicar artículos provenientes de ese país 2. China es un gran productor de ciencia publicada en inglés, pero aparentemente no había podido, para esa fecha (2015), controlar el fraude científico, el plagio ni la existencia del llamado escritor fantasma 3. Actualmente, los investigadores médicos en China aparentemente han corregido los problemas y sus trabajos son publicados en Lancet 4. No obstante, los grandes países desarrollados, grandes productores de

investigación original, son los más afectados por el problema de retractación de artículos científicos.

### **El escritor fantasma**

El escritor fantasma de un artículo médico es contratado con honorarios por una industria farmacéutica y su trabajo es luego publicado en nombre de un científico prominente. Los contratantes del escritor fantasma piensan que si aparece como autor un científico o académico poco conocido, la credibilidad del artículo será reducida y por esa razón mantienen su nombre en secreto o le mencionan fuera de la lista de autores simplemente con un agradecimiento como “Editor Asistente”. El contenido de un artículo o un libro escrito de esta manera implica que muy probablemente su contenido esté sesgado a favor de algún producto originado en la empresa que contrató al escritor fantasma. El escritor fantasma no arriesga nada; lo más sorprendente es que la persona prominente que aparece como autor ha cometido un fraude científico, porque no fue él quien realmente lo escribió. 5

### **Código de Conducta para la Integridad en Investigación**

Con el fin de adelantarse a la práctica deshonestas y tratar de evitarla, la Unión Europea ha emitido el Código de Conducta para la Integridad en Investigación (2010) 6 que compendia los criterios de mala conducta del investigador, los procedimientos a seguir en estos casos y los aspectos éticos que debe observar un investigador. Adicionalmente, la conducta ética del investigador ha sido tratada periódicamente en los congresos mundiales de integridad científica, el último de los cuales (el IV) se realizó en el año 2015.

La mala conducta de algunos investigadores en el área de la medicina puede tener consecuencias graves en los humanos. En 1998, A Wakefield, investigador de Gran Bretaña, publicó en *The Lancet* un artículo a partir de datos falsos, en el cual propuso la existencia de relación causal entre el autismo y la administración de la vacuna triple contra las infecciones sarampión-papera-rubeola. En consecuencia, un considerable número de madres y padres dejaron de colocar esa vacuna a sus hijos exponiéndoles a los daños provocados por estas infecciones virales; la revista involucrada, responsablemente hizo la retractación del artículo 7 con una explicación en el año 2010; pero el perjuicio se extendió a la potencial epidemia por casos clínicos surgidos en niños cuyas madres se negaron a vacunarlos, como ha ocurrido en los Estados Unidos. A raíz de este incidente, los médicos y en particular los pediatras han tenido que

hacer una campaña exhaustiva para que las madres no desistan de aplicar las vacunaciones a sus hijos.

En el año 2009, un grupo de investigadores del Centro de Investigaciones Científicas de Granada, España, publicó en la revista Science la invención de un chip electrónico capaz de analizar el metabolismo de un grupo de células, el cual fue elaborado con datos falsos, lo cual motivó que la revista antes mencionada retirase dicho artículo.<sup>8</sup> En 2012 la revista Proc Natl Acad Sci retractó un artículo de Lo y colaboradores donde afirmaban haber descubierto que el virus MLV estaba relacionado con la etiología de la fatiga crónica.<sup>9</sup>

Revistió también notoriedad el caso del investigador surcoreano Woo Suk Wang (Universidad de Seúl) que condujo al retiro de varios artículos en revistas científicas porque el Lic. Wang fabricó datos acerca de la clonación de líneas celulares humanas a partir de células pluripotentes, obtenidas de blastocistos. Los hechos fueron denunciados por el Dr Schatten de la Universidad de Pittsburg, EEUU. Adicionalmente, se descubrió que Wang presionó a sus becarias indirectamente para que donaran sus óvulos, a fin de llevar adelante sus investigaciones. En 2006, la revista Science ordenó la retractación de los artículos publicados por el Dr Wang y sus colaboradores <sup>10</sup>.

En el año 2006, el Dr Jon Sudbo del Hospital Radiológico de Oslo, Noruega, falsificó e inventó datos acerca de la eficacia del celecoxib y el erlotinib en el cáncer oral <sup>11</sup>; el hospital donde trabajaba le retiró del cargo, la Universidad de Oslo le retiró el título de médico y la revista J Natl Cancer Inst, escribió un artículo denunciando el fraude científico cometido.

En 2010 fueron objeto de retractación varios artículos en los cuales participó el investigador Suresh Radhakishnan, relacionados con investigaciones realizadas en la clínica Mayo (Rochester, EE. UU.) que contenían datos fraudulentos de investigaciones en el área de la inmunología <sup>12</sup> en este caso particular, siete artículos fueron retirados y lamentablemente numerosos coautores (investigadores) fueron afectados por esta persona.

### **Retractación de un artículo por un Editor, el Comité Editorial y un Comité de Ética, a solicitud de una empresa**

Esta retractación llama la atención por su origen; el Editor de la Revista Journal of American College of Cardiology, en conjunto con su Comité Editor y un Comité de Ética decidieron retirar de la revista el estudio OASIS 13, el cual se relaciona con la eliminación, mediante catéter de radiofrecuencia, de los focos

celulares causantes de fibrilación auricular (ablation); la solicitud de retiro la hizo la empresa Abbott en vista de que los pacientes empeoraron luego del procedimiento de eliminación de los focos antes citados. Es importante destacar que la empresa Topera-Abbott es fabricante de los equipos y programas de computación (Rotor) utilizados en eliminación de los focos de fibrilación auricular. Se puede suponer razonablemente que la empresa no deseaba que dichos resultados se continuaran divulgando, probablemente hasta realizar un nuevo estudio para verificar dichos resultados. Los argumentos expuestos por el Editor fueron los siguientes: 1) en el título, así como varias veces en el artículo, se afirmó que se trataba de un estudio aleatorizado y realmente no hubo asignación al azar de los pacientes a los tratamientos en los diferentes hospitales 2) No se completó el registro del proyecto en el Clinical Trials.gov antes de iniciar la inclusión de los pacientes.

Los investigadores que hicieron el trabajo protestaron la retractación de su artículo porque solo 48 % de los estudios clínicos son registrados con anticipación ante el Clinical Trials. Gov 14; pero no refutaron la afirmación del Editor de la falta de aleatorización, ni explicaron porque no se cumplió correctamente el protocolo al fallar la aleatorización de los pacientes. Vale la pena destacar, en apoyo a los autores del estudio, que la Declaración de Helsinki (clausula A 27, año 2004) 15 obliga a los investigadores a publicar sus hallazgos, aunque hayan demostrado resultados negativos en una investigación con un producto o procedimiento médico y aunque la expectativa del patrocinante de la investigación haya sido la opuesta. Indudablemente, hubo un fuerte conflicto de intereses en el caso relatado.

### **Retractación de un artículo por sus autores**

Un autor honesto que aparece en una publicación podría quedar sorprendido por la deshonestidad de alguno de los coautores de la publicación donde su nombre aparece, y por esa razón, no todos los coautores de un artículo tienen responsabilidad en la aparición de datos fraudulentos en el mismo. A la investigadora Linda Buck, Premio Nobel de Medicina 2004, le fue retirado un artículo de la revista Nature porque los coautores no pudieron reproducir algunos resultados experimentales y la Dra. Buck inculpó a Zhihua Zou, el primer autor, como responsable del error 16. Obviamente esto pudo haber ocurrido por ligereza o falta de revisión cuidadosa del manuscrito, de los cálculos estadísticos o en la redacción de los resultados antes de enviarlo a una revista científica.

En 2015 el investigador Dong-Pyou Han fue objeto de sentencia a 57 meses de prisión y multa de USD 7,2 millones por haber fabricado y falsificado datos relacionados con el descubrimiento de una vacuna contra el HIV, financiado por fondos federales de EE. UU. 17.

Ante el creciente retiro de publicaciones producto de conducta deshonestas por algunos investigadores, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. creó la Oficina de Integridad en Investigación, la cual recopila los casos de fraude científico y los expone en su página web ([www. ori.hhs.gov](http://www.ori.hhs.gov)).

### **El plagio y el incorrectamente llamado “autoplagio”**

El plagio es otro acto deshonesto que ocurre en muchas disciplinas y consiste en la copia de resultados (datos, imágenes, figuras), opiniones y conclusiones, parciales o totales de otros investigadores, presentándoles como propios. En estos casos los datos, imágenes o los textos de otro investigador no son modificados o son parcialmente alterados y no se cita la referencia correspondiente. Es importante destacar que si se cita la fuente de la información no hay plagio.

Algunos editores consideran también plagio la autoría falsa, de regalo, canjeada u honorífica, concedida al superior administrativo de un investigador. Aunque este tipo de acto deshonesto no encaja en lo definido como plagio, constituye otra forma de conducta antiética.

El “autoplagio”, incorrectamente denominado así porque nadie puede plagiarse de sí mismo, es igualmente una conducta deshonestas o antiética que consiste en la publicación repetida de fragmentos o el contenido total de artículos previamente publicados por un autor 18, sin la referencia correspondiente, para hacerles lucir como algo nuevo. En realidad, es una doble publicación parcial o total.

El plagio es un delito contemplado en muchas leyes que protegen la propiedad intelectual y el hecho puede acarrear litigios judiciales si hubo beneficio económico con esta práctica; no obstante, en las publicaciones médicas y estudios científicos esto último raramente ocurre.

### **La reproducibilidad en los hallazgos clínicos**

La investigación científica requiere del libre debate de los resultados, la discusión abierta de los métodos, la interpretación razonada de los hallazgos y

la reproducibilidad de los datos empleando los mismos métodos. Estas cuatro afirmaciones implican que haber propuesto una explicación o interpretación equivocada de los resultados obtenidos no es un acto deshonesto del investigador, ni tampoco la obtención de resultados diferentes si se introdujeron variaciones en el método empleado, tampoco significa que hubo deshonestidad en quien hizo el primero o el subsiguiente hallazgo. Por esta razón, las citaciones negativas de un artículo son asunto común en ciencia; no constituye fraude el desacuerdo en las afirmaciones o interpretaciones de algún resultado experimental 19.

En investigación clínica es común observar resultados distintos al emplear un mismo medicamento en la misma patología; se han publicado artículos en los cuales se puede observar mejoría, empeoramiento o ningún cambio en alguna enfermedad y esto se debe en la mayoría de los casos a la variabilidad que tienen los humanos en sus mecanismos fisiológicos, la intensidad de los cambios fisiopatológicos provocados por la enfermedad y a la severidad de los síntomas y signos que tiene una particular patología, también influye el rango de edad estudiado, en muchas ocasiones al sexo de los pacientes incluidos, el estilo de vida y finalmente, variaciones genéticas (polimorfismos genéticos) en los pacientes que son indetectables por los investigadores. En conclusión en investigación clínica no se incurre en conducta deshonesto al hallar resultados distintos empleando el mismo medicamento o dispositivo médico por la influencia de los numerosos factores mencionados anteriormente.

Aunque con el paso del tiempo se han detectado más casos de deshonestidad científica; esto no significa que abarque gran cantidad del total de trabajos científicos publicados. La magnitud de la retractación de publicaciones es pequeña y constituyó el 0,02-0,2 % de las publicaciones de PubMed en un periodo de 10 años 20.

### **Deshonestidad en editores de revistas**

En una encuesta realizada a 713 editores de revistas médicas de gran circulación y consulta, el 50,6 % admitió haber recibido algún pago y 19,5 % admitió haberlo recibido para realizar investigación 21, lo primero es contrario a la ética del editor y de los propios investigadores, puesto que la imparcialidad en la evaluación del artículo publicado queda totalmente en duda razonable; adicionalmente, los investigadores que no tienen dinero para tal tipo de pagos o que se niegan a hacerse cómplices de tal práctica quedan imposibilitados de publicar sus resultados; en otras palabras quedan discriminados; así mismo, esta práctica puede conducir al uso potencial de productos que no reúnen los

criterios de seguridad para su administración. Por otra parte, la confianza del público en la investigación científica decae con este tipo de prácticas realizadas por los editores de revistas científicas. Los editores que recibieron pago por favorecer publicaciones manejaban revistas de endocrinología, cardiología, gastroenterología, reumatología y urología; áreas en las cuales la investigación e innovación en medicamentos, dispositivos y equipos es intensa. Las sumas de dinero pagadas a los editores eran en promedio (USD) 7.207 en endocrinología, 2.664 en cardiología, 696 en gastroenterología, 515 en reumatología y 480 en urología.

Es importante destacar que el 50 % de los editores consultados no recibió dinero ni participó en estas prácticas deshonestas. Para los investigadores, la publicación científica reviste interés en el crecimiento profesional y en la obtención de financiamiento para sus proyectos científicos; para la industria, la publicación en revistas de alto impacto permite la divulgación del conocimiento, facilitar el registro de sus productos y conservar el prestigio de la empresa; todo lo cual, realizado éticamente es legítimo y honesto.

Por último, llama la atención que la Asociación Mundial de Editores de Revistas Médicas no haya emitido una resolución o sanción al respecto.

### **Motivaciones de la deshonestidad científica**

Varias causas determinan el desvío de la conducta honesta por parte de algunos investigadores científicos. Se han identificado varias motivaciones generadoras de este problema, lo cual indica que puede teóricamente adelantarse una conducta o política preventiva por parte de los propios científicos, las autoridades académicas, los entes financiadores de ciencia, los árbitros de artículos y los editores de revistas; a fin de minimizar el problema. Describiremos las más relevantes.

1. La búsqueda de reconocimiento. El deseo particular de reconocimiento en corto tiempo y con poco esfuerzo es una de las principales motivaciones del fraude científico y el plagio. Debe instruirse a los jóvenes investigadores acerca de la importancia del trabajo duro, el estudio y la discusión constante de sus métodos y resultados, del esfuerzo y a veces el largo camino necesario para lograr el reconocimiento, así como la paciencia indispensable para superar la curva de aprendizaje en las técnicas, y acumular el número necesario de casos o experimentos que se requieren estadísticamente para hacer un trabajo sólido.

2. El deseo o la presión por publicar en revistas de alto impacto. El número de citaciones a un artículo de un determinado investigador es reconocido como índice de prestigio; asunto que ha sido la excusa subyacente en muchos casos de deshonestidad científica. Se convierte así la publicación en un fin en sí mismo y no en un medio de divulgar el conocimiento y los descubrimientos. Este hecho ha sido llamado la Manía del Factor de Impacto, el cual, a pesar de sus inconsistencias y efecto negativo en la investigación, sigue siendo considerado importante por investigadores y editores. Al respecto es bueno mencionar que hay una correlación positiva entre el retiro de artículos y el factor de impacto de la revista; es decir, las revistas con mayor factor de impacto son las más afectadas por el retiro de artículos con resultados fraudulentos 22.

3. Deseo de ser considerado el primero en hacer un descubrimiento. El deseo de ser reconocido como el primero en descubrir o inventar algún dispositivo, en realidad lo que enmascara es la vanidad del investigador y su deseo de ser considerado pionero, aunque carezca de escrúpulos. Podría ser ese el motivo que lo impulse a cometer fraude con sus datos.

4. Obsesión por acumular publicaciones consideradas para ascender profesionalmente. Esto ocurre con la finalidad de lograr un ascenso o reconocimiento profesional que esté ligado a una mejor remuneración salarial. Este tipo de motivación puede convertirse en estímulo no confesable para cometer un fraude científico.

5. Deseo de obtener mayor financiamiento para proyectos. La percepción de contar con mayor credibilidad ante la comunidad científica si se tienen más proyectos de investigación financiados y publicaciones en revistas, ha sido un estímulo para el fraude en algunos investigadores, y en muchas ocasiones el presupuesto de un proyecto incluye los honorarios de los investigadores y técnicos que llevarán adelante el mismo, lo cual puede ser perseguido como una remuneración adicional.

### **Retractación de artículos publicados en investigación clínica**

En investigación clínica han surgido numerosos retiros o retractación de artículos publicados en revistas científicas. Comentaremos algunos de ellos. En 2007 fue objeto de retiro un artículo de Strasser et al 23, en el cual los investigadores afirmaron falsamente que los rhabdomioblastos y fibroblastos inyectados en el esfínter uretral y en la uretra de mujeres con incontinencia

urinaria mejoraban su condición clínica y que el mecanismo se fundamentaba en el aumento en la presión del esfínter uretral.

Otro retiro de una publicación fue ordenada para un artículo en el cual los investigadores falsamente informaron que el valsartan, en dosis de 40-160 mg/día, disminuía el riesgo de ictus, isquemia cerebral transitoria, angina de pecho e insuficiencia cardíaca 24 en pacientes hipertensos.

Un caso en investigación lo constituye la solicitud de un grupo de científicos de la Universidad Macquarie de Sídney (Australia) que han solicitado la retractación de 400 artículos publicados que están relacionados con trasplantes de órganos realizados en China, utilizando órganos extraídos de prisioneros ejecutados, lo cual es contrario a la Declaración de Helsinki y a lo establecido en las leyes que regulan esta actividad médica en muchos países 25. Este problema fue llevado a un tribunal independiente en Londres donde han entrevistado a 30 testigos y no han aparecido refutaciones a la acusación 26.

Con la aparición de la pandemia por el virus Sars-Cov-2 en enero del año 2020, la publicación rápida de artículos con datos falsos se acentuó y las prestigiosas revistas Lancet con datos de covid-19 obtenidos en 671 hospitales alrededor del mundo 27 y New England Journal of Medicine con datos de 169 hospitales de 3 continentes 28 se vieron obligados a retractar artículos relacionados con mejoría o prevención de COVID-19 con cloroquina, hidroxicloroquina y otros medicamentos de viejo uso.

### **Magnitud del problema de la retractación de artículos publicados**

En una investigación acerca de la magnitud de la retractación de artículos, en 2012 se encontraron 2.047 artículos objeto de retractación, relacionados con ciencias de la vida e indexados en PubMed. De tales artículos, 21,3 % de las retractaciones se debieron a algún error contenido en la publicación y 67,4 % atribuibles a deshonestidad, fraude o sospecha de fraude científico; el 11,3 % restante lo constituyeron la duplicación de publicaciones y el plagio 29.

En Latinoamérica, la retractación de publicaciones científicas que aparecen en las bases de datos LILACS y SCIELO fue de 31 artículos (0,005 % del total) durante el periodo Junio a diciembre de 2014; la causa fue el plagio en 15 de los casos 30.

## **Retractación responsable de artículos por sus autores**

La retractación puede ser solicitada honestamente por los autores de un artículo luego de reexaminar el material publicado, las muestras estudiadas y el análisis de los resultados; en estos casos, los investigadores se convencen de que las interpretaciones y conclusiones que escribieron podrían no ser correctas. Como ejemplo podemos citar el retiro solicitado por los investigadores que hallaron secuencias del virus MLV (Murine Leukemia Virus) en la sangre de pacientes con síndrome de fatiga crónica y propusieron una conexión entre su hallazgo y los casos clínicos. Estos investigadores reprodujeron los hallazgos al reanalizar sus muestras y, aun así, pidieron el retiro porque suponían que sus conclusiones podrían estar erradas 31.

Los autores de un artículo sobre protección primaria cardiovascular mediada con dieta mediterránea solicitaron el 6 de junio de 2018 al New England Journal of Medicine que retirasen un artículo publicado en 2013 en el cual fueron incluidos muchos pacientes sin haber sido aleatorizados, una violación de protocolo, clave para la interpretación estadística 32; en este caso, el Editor aceptó que el artículo fuese modificado y publicado nuevamente con un pequeño cambio en el título.

## **Retractación de artículos solicitada por las autoridades de un hospital o una institución académica**

En 2018 la Universidad de Harvard y el Hospital Brigham & Women de Boston (EEUU) pidieron la retractación de 31 estudios a varios editores de revistas en las cuales el investigador Piero Anversa y sus colaboradores publicaron hallazgos relacionados con células progenitoras de miocardio en pacientes con infarto de cardiaco. La solicitud se basó en que había datos fabricados o falsificados en esos 31 artículos. El investigador Piero Anversa había obtenido 10 millones de dólares de dinero público de Estados Unidos para sus proyectos de investigación y era el investigador principal de un estudio que supuestamente rejuvenecía el miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca mediante células madre del tipo c-KIT; sus hallazgos no pudieron ser reproducidos 33, 34. El Dr Anversa, graduado en la Universidad de Parma (Italia) en 1965, es autor de 200 artículos, 61 capítulos de libros, ha recibido numerosos reconocimientos y es profesor titular de anestesiología en el hospital Brigham & Women. Es un lamentable acontecimiento masivo de deshonestidad que transcurrió durante varios años antes de ser detectado y por otra parte, hay que reconocer que fue responsablemente enfrentado por las autoridades del hospital antes citado, un centro de excelencia en investigación clínica.

### **Consecuencias sociales de la publicación de datos fraudulentos**

Es posible, al menos teóricamente, que los artículos objeto de retractación hayan influido en el tratamiento incorrecto de algunos pacientes o en la omisión de un tratamiento eficaz; porque los trabajos retirados entre los años 2000 y 2010 fueron citados 5.000 veces, lo cual indica que las ideas publicadas tuvieron amplia difusión entre médicos e investigadores; vale la pena mencionar que en dichos estudios fueron incorporados 28.000 pacientes, 9.189 de ellos recibieron tratamiento en 180 estudios primarios y si se toman en cuenta los 851 estudios secundarios realizados con medicamentos que aparecen en artículos retractados, la cifra de pacientes tratados se eleva a 70.501; en cuyas publicaciones se citó el artículo como apoyo intelectual a la investigación 35. Obviamente, es muy difícil establecer si estas medicaciones causaron daño a los pacientes o si su administración fue inocua.

### **Procedimientos para evitar la deshonestidad en publicaciones científicas**

Evitar el fraude científico reposa en una pirámide de responsabilidades que se inicia con el coordinador de la investigación, le sigue el monitor del estudio clínico designado por el patrocinante del proyecto, luego por los encargados del manejo estadístico de los datos, los propios investigadores que deben revisar los resultados y el manuscrito antes de ser publicado; continúan en la cadena de responsabilidad, los árbitros designados por el editor de la revista así como el editor de la misma; al final, esta responsabilidad queda difusa entre los médicos e investigadores en ejercicio que eventualmente puedan detectar inconsistencias al compararlo con otras publicaciones, discrepancias en los resultados e inclusive fallas en la aplicación práctica del hallazgo científico (**Tabla 3.1**).

**Tabla 3.1.**  
**Niveles de detección para la prevención y denuncia de la mala praxis en investigación científica 36**

DetECCIÓN DURANTE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO
Actuación preventiva
Prepublicación
Coordinador de proyecto

Evita violación del protocolo de investigación, adulteración de datos, anotación de datos fabricados
Investigadores asociados
La comunicación permanente evita violación del protocolo de investigación, adulteración de datos, anotación de datos fabricados.
Médicos y técnicos colaboradores en el estudio clínico
Evitan violación del protocolo de investigación, revisan exámenes y pruebas, eliminan datos con errores, detectan datos adulterados
Monitor del proyecto en sus visitas periódicas a los investigadores
Corrige errores de transcripción, detecta faltantes, elimina casos donde se violó el protocolo de investigación. Retira investigadores que hayan adulterado o fabricado datos
Redactores del manuscrito
Detectan adulteración o fabricación de datos
Técnicos en estadística
Evitan aplicación de pruebas sesgadas, eliminación o agregado de datos
Árbitro designado por editor
Detecta inconsistencias, sesgos, repeticiones, plagio
Editor de la revista
Detecta inconsistencias, sesgos, repeticiones, plagio

**Tabla 3.2.**  
**Niveles de actuación una vez detectada la inconsistencia o el fraude en el material publicado 36**

Detección de la irregularidad una vez publicado el artículo
Actuación recomendada
Los investigadores propios y ajenos al proyecto
Una vez publicado el artículo pueden detectar violaciones del protocolo, sesgos, repeticiones, plagio y pueden notificarlas al Editor de la revista
Médicos en ejercicio
Una vez publicado el artículo, pueden detectar falsedades, sesgos, repeticiones, plagio, discrepancias y notificarlas al Editor de la revista
La institución donde trabaja el investigador
Las autoridades del hospital o instituto de investigación pueden verificar la falsificación de resultados, notificarlas a los editores de las revistas y pedir su retractación a la revista

La profilaxis del fraude científico puede ser llevada a cabo inicialmente por quienes pueden detectar la violación del protocolo de investigación: estas personas son el Coordinador del proyecto, el Monitor del proyecto, los investigadores participantes, los médicos y técnicos que realizan exámenes paramédicos (pruebas de laboratorio, imágenes, etc.). En segundo lugar, los que pueden detectar la adulteración o fabricación de datos: como los investigadores redactores del manuscrito, profesionales y técnicos en estadística que han hecho cómputos con los datos. En tercer lugar, la última barrera preventiva reside en aquellas personas que pueden evidenciar inconsistencias en los resultados: como los árbitros designados por el editor de la revista y el propio editor de esta.

Si se hace un esfuerzo importante en las etapas antes mencionadas, se reducirá al mínimo la mala praxis científica y por lo tanto la retractación.

## Transparencia en el manejo de los datos, cómputos y manuscritos

El proceso de transparencia total de los resultados de la investigación entre los distintos integrantes del estudio es importantísimo para detectar o evitar que ocurran errores, violaciones del protocolo, malos cálculos en los datos, inconsistencias entre resultados o falsificación de resultados. Para este fin, los investigadores deben comunicarse continuamente en forma personal o a través de sus correos electrónicos, e inclusive por algunas redes sociales que permitan confidencialidad. No obstante, algunas investigaciones con productos farmacéuticos o dispositivos médicos de elevada originalidad, con inversión cuantiosa de dinero en el proyecto y que sean susceptibles de copia o sustracción de información, deben mantenerse a salvo de este tipo de comunicaciones.

Una vez publicado el material fraudulento en una revista, son los pares en investigación, propios o ajenos al proyecto y los médicos en ejercicio con conocimiento y sentido de honestidad quienes pueden detectar inconsistencias, duplicaciones, plagio o cualquier otra anomalía y ponerla de relieve o denunciarla (**Tabla 3.2**).

En ocasiones, la transparencia en el manejo de los datos en investigación no es fácil porque los detalles de la innovación y sus resultados clínicos desean ser mantenidos en secreto por la compañía propietaria de la patente, en otras palabras, las fuerzas del mercado y el interés científico colisionan. Una forma de bloquear la transparencia en los datos de la investigación es nombrar al investigador o investigadores en un cargo directivo de la empresa y así evitar que comunique la información que posee; esto ha sido observado en médicos que evalúan dispositivos médicos novedosos en el área de la neurocirugía. 37

Se puede conseguir información y enviar información acerca de retractación de artículos científicos en la página web Retraction Watch Database ([retractionwatch.com](http://retractionwatch.com)); se trata de una organización privada que reúne esta información para ser consultada electrónicamente por palabras clave, o título de la publicación, revista donde fue publicado, autor o autores de la publicación, fecha de publicación y tipo de artículo (capítulo de libro, artículo original o de revisión, editorial, nota al editor de la revista). Cuentan con una base de datos al respecto ([retractiondatabase.org](http://retractiondatabase.org)).

## Referencias

1. National Science Foundation, Arlington, VA. Research misconduct. 2002; 45.C.F.R. Part 689.1
2. Scientific fraud: Action needed in China. *The Lancet*. 2010; 375: 94
3. China's medical research integrity questioned. *The Lancet*. 2015; 385: 1365.
4. Huang J, Pan X, Guo X, Li G. Health impact of China's air pollution prevention and control action plan; an analysis of natural air quality monitoring and mortality data. *The Lancet Planetary Health*. 2018; 2: e313- e323.
5. Leo J, Lacasse JR, Cimino AN. Why does academic medicine allow ghostwriting? A prescription for reform. *Society*. 2011; 48: 371- 75.
6. The European Code of Conduct for Research Integrity 2011. [www.esf.org/fileadmin](http://www.esf.org/fileadmin).
7. Retracted. Wakefield A. (vaccines false statement) Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-splenic colitis and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. 2010; 375: 445.
8. Retraction. Belouqui A et al. Retraction: Reactome array: forging a link between metabolome and genome. *Science*. 2010; 330: 912
9. Lo Shyh-Ching, Natalia Pripuzova, Bingjie Li, Anthony L. Komaroff, Guo-Chiuan Hung, Richard Wang, Harvey J. Alter. Retraction: "Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors," *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 36: 107: 15874- 79.
10. Vastag B. Cancer fraud case stunts research community prompts reflection on peer review process. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 374-76.
11. Grens K, Norwegian dentist falsified grant. *The scientist.com*. (consultado 7 de julio, 2019).

12. Radhakrishnan S, Celis E, Pease LR. B7-DC cross-linking restores antigen uptake and augments antigen-presenting cell function by matured dendritic cells. *PNAS* 2005; 102: 11438- 43.
13. Mohante S et al. Retracted: Impact of rotor ablation in nonparoxysmal atrial fibrillation patients, results from the randomized OASIS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 274- 82.
14. Califf RM et al. Characterization of clinical trials registered in Clin Trials. *Gob* 2007- 2010. *JAMA*. 2012; 307: 1838- 47.
15. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013. [www.wma.net](http://www.wma.net).
16. Zou Z et al. Retraction 2008; 452:120. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature*. 2001; 414: 173- 9.
17. Han Dong-Pyou. Case summary. Department of health and human services. Office of the Secretary. Findings of Research Misconduct. [www.ori.hhs.gov](http://www.ori.hhs.gov) (consultado 7-11-12)
18. Godlee F. Plagiarism and punishment. *Br Med J*. 2007; 335: 1
19. Catalini C, Lacetera N, Oetti A. The incidence and role of negative citations in science. *Proc Natl Acad Sci*. 2015; 112: 13823- 26.
20. Casadevall A, Gang FC. Causes for the Persistence of Impact Factor Mania. *MBio*. 2014; 5 (2): e00064-14.
21. Liu J L, Bell C M, Matelski J J, Detsky A S, Cram P. Payments by US Pharmaceutical and Medical Device Manufacturers to US Medical Journal Editors. *Br Med J*. 2017; 359 (j4619)
22. Fang FC, Grant R, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2012; 109: 17028-33.
23. Strasser H et al. Retracted: Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2007; 369:2179- 86.

24. Mochizuki S et al. Retracted: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular diseases (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint, morbidity mortality study. *The Lancet*. 2007; 369: 1431-39.
25. Rogers W. Transplants: researchers urge retraction of 400 papers amid fears that organs were from Chinese prisoners. *Br Med J*. 2019; 364: 1596.
26. Hurley R. Evidence to contradict “substantial” forced organ harvesting from prisoners in China is lacking, tribunal hears. *Br Med J*. 2019; 365 (Apr 16, 2019) DOI: 10.1136/bmj. I1805.
27. /s0140-6736(20)Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka M, Patel AN. Hydroxichloroquine or chloroquine with or without macrolide for treatment of covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)31180-6.
28. Mehra MR, Sapan S, Kuy S, Henry TD. Cardiovascular diseases drug therapy and mortality in covid-19. *N Eng J Med*. DOI: 10.1056/NEJMc 2021225.
29. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS ONE*. 2009; 29: e5738.
30. Moritz R, Almeida R. Plagiarism allegations account for most retractions in major latinamerican/Caribbean databases. *Sci Engin Ethics*. 2015; pp. 1-10. First on line: 31 October 2015.
31. Estruch R, Ros E et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Eng J Med*. 2013; 368: 1279-90.
32. Quaini F, Urbanek K, Beltrami A P, Finato N, Beltrami C A, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Piero Anversa. Chimerism of the Transplanted Heart. *N Engl J Med* 2002; 346:5-15.
33. Beltrami A P, Urbanek K, Kajstura J, Min Yan S, Finato N, Bussani R, Bernardo Nadal-Ginard B, Silvestri F, Leri A, C. Beltrami A C, Anversa P. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:1750-57.

34. Damineni RS, Sardiwal KK, Waghle SR, Dakshyani MB. A comprehensive comparative analysis of articles retracted in 2012 and 2013 from scholarly literature. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015; 5: 19- 23.
35. Steen RG. Retractions in the medical literature: how many patients are put at risk by flawed research? *J Med Ethics.* 2011; doi: 10.1136/jme.2011.043133.
36. Romero-Vecchione E. La integridad del investigador. Retracción de publicaciones científicas, motivos, consecuencias y etapas de prevención. *Vitae Acad Med Digital. Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela. (Revista electrónica)-Marzo 2017; Número 69: 53- 61.*
37. Fins JJ, Schiff ND. Conflicts of interest in Deep brain stimulation research and ethics of transparency. *J Clin Ethics.* 2010; 125-132.

## CAPÍTULO 4

### EL EFECTO PLACEBO EN MEDICINA. UTILIDAD EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Causas de la mejoría clínica de los pacientes

El efecto placebo

Bases fisiológicas del efecto placebo

Variación de los síntomas y signos de la enfermedad

Mitos en relación con el efecto placebo

Relación entre placebo y número de dosis

Efecto placebo sin placebo. la influencia del médico

Efecto analgésico del placebo

Comparación entre placebo y medicación homeopática

Efecto placebo en hipertrofia de próstata

Efecto placebo en estudios cardiovasculares

El placebo en evaluación de antidepresivos

El placebo en la enfermedad de Parkinson

Uso no ético del placebo en farmacología clínica

Uso razonable del placebo en investigación

## **Utilidad del placebo en investigación clínica**

El efecto del placebo, o alivio de los síntomas y signos de una enfermedad con una sustancia inerte, ha sido objeto de numerosos estudios e interpretaciones. Los psicólogos y psiquiatras fueron los primeros en tratar de interpretar el fenómeno, posteriormente los farmacólogos clínicos y los especialistas en dolor, cardiología y gastroenterología se han interesado grandemente en el alivio causado por las sustancias inertes y han ofrecido evidencias y explicaciones sumamente interesantes.

El primer estudio médico realizado contra un placebo como comparador fue realizado en 1948 para evaluar la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis 1.

El efecto del placebo es modificado por la evolución natural de la enfermedad porque la severidad de la enfermedad con sus signos y síntomas cambia en el transcurso de su evolución, por esta razón el efecto placebo también se modificará.

## **Causas de la mejoría clínica de los pacientes**

Entre las causas de la mejoría de una enfermedad se hallan diversos factores:

1. Según la historia natural de la enfermedad, ocurre el regreso a la variedad clínica promedio de los síntomas y signos. Esto significa que la intensidad de los síntomas y signos de una enfermedad cambia continuamente.
2. El efecto específico del tratamiento.
3. Efecto inespecífico del tratamiento atribuible a factores distintos al principio activo de un medicamento (efecto placebo).

Como veremos más adelante este efecto placebo puede ocurrir con la administración de una tableta (como se hace en proyectos de investigación), con la palabra del médico o del terapeuta, o inclusive mediante un acto médico sin suministro de un medicamento como la cirugía 2. Si la distribución al azar de los pacientes en un estudio clínico se hace correctamente, el grado de ajuste psicológico de cada paciente quedará equitativamente distribuido entre los distintos grupos del diseño experimental.

Vale la pena comentar que el regreso a la variedad clínica promedio de una enfermedad es influenciado por el ajuste psicológico del paciente a la enfermedad crónica; este ajuste depende de aspectos fisiológicos, emocionales, conductuales y cognitivos que operan en el paciente con una enfermedad crónica. Algunos pacientes logran este ajuste y otros no; los pacientes más activos, concentrados positivamente en su mejoría evolucionan mejor.

## **Efecto placebo**

La palabra placebo proviene del latín “yo agradaré”. Han sido elaboradas varias definiciones del efecto placebo. La siguiente es una de las más aceptadas: Cualquier cambio en los síntomas del paciente que resulte del intento terapéutico y no de la naturaleza fisicoquímica específica de un procedimiento médico.

Otra definición es la propuesta de Shapiro y Shapiro 2 “El efecto placebo es un efecto psicológico o psicofisiológico causado por una sustancia inerte”.

Un defecto de las dos definiciones anteriores radica en que no incluyen la mejoría de síntomas o signos de la enfermedad. De manera que no es “cualquier cambio en los síntomas”, porque el empeoramiento sería un efecto nocebo y más apropiado sería definirlo como: la mejoría de algún aspecto semiológico de la patología, provocado por la administración de una sustancia inerte, o como consecuencia de un acto médico sin uso de medicamentos o de algún dispositivo médico, como veremos más adelante.

### **El efecto placebo incluye varios aspectos:**

1. El efecto inespecífico de la droga.
2. El efecto inespecífico del acto médico.
3. La regresión al promedio clínico de la enfermedad.

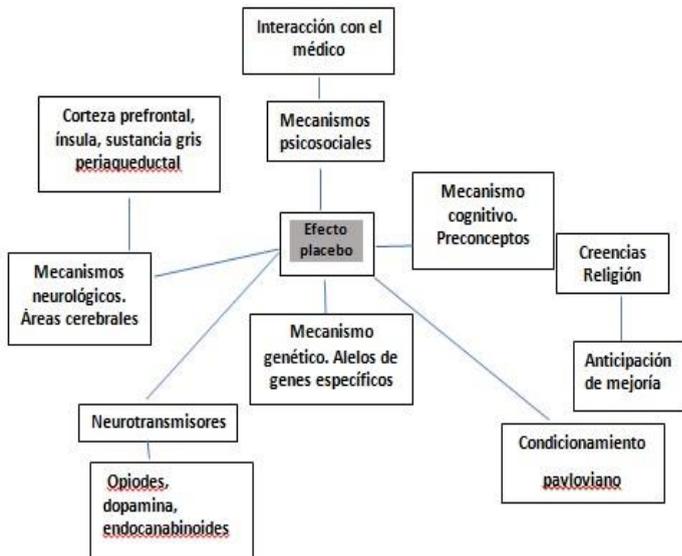
Estas tres posibilidades pueden actuar por separado o en conjunto cuando se administra un placebo. Los médicos son en sí mismos, un placebo potente. Su efecto reside en que el médico transmite calidez al paciente, confianza y efecto de autoridad. Una visión antropológica del efecto placebo considera que los placebos son símbolos de la curación con efecto real.

Otros puntos de vista debatibles acerca de la definición del efecto placebo son los siguientes:

**La respuesta al placebo es una respuesta condicionada.** La debilidad de este argumento es que la respuesta al placebo ocurre en personas sin experiencia previa a la medicación, es decir, con la primera administración y para que exista respuesta condicionada, la experiencia previa, o estímulo condicionante, debe haber ocurrido antes; sin embargo, es posible que el condicionamiento pavloviano juegue un papel en la respuesta a la administración repetida del placebo.

Otros investigadores han propuesto que la respuesta al placebo se ajusta a las expectativas del paciente, constituyendo un ajuste cognitivo a lo que se espera que ocurra, el alivio o la curación. En el efecto placebo participan procesos cognitivos, psicosociales, neurológicos y algunos genes que modulan la síntesis de neurotransmisores involucrados en esta respuesta (**Figura 4.1**) 3.

**Figura 4.1** Interacción de procesos en la respuesta al placebo



## **Bases fisiológicas del efecto placebo**

El efecto analgésico de un placebo ha sido objeto de muchos estudios. Se ha demostrado que durante el dolor ocurre una respuesta adaptativa de tipo estrés. Esto último conduce al aumento en plasma de catecolaminas, ACTH, cortisol; así como de betaendorfinas (analgésicos endógenos con afinidad por receptores de opioides) en el líquido cefalorraquídeo 4.

Se ha demostrado que existe comunicación, por vía de receptores adrenérgicos, mediada por adrenalina y noradrenalina liberada por fibras nerviosas, entre el sistema nervioso autónomo simpático y los tejidos linfáticos que modulan la respuesta inmune 5. Esto indica que un agente terapéutico inespecífico que modifique el tono adrenérgico modificará la concentración de catecolaminas en plasma y en el tejido linfático. Las catecolaminas ejercen un tono inhibitorio sobre la producción de citoquinas proinflamatorias del tipo 1. Por otra parte, los glucocorticoides endógenos y las catecolaminas suprimen la respuesta inmunológica Th1 y la desvían hacia el tipo Th2. De manera que la respuesta inmunológica puede ser modulada por el sistema adrenérgico, el cual a su vez puede ser modulado por influencias cognitivas y ambientales.

Así mismo, la participación de las endorfinas en la analgesia ha sido demostrada científicamente porque la naloxona, antagonista de opioides endógenos y exógenos, administrada intravenosamente anula el efecto analgésico del placebo en casos de dolor por extracción dentaria 6.

Mediante el uso de una aguja placebo en acupuntura, es decir una falsa aguja que no penetra porque solo tiene la empuñadura, se ha comprobado el efecto analgésico de la acupuntura con esta técnica originada en China 7. Dicha aguja puede ser usada en estudios de acupuntura como control de la aguja verdadera en indicaciones distintas de la analgesia.

Los endocannabinoides y su receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), por su efecto modulador del dolor, participan parcialmente en el efecto placebo, porque sus receptores están colocalizados con los receptores de opioides; no obstante, el efecto analgésico de los cannabinoides es pobre y deben ser administrados en combinación con otros analgésicos en casos de dolor crónico neuropático 8.

## **Variación temporal de los síntomas y signos de la enfermedad**

La variación espontánea de la intensidad de los síntomas y signos ocurre en muchas enfermedades, por ejemplo: el dolor articular que ocurre en la artritis reumatoide y el dolor de la angina de pecho.

En general, los fenómenos biológicos como los síntomas de una enfermedad oscilan entre dos extremos (máximo -mínimo) con una intensidad promedio entre los dos. Por esta razón, en los estudios clínicos se deben distribuir aleatoriamente los enfermos para repartir equilibradamente las diferentes intensidades de síntomas y signos de la enfermedad entre los grupos de estudio.

Si la enfermedad, en promedio en el grupo tratado evoluciona igual que en el grupo control en un estudio clínico, las variaciones temporales se cancelarán entre sí en los dos grupos.

En consecuencia, la administración de un placebo podría causar mejoría o carecer de efecto, dependiendo del momento de su administración. Si un placebo es administrado en la fase más aguda de los síntomas, su efecto lucirá poco potente, pero si es administrado durante una fase leve de síntomas y signos por el contrario aparecerá como muy potente.

En un análisis retrospectivo de varios estudios clínicos, sin tomar en cuenta la patología, se observó que algunos síntomas y signos aparecen reportados continuamente por los pacientes 9 como efectos adversos al placebo (Tabla 4.2). En 1968 el farmacólogo clínico M. Raidenberg 10 hizo un estudio para indagar acerca de cuáles síntomas y signos, que no forman parte de un cuadro clínico definido, ocurren normalmente en personas sanas que no están tomando ninguna medicación.

El estudio fue hecho entre voluntarios sanos de una escuela de medicina mediante un interrogatorio realizado a miembros del cuerpo médico, estudiantes de medicina y miembros del personal administrativo no médico de dicha escuela. Se interrogó acerca de los síntomas y signos que ocurrieron en los últimos tres días en la vida de cada persona.

Es interesante notar que las personas sanas, sin tomar medicación alguna, describen la aparición de signos y síntomas que no conforman un cuadro patológico específico. Estas quejas aparecen y desaparecen espontáneamente y coinciden con las observadas muchas veces como efecto adverso, producto de la administración de un placebo o de un medicamento.

Tabla 4.2.

Síntomas referidos por voluntarios sanos, en los últimos tres días, sin recibir medicación alguna 9

Síntoma o signo mencionado	Personal médico (%)	Personal no médico (%)
Exantema	8	3
Urticaria	5	1
Sueños desagradables	8	3
Sueño excesivo	23	23
Fatiga	41	37
Incapacidad concentración	25	27
Irritabilidad	20	17
Insomnio	7	10
Pérdida de apetito	3	6
Boca seca	5	3
Náusea	3	2
Vómitos	0	0
Diarrea	5	2
Constipación	4	3
Palpitaciones	3	3
Debilidad	2	3

Mareo al pararse	5	5
Cefalea	15	13
Fiebre	3	1
Artralgias	9	5
Dolor muscular	10	11
Congestión nasal	31	13
Sangrado con cepillado dientes	1	1

### **Mitos en relación con el placebo.**

Se ha discutido mucho acerca de la relación existente entre las características de la personalidad y la respuesta positiva al placebo; en realidad no existe un defecto en la personalidad de estos sujetos; ni tampoco se ha demostrado que sean anormalmente neuróticos, introvertidos, extrovertidos, hipnotizables o sugestionables.

Los mecanismos psicológicos posibles en relación con la respuesta al placebo (mejoría de la enfermedad) son los siguientes:

1. Disminución de la ansiedad
2. La expectativa de sentirse mejor que produce un reajuste consciente (cognitivo) de la conducta apropiada durante la interacción con el médico.
3. Condicionamiento pavloviano (en casos de dolor y umbral de tolerancia al dolor). Esta posibilidad ha sido desestimada porque la respuesta condicionada requiere de la exposición a un estímulo inicial condicionante para que la respuesta condicionada aparezca con la segunda exposición. Es de destacar que el efecto placebo aparece desde la primera administración como mencionamos anteriormente. No obstante, una vez ocurrida la primera exposición y mejoría con el placebo, con las administraciones subsiguientes puede ocurrir el efecto condicionado pavloviano (Figura 4.1); pero es importante destacar que el efecto placebo se desvanece con las administraciones sucesivas.

## **Relación inversa entre el efecto placebo y el número de dosis**

En algunos estudios de analgesia por efecto del placebo, a medida que se aumentan las dosis, el efecto analgésico se va disipando; sin embargo; este patrón no ocurre en todos los estudios donde se ha empleado placebo; en 80 estudios de cicatrización de úlcera duodenal 11, en los cuales se usó placebo administrado 4 veces al día, el porcentaje de cicatrización de la úlcera fue 44,2% en comparación a 36,2% observado en los pacientes que recibieron sólo 2 tabletas diarias de placebo.

En general, el efecto del placebo disminuye a medida que se administran más dosis del mismo; en otras palabras, el efecto placebo se desvanece a medida que se sigue administrando. Analizado de otra manera, se puede argumentar que la enfermedad continúa su curso, la etiología y la fisiopatología no cambian y se agravan los signos y síntomas de la enfermedad.

En un estudio aleatorizado con la combinación de un bloqueante de receptor del angiotensina II y un diurético, candesartan + hidroclorotiazida, comparado con placebo, en pacientes sin enfermedad cardiovascular y riesgo intermedio, la pequeña reducción inicial de presión arterial sistólica (PAS) observada en el consultorio durante la primera semana de tratamiento, se mantuvo durante los 7 años de medicación 12; lo cual fue un uso muy prolongado y antiético del placebo.

Cuando se hace un registro ambulatorio de presión arterial de 24 horas en hipertensos, el efecto del placebo es nulo, comparado con la técnica de biofeedback (una terapia alternativa no farmacológica) para reducir la presión arterial 13.

## **Efecto placebo sin placebo. La influencia del médico en el alivio del dolor**

Una demostración evidente de la influencia del médico tratante en la respuesta analgésica al placebo; es decir de la respuesta a la palabra del médico tratante, se evidenció en el estudio realizado por algunos anestesiólogos, en el cual se dividió a los pacientes que iban a ser objeto de una cirugía abdominal en dos grupos: 1) un grupo fue informado por el anestesiólogo, acerca de la existencia de analgésicos para ser usados en caso de aparición de dolor post-operatorio y 2) otro grupo al cual no se le ofreció esta información.

Los resultados fueron sorprendentes, el grupo informado requirió un 50% menos de dosis de analgésicos y fue dado de alta 2 días antes que el grupo no informado 14. En otras palabras, la información de disponibilidad de medicación analgésica y la proximidad del médico a su paciente, potencia el efecto de los analgésicos en el postoperatorio; o visto de otra manera, la carencia de información en un procedimiento médico puede tener efecto algógeno.

### Efecto analgésico del placebo

Migraña. En un estudio realizado con sumatriptan (agonista de receptor 5HT<sub>2</sub>), a la dosis de 6 mg, por vía subcutánea, para prevenir las crisis de migraña, se comparó dicha medicación en forma aleatorizada, a doble ciego, contra la acupuntura y contra una inyección subcutánea de solución salina como placebo 15 Los puntos de aplicación de la acupuntura usados fueron los siguientes: Vesícula 41, 20,15, 14, 10, 8; Intestino 4; Hígado 3, Sanjiao 5, Dumai 20, Taiyang 2.

La prevención de la crisis de migraña, tratada desde su inicio, fue la siguiente (Tabla 4.3)

**Tabla 4.3.**

#### **Efecto del sumatriptan, la acupuntura y el placebo en migraña 15**

Tratamiento (n)	Pacientes sin dolor	Efectos adversos
Acupuntura	21 (35 %)	14
Sumatriptan	21 (35 %)	23
Placebo	11 (18 %)	10

Nótese que el placebo tiene un efecto analgésico que corresponde al 50 % del efecto del sumatriptan y de la acupuntura. Lamentablemente en este estudio no se usó la aguja placebo de falsa acupuntura mencionada anteriormente, diseñada por investigadores británicos, a fin de tener una idea de la influencia del procedimiento sin invasión de tejidos.

Vale la pena destacar que si la crisis de migraña no era prevenida por el tratamiento, el uso de otras terapias de rescate para aliviar el dolor agudo ya instalado estaba permitido; el sumatriptan fue más efectivo que la acupuntura en estos casos 16. Obviamente no era ético usar placebo en una cefalea tan grave como la migraña.

Con relación al uso de la aguja falsa de acupuntura como control científico en el tratamiento del dolor de la espalda baja (dolor de cintura o lumbalgia), comparado con agujas tradicionales de acupuntura, no se encontró diferencia en el alivio del dolor entre la aguja tradicional y la aguja placebo o de falsa penetración 17. Por otra parte, el tratamiento analgésico de la migraña con un placebo oral es menos eficaz (25,7 %) que un placebo por vía parenteral (32,4 %); tanto en el hospital como ambulatoriamente. Esta diferencia en eficacia posiblemente este relacionada con la expectativa del paciente de recibir un analgésico más potente inyectado por vía subcutánea que por la vía oral 16.

### **Efecto del placebo en la hipertrofia benigna de la próstata**

Los antagonistas de receptor  $\alpha 1$  (doxazosin, prazosin) administrados a pacientes con hipertrofia benigna de la próstata aumentan el flujo urinario (1.01 mL/segundo) en relación con el placebo, el cual también lo aumenta, pero en una proporción 5 veces menor (0,21mL/segundo). Los síntomas también mejoran (50% vs. 17% con el placebo) estos resultados fueron intrigantes porque se trata de la reducción del tamaño de un tumor benigno por efecto del placebo 18. En otro estudio similar, la mejoría de los síntomas fue de 63% vs. 32% de mejoría con el placebo 19.

El mecanismo del efecto placebo en este crecimiento tumoral benigno está relacionado con el efecto mitogénico de las catecolaminas en el músculo liso prostático. La administración del placebo puede provocar alivio de la situación de estrés o de ansiedad, con reducción del tono adrenérgico y de catecolaminas circulantes en los pacientes y este cambio reduce su efecto estimulante de la hiperplasia en las fibras musculares lisas de la próstata. En este estudio, el flujo urinario se deterioró en 0,3mL/segundo y aun así, los pacientes se sintieron mejor; obviamente, de manera temporal.

### **El efecto placebo en estudios cardiovasculares**

#### **En angina. Mejoría del *angor pectoris* por efecto placebo.**

En la angina estable, crónica (desencadenada por ejercicio), el rango del efecto del placebo varía entre 30%-80% de los pacientes; es decir, el alivio del dolor, la

reducción del número de crisis dolorosas por semana y la tolerancia aumentada al ejercicio en la banda “sin-fín” mejoran notablemente.

Se analizaron 12 estudios realizados en angina estable, 6 de ellos contra antagonistas adrenérgicos beta y 6 contra bloqueantes de calcio y se permitió el uso de nitroglicerina sublingual de rescate en caso de aparición de crisis de dolor.

El efecto del placebo en estos estudios no fue diferente al del antagonista adrenérgico beta y sorprendentemente fue mejor que con los antagonistas de calcio. En estas investigaciones se usaron antagonistas de calcio del tipo dihidropiridinas de vida media corta, las cuales, como es conocido, desencadenan una respuesta simpática refleja a consecuencia del efecto hipotensor y esto se conoce que agrava la angina de pecho 20.

El estudio de Hamer es ilustrativo al respecto (**Tabla 4.4**), realizado en 18 pacientes con angina estable. El efecto del placebo sobre el desnivel ST por ejercicio en la banda “sin-fín” es notable 21.

**Tabla 4.4.**

**Efecto del placebo y nitratos en isquemia de miocardio. Entre paréntesis, duración del ejercicio en segundos en la banda sin-fín**

<b>Basal</b>	<b>Dinitrato ISO 30mg/d</b>	<b>Dinitrato ISO 60mg/d</b>	<b>Nitroglicerina t.d.</b>	<b>Placebo</b>
231	367*	393*	381*	342*

Criterios: pacientes con isquemia miocárdica (n=18). Desnivel ST en la banda sin-fín >1mm. ISO= Isosorbida. t.d.= transdérmico. Las cifras expresan el tiempo en segundos en que aparece el desnivel ST. \*p<0.01 Vs basal. Referencia 19.

El mecanismo por el cual ocurre esta mejoría de la angina estable por efecto del placebo se debe a la disminución de la ansiedad provocada por la administración de la tableta, esto repercute en una reducción del tono simpático que disminuye los niveles plasmáticos de catecolaminas y por lo tanto de su

efecto vasoconstrictor coronario. El experimento también revela la importancia del estrés psicológico y físico en la aparición del dolor anginoso.

### **Efecto del placebo en hipertensión arterial**

Se han encontrado resultados positivos y negativos con el placebo en pacientes que sufren hipertensión arterial.

La PA intraarterial registrada continuamente en un dispositivo de registro continuo no cambia con el suministro de placebo (por días, semanas); como fue demostrado en los estudios de Rafferty, en pacientes hipertensos con monitoreo continuo de la PA 22.

En estudios con registro de 24 horas de la presión arterial, no invasivo, el placebo no demostró efecto en la PA de los hipertensos y se observó un efecto mínimo, en comparación a la droga activa (“Systolic Hypertension in the Elderly Program”, SHEP) 23.

En estudios con medición de PA en el consultorio, la administración de un placebo disminuye ligeramente la PA durante un mes en los hipertensos, sin llegar a normalizarla, como se observó en un estudio en el cual se comparó el terazosin contra un placebo en hipertensión moderada 24. Esta diferencia con la medición intraarterial y ambulatoria de la PA medida durante 24 horas se explica por la presencia del médico en las consultas semanales durante un mes y el posible efecto placebo ejercido por el médico durante el estudio durante las visitas periódicas al consultorio.

Aun así, debe destacarse que la presión arterial puede bajar ligeramente con la administración del placebo pero no alcanza el nivel normal; en el estudio de Felmeden et al 25, en pacientes con HTA sistólica (n=34), de edad promedio 68,7 años, presión arterial sistólica (PAS) basal 192,2 mm Hg y presión arterial diastólica (PAD) basal 85,5 mm Hg; la administración de placebo, a razón de una tableta/día durante 3 meses, disminuyó la PAS en cada mes del estudio sin llegar a normalizarse, lo cual implica la permanencia del riesgo de daño en órganos diana de la enfermedad durante este periodo (**Tabla 4.4**).

**Tabla 4.4. Efecto del placebo en pacientes con Hipertensión arterial sistólica (HTS)**

Meses de tratamiento	Cambio (%) en PAS	PAS (mm Hg)
1	- 5,2	182,2 *
2	-5,1	172,9 *
3	-4,6	164,9 *

Pacientes con HTS. n=34 edad promedio = 68,7 años. Placebo, una tab/día durante 3 meses. \*p< 0,05 vs basal.

### **Efecto del placebo en arritmias cardíacas**

En los pacientes con períodos de taquicardia paroxística ventricular ocurre una variación espontánea de la taquicardia y aparición de latidos dobles en registros de 4 días con Holter-ECG. Cualquier droga (o placebo) debe reducir la taquicardia paroxística ventricular (TPV) y las extrasístoles ventriculares (ESV) en 41% y 50% respectivamente para ser significativos estadísticamente.

El estudio CAST (“Cardiac Arrhythmias Supression Trial) reveló que ocurría mayor mortalidad por arritmias con encainida y flecainida comparadas contra el placebo. En este estudio, el placebo fue mejor que los fármacos, y esto motivó que el uso de dichas medicaciones fuera restringido por la FDA (Food and Drug Administration, E.U.) 26.

### **Efecto del Placebo en Insuficiencia Cardíaca**

Entre los años 1970 – 1980, los vasodilatadores se usaron para reducir la postcarga en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Estos medicamentos se probaron sin placebo como comparador. Después de 1980, cuando se evaluó el efecto del placebo, la mejoría de la insuficiencia cardíaca observada con placebo fue del 25 al 35% 27. La reducción de la ansiedad con el placebo en estos estudios reduce el tono adrenérgico y podría explicar el beneficio con esta medicación inerte.

Por otra parte, la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para determinar el grado de insuficiencia cardíaca se puede hacer con diversas técnicas, por ejemplo: ecocardiograma, ventriculografía de isótopos o catéter en la arteria pulmonar. Mediante estos estudios se demostró que los vasodilatadores mejoraban la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sin alterar la fracción de eyección (FE).

Siempre debe tenerse en cuenta que los métodos invasivos introducen fluctuaciones espontáneas en las variables hemodinámicas. La instrumentación con catéter intravascular produce una vasoconstricción de 12 – 24 horas de duración provocada por aumento de noradrenalina y adrenalina en plasma. Se debe tomar en cuenta este factor al evaluar cualquier medicación de acción cardiovascular. Adicionalmente, se debe tomar en cuenta que la prueba del ejercicio en banda sin-fin mejora en 90 – 120 segundos si se repite dos veces y luego mejora en 10 – 30 segundos, si se repite 3 – 10 veces (efecto beneficioso del ejercicio aeróbico); esto indica que el efecto del placebo se va reduciendo en estos casos.

Para evaluar la mejoría de la angina estable por efecto del placebo o de alguna medicación, la prueba estándar de la FDA es el tiempo de ejercicio en la banda sin-fin. La mejoría producida por el placebo puede deberse a un fenómeno de aprendizaje (reducción del stress de la primera vez) y por efecto de entrenamiento, es decir adaptación metabólica muscular, que mejora la eficiencia contráctil del músculo esquelético.

### **El efecto placebo en cirugía**

Efecto placebo en cirugía de angor pectoris. La ligadura de la mamaria interna y el puente aorto-coronario

Entre 1955 a 1960 se puso en práctica la ligadura de la arteria mamaria interna para aliviar el dolor de la angina. El mecanismo postulado era derivar el flujo de sangre hacia las arterias coronarias en pacientes con obstrucción e isquemia de miocardio. La mejoría observada en los pacientes operados con esta técnica fue del 68-91% (n=120). El estudio no tuvo grupo control y por ello siempre quedó en duda la mejoría, porque no se podía medir el flujo coronario en los pacientes.

En estudios posteriores, con un grupo control de operación falsa, en el cual se realizó solo incisión en la piel, la mejoría de la angina fue 71% en este grupo “placebo” quirúrgico y 67% en los pacientes sometidos a ligadura de la

mamaria interna; con estos resultados, desfavorables a la intervención verdadera, se detuvo el uso de dicho método 28 y se dio inicio a la revascularización del miocardio con puentes aorto-coronarios de la vena safena y con la arteria mamaria interna, técnica iniciada por R Favaloro en la Clínica Cleveland (EU) y luego en Argentina 29.

Posteriormente, tomo ímpetu con mucho éxito la angioplastia coronaria percutánea, con la colocación de prótesis endovasculares (stent) en pacientes con infarto agudo de miocardio, seguida de antiagregantes plaquetarios. Esta técnica también se ensayó en pacientes con angina estable y los resultados fueron negativos o controversiales; en estos estudios no hubo grupo control con la intervención falsa y era muy difícil saber si el procedimiento era en verdad eficaz. En 2017 fue publicado el estudio ORBITA 30 (Objective randomized blinded investigation with optimal medical therapy of angioplasty in stable angina) el primer estudio aleatorizado a doble ciego con un brazo de intervención falsa, realizado en pacientes con obstrucción >70 % de un solo vaso y en clase 2-3 de angina según la Sociedad Canadiense de Cardiología. Sorprendentemente, la operación falsa (placebo quirúrgico) fue de efecto similar a la angioplastia coronaria percutánea, en cuanto a tolerancia al ejercicio y otras medidas secundarias de alivio del dolor. Este estudio se compara históricamente con el mencionado anteriormente de ligadura de la arteria mamaria interna, realizado 57 años antes. Así pues, luego de 30 años del inicio de la técnica de angioplastia coronaria percutánea se hizo el estudio ORBITA antes mencionado, porque había que aclarar el verdadero beneficio de la técnica en angina estable y se pudo vencer el temor ético de causar daño con la intervención falsa 31. El estudio ORBITA dejó en claro que en la angina estable continúa como mejor indicación el tratamiento farmacológico y otras medidas preventivas del dolor, con las ventajas de no ser invasivas y menos costosas.

### **Hipertension arterial. Ablación de fibras simpáticas de las arterias renales en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento**

En estudios experimentales se demostró que la ablación con radiofrecuencia de las fibras nerviosas intrínsecas en la pared de las arterias renales reduce la presión arterial; las fibras posganglionares simpáticas, eferentes, fisiológicamente estimulan la liberación de renina en el aparato yuxtaglomerular del riñón y otras fibras son aferentes al sistema nervioso central hacia los centros reguladores de la presión arterial 32.

Se empleó esta técnica de ablación en humanos con hipertensión (HTA) resistente al tratamiento en los estudios Symplicity HTN 1 y Symplicity HTN 2;

en dichos ensayos se demostró la eficacia del procedimiento con reducción de la PAS/PAD de 27/17 mm Hg a los 12 meses y reducción de 32/12 mm Hg a los 6 meses de la intervención, con pocos eventos adversos 33. Estos estudios clínicos no fueron controlados con operación simulada y como la duda permanecía al carecer de grupo control, posteriormente se hizo el estudio Symplicity HTN 3 aleatorizado, a simple ciego y grupo control con operación falsa, es decir, introducción del catéter de radiofrecuencia sin activar el generador de 350-500 kHz CA. El resultado fue la ausencia de reducción significativa de PAS en los dos grupos de pacientes (n= 535) y el procedimiento cayó en desuso, aunque varias empresas se habían animado a fabricar catéteres y generadores de radiofrecuencia especiales para realizar este procedimiento. De haberse incluido en los primeros estudios un grupo control, la duda se hubiese despejado con anticipación y el gasto en investigación, tiempo y riesgo de pacientes se hubiese reducido considerablemente.

La empresa fabricante del aparato de radiofrecuencia continua investigando en esta técnica con un electrodo de movimiento helicoidal para destruir las fibras nerviosas que corren por la pared de la arteria renal.

### **Efecto placebo de la cirugía en rodilla dolorosa sin osteoartritis**

La resección artroscópica en la articulación de la rodilla; consistente en el desbridamiento, sinovectomía o menisctomía, produce mejoría sintomática del dolor en la articulación, pero estas intervenciones se hicieron sin un grupo control con operación simulada. Posteriormente, en un estudio controlado, la misma operación realizada sin extirpación del tejido articular produjo resultados similares en cuanto al alivio del dolor articular 34. Estos resultados han servido para retirar la recomendación de practicar este procedimiento quirúrgico en los enfermos con gonartrosis.

### **Uso de placebo en evaluación de medicamentos antidepresivos**

La evaluación de nuevos medicamentos antidepresivos representa un problema por la fuerte respuesta al placebo que presentan los pacientes que sufren depresión mayor. Cuando se registraron varios antidepresivos nuevos ante la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 1990, solo 14 % de los estudios demostró diferencia estadística con el placebo y lo más curioso es que la respuesta al placebo en deprimidos ha aumentado con los años sin una explicación clara del fenómeno 35. En investigación clínica, los pacientes deprimidos que responden al placebo son aquellos que mejoran su puntaje en la escala de depresión (Hamilton o cualquier otra) en 50 % al final del estudio

luego de recibir placebo. El problema puede resolverse implementando un diseño experimental secuencial, en el cual se administra solamente placebo durante 4 semanas a todos los pacientes deprimidos y los que mejoran con el placebo son eliminados del estudio (periodo de incorporación); el estudio se inicia solo con los pacientes que no mejoran al recibir placebo; estos pacientes son aleatorizados y divididos en dos grupos que recibirán la medicación nueva comparada contra la medicación convencional. Este diseño experimental consume más tiempo y trabajo profesional, pero se gana información valiosa al obtener diferencias confiables estadística y clínicamente para afirmar que la nueva medicación es eficaz 36.

### **Efecto del placebo en la enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson, causada por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas del striatum en el cerebro, mejora en 9 % - 59 % con la administración de placebo 37, y este hallazgo ha llamado la atención porque indica liberación de dopamina en el striatum debida a la expectativa de mejoría del paciente al tomar una sustancia inerte. Esta mejoría ocurrió también cuando se practicó una operación falsa de neurocirugía en un grupo control para compararle con el grupo de estudio en el cual se trasplantaron neuronas dentro del striatum de los pacientes 38.

Esta liberación de dopamina ante la expectativa de mejoría ha sido confirmada mediante la técnica de emisión de positrones y captura de imágenes en respuesta a la inyección de simple solución salina (un placebo) 39, la cual se acompañó de mejoría clínica en 50 % de estos enfermos.

### **Efecto del placebo en adictos a drogas ilícitas**

El placebo, inyectado en forma de solución salina (NaCl al 0,9 %) ha sido efectivo como sustituto de la droga activa en pacientes adictos a la morfina, y también en pacientes incluidos en programas de sustitución de heroína por metadona 40, lo cual es indicativo del potente efecto del hecho cognoscitivo en el efecto psiconeurológico de las drogas ilícitas.

### **Uso no ético de placebo en estudios de farmacología clínica**

Han ocurrido pocos casos de abuso del placebo en investigación clínica. En la **Tabla 4.5** se describen algunos de ellos. En un estudio con ivermectina en oncocercosis, realizado en África, esta medicación debió compararse contra la

dietilcarbamazina que es la mejor terapia conocida y no contra un placebo; el riesgo de ceguera no se contempló en los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio de depresión con paroxetina ha podido sustituirse el placebo por un antidepresivo conocido como la amitriptilina y evitar el riesgo de suicidio en los pacientes tratados con placebo, sin embargo, como veremos más adelante este riesgo de suicidio con un placebo parece ser muy remoto.

En otro estudio de vómito producido como efecto adverso del cisplatino (un antineoplásico) en quimioterapia de cáncer, se ha podido usar metoclopramida y no placebo como control porque ésta es la mejor terapia conocida para este tipo de vómito.

**Tabla 4.5. Estudios en los cuales se hizo uso no ético del placebo**

<b>Medicamento</b>	<b>Indicación</b>	<b>Referencia</b>
Ivermectina	Oncocercosis	N. Eng. J. Med.1985; 331:133
Paroxetina	Depresión	J. Clin.Psychiat.1992 ; 53(Supl):27
Ondansetron	Vómito por cisplatino	Sem. Oncol. 1993; 19 (Supl): 67
Doxazonin	HTA leve, moderada	Curr. Ther. Res. 1998; 43: 969

El uso concomitante de un placebo junto a una medicación o a varios fármacos de la terapia convencional, comparado contra una droga nueva en las mismas condiciones experimentales, no viola la Convención de Helsinki, puesto que todos los pacientes (inclusive los del grupo control) reciben el mejor método terapéutico (o diagnóstico) probado.

### **Uso razonable del placebo en investigación clínica**

Si no existe un tratamiento efectivo conocido para una enfermedad no hay controversia acerca del uso de un brazo placebo en un estudio a doble-ciego. Los problemas éticos se presentan cuando hay un tratamiento conocido eficaz o cuando ese tratamiento arroja dudas acerca de su eficacia o seguridad por producir eventos adversos considerados peligrosos.

La vacuna pertussis de célula completa es aceptada mundialmente, pero sus raros eventos adversos han restringido su uso en algunos países, por esa razón, la nueva vacuna pertussis acelular se probó contra un placebo en los estudios conducidos en Suecia e Italia 41.

Consideraciones importantes para iniciar un estudio comparativo contra placebo (Convención de Helsinki)

1. El placebo sólo debe ser usado en investigación clínica con apego a un protocolo estructurado.
2. Debe quedar explícito el uso del placebo en el protocolo indicando con precisión los riesgos y beneficios de su uso.
3. La hoja de consentimiento escrito a ser firmada debe mencionar el uso del placebo.
4. Los estudios controlados con placebo, de larga duración o con muestras grandes, deben someterse a cortes transversales de análisis por un Comité de Control.
5. El uso de una droga activa como comparador es obligatorio si está demostrada su eficacia, porque en caso de no usarse se producirían lesiones en los pacientes del grupo placebo.
6. Se puede usar un placebo como comparador si el tratamiento activo conocido produce una gran incidencia de efectos adversos.
7. Se puede usar un placebo por períodos cortos (7 – 15 días) en el proceso de iniciación de un estudio (período de lavado de medicación previa). También en el intervalo de cruzamiento de dos tratamientos para disipar el efecto residual del tratamiento precedente.
8. En tratamientos preventivos, como las vacunas por ejemplo 42, se puede usar un placebo como comparador cuando no se conozca una droga activa que modifique la sobrevida o algún punto clínico final.
9. Es éticamente aceptable usar el placebo sumado al tratamiento convencional cuando se evalúe una droga nueva.
10. Es éticamente aceptable el uso de placebo en estudios clínicos con voluntarios sanos y en estudios de farmacocinética.
11. Los investigadores deben estar alerta porque el efecto placebo puede revertirse y causar el efecto “nocebo”, es decir, agravamiento, en vez de alivio de la enfermedad.

Al evaluar la disposición de los pacientes a participar en un estudio con placebo en una de sus ramas, podría ser más difícil reclutar pacientes para un estudio con brazo de placebo comparándole contra una medicación nueva, porque los pacientes presumen que la medicación nueva es más eficaz o mejor en muchos términos que los tratamientos anteriores.

### **Comparación del placebo con medicación homeopática**

En relación con los medicamentos homeopáticos, su eficacia es comparable a la del placebo, según han encontrado un grupo de investigadores que revisó más de 200 estudios clínicos en los cuales se compararon medicamentos homeopáticos contra un placebo y no hallaron diferencias significativas entre ambas sustancias. Los estudios analizados incluyeron infecciones respiratorias, alergia, asma, dolores articulares y algunos problemas gastrointestinales. Comprobaron que en los estudios realizados con pocos casos, el medicamento homeopático era más eficaz que el placebo, pero al realizar pruebas más robustas, con mayor número de casos, la eficacia del placebo resultó igual a la del medicamento homeopático 43.

### **El efecto nocebo**

El efecto nocebo es conceptualmente lo opuesto al efecto placebo; es decir, el paciente presenta empeoramiento de la enfermedad luego de la administración de una sustancia inerte o placebo.

El efecto nocebo puede presentarse en cualquier patología en la cual se use un placebo en uno de los brazos del estudio clínico. Algunos investigadores le llaman “efecto placebo negativo”. Este fenómeno ha sido observado por médicos psiquiatras que han investigado con medicamentos antidepresivos, notando en algunos casos que el placebo empeoraba la enfermedad. También ha sido demostrado en experimentos de tipo fisiológico estudiando la hiperalgesia producida por estímulo térmico en el antebrazo, en los cuales se identificaron con resonancia magnética nuclear las áreas cerebrales de la vía afectivo-cognitiva que participa en este tipo de reacción 44.

### **El placebo o control activos en estudios clínicos**

Un principio activo por definición no es un placebo. El uso de un “placebo activo” en realidad considera el uso de una sustancia comparadora en un estudio con el fin de simular algún efecto adverso particular producido por la medicación objeto del estudio, en realidad se emplea un tipo de droga sin efecto

curativo en la enfermedad a estudiar. Por ejemplo, usar atropina para inducir sequedad bucal comparada contra un antidepresivo con efecto anticolinérgico que induzca el mismo efecto adverso. La técnica realmente no se puede considerar placebo ni sus efectos farmacológicos pueden ser destinados a evaluar algún parámetro de mejoría en un estudio clínico. En opinión de la FDA, producir deliberadamente efectos adversos en un paciente constituye un uso antiético de la medicación pues carece de efecto curativo. Esto último es violatorio de la Convención de Helsinki y por eso ha dejado de usarse.

El reclutamiento de pacientes puede ser más difícil en estudios con un brazo placebo.

En vista de que el consentimiento escrito y firmado por el paciente debe aclarar si se usará un placebo durante la investigación, los pacientes pueden expresar mayor grado de resistencia a participar en dichos estudios. Este factor debe tomarse en cuenta al realizar estudios clínicos con placebo en uno de los brazos del protocolo de investigación.

No obstante, los médicos están obligados a exponer con transparencia a los pacientes el uso de un placebo como se describió en páginas anteriores.

### **El placebo como tratamiento**

El uso de placebo como tratamiento de etiqueta abierta ha tenido objeciones de tipo ético porque no se administra un medicamento de eficacia y seguridad conocida con base en estudios clínicos que den sustentación a su uso terapéutico. Solo se permite, y con restricciones muy claras, en estudios clínicos experimentales.

No obstante, la curiosidad por saber si el placebo, indicado fuera de las condiciones experimentales en las cuales tiene cierto efecto en algunos síntomas y signos, también tiene eficacia en condiciones patológicas definidas, ha estimulado a algunos médicos a investigar si el efecto placebo es observable, aún en condiciones abiertas, sin engaño y explicando honestamente al paciente que se trata de una medicación sin principio activo, comparándole contra el tratamiento convencional.

En un pequeño estudio, en pacientes con intestino irritable (Clase III, Criterios de Roma) que dieron su consentimiento, el placebo administrado en forma abierta produjo mejoría del dolor abdominal (puntaje IBS Symptom Severity Scale, IBS-SSS) y en la calidad de vida, en comparación con la ausencia de

tratamiento convencional, a los 11 y 21 días de uso del placebo 45. Habría que comprobar en otro estudio si el efecto beneficioso se mantiene en el tiempo, porque como fue comentado antes, el efecto del placebo se desvanece en el tiempo.

En otro estudio, en pacientes con dolor lumbar crónico, se comparó la administración oral, aleatorizada de placebo abierto versus el tratamiento convencional con paracetamol o AINES, en el puntaje de dolor y la discapacidad 46. El estudio fue corto, de 3 semanas de duración, en 83 pacientes y demostró alivio del dolor lumbar y la discapacidad asociada. La limitación del estudio es su corta duración y el número pequeño de pacientes evaluados.

Un efecto similar y con las mismas limitaciones antes mencionadas, fue demostrado en pacientes con cáncer ( $n= 74$ ), en quienes la fatiga y la calidad de vida mejoraron luego de la administración abierta del placebo en 21 días de tratamiento 47.

## Referencias

1. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br. Med. J.* 1948; 2:769-82
2. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet.* 2010; 375: 686- 95.
3. Colloca L. The fascinating mechanism and implications of the placebo effect. *Int Rev Neurobiol.* 2018; 138: 15-20.
4. Lipmann J, Miller E, Mays K, North W, Peak B. Endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during placebo response. *Psychopharmacology.* 1990; 102:112-16.
5. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP and Vizi E.S. The sympathetic nerve an integrative interface between two supersystems the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52:595-638.
6. Levidine JD. Naloxone blockade of placebo analgesic response. *Proc. Acad. Sci. USA.* 1985; 76:3528-31.
7. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into the acupuncture research. *The Lancet.* 1998; 352: 364-68.
8. Wills KL, Parker LA. Effect of pharmacological modulation of the endocannabinoid system on opiate withdrawal: a review of the preclinical animal literature. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 187.
9. Raidenberg M. Adverse nondrug reactions. *N Eng J Med.* 1968; 279: 678- 679.
10. Raidenberg M. Common sign and symptoms reported by healthy volunteers without drug administration. *Lancet.* 1967; 2 (7521): 892.
11. De Craen AJM, Moerman DE, Histerkamp SH, Tytgat GN. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48: 853-60.

12. Lonn EM et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2016; 374: 2009- 20.
13. Hunyor SN, Henderson RJ, Lal SK et al. Placebo-controlled biofeedback blood pressure effect in hypertensive humans. *Hypertension.* 1997; 29: 1225- 31.
14. Egbert LD. Analgesia and follow up of patients informed by anesthesiologist. *N Eng J Med.* 1964; 270: 825- 27.
15. Melchart D, Thormaeilen J, Hager S, Tiao J, Linde K, Weidenhammer W. Acupuncture vs placebo vs sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *J Int Med.* 2003; 253: 181- 88.
16. Craen AJM, Tijssen J, Gans J, Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol.* 2000; 247: 183- 88.
17. Berman BM, Longevin HH, Witt CM, Dubner R. Acupuncture for low back pain. *N Eng J Med.* 2010; 363; 454- 61.
18. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS. A three months double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol.* 1994; 74: 50- 56.
19. Nielsen J, Norgaard JP, Olesen S, Noer I. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol.* 1993; 27: 39- 44.
20. Glasser SP, Clark PI, Lipicky RJ, Yusuf S. Exposing patients with chronic stable exertional angina to placebo periods in drug trials. *J Am Med Assoc.* 1991; 265: 1550- 54.
21. Hamer AWF. Placebo effect of nitrate monotherapy for myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1238- 43.
22. Raftery EB, Gould BA. The effect of placebo on indirect and direct blood pressure measurements. *J Hypertens.* 1990; 8 (Suppl.6): S90- S100.

23. SHEP. Cooperative research group prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the elderly program. *J Am Med Assoc.* 1991; 265: 3255- 64.

24. Romero E, Angeli M, Velasco M, Azar E, Bueno O, Wagner A. Double-blind placebo-controlled trial of terazosin effect on blood pressure and urinary output of dopamine in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol.* 1992; 32: 816- 21.

Felmeden DC, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. The placebo effect and white coat effect in isolated systolic hypertension and systo-diastolic hypertension. *Blood Press.* 2000; 9: 335- 39.

26. The CAST investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1989; 321: 406- 12.

27. Aecher TP, Leier CV. Placebo treatment in congestive heart failure. *Cardiology.* 1992; 81: 125- 33.

28. Diamond EG, Kittle CF, Cockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1960; 4: 483- 86.

29. Squiers JJ, Mack MJ. Coronary artery bypass grafting- fifty years of quality initiatives since Favaloro. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018 ; 7 : 576- 80.

30. Al-Lamee R, Thompson D et al. Objective randomomised blinded investigation with optimal medical therapy of angioplasty in stable angina (ORBITA trial) : a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2017 ; 391 (10115) : 31-40.

31. Dickert NW, Miller FG. Sham-controlled trials for coronary intervention : ethically acceptable and ethically important. 2018 ; 71 : 95-97.

32. Bertog S C, Sobotka P A, Sievert H. renal denervation for hypertension. *J Amer Coll Cardiol: Cardiovasc Intervent.* 2012; 5: 249- 58.

33. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393-1401.

34. Raine Sihvonen et al. Arthroscopic Partial Meniscectomy versus Sham Surgery for a Degenerative Meniscal Tear. *N Engl J Med* 2013; 369: 2515-24.
35. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial and growing. *JAMA*. 2002; 287: 1840- 47.
36. Gomeni R, Merlo-Pich E. Bayesian modeling and ROC analysis to predict placebo responders using clinical score measured in the initial weeks of treatment in depression trials. *Brit J Clin Pharmacol*. 2006; 63: 595-613.
37. Shetty N. The placebo response in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1999; 22: 207- 12.
38. Wats RL. A double-blind randomized controlled trial of the safety and efficacy of stereotaxic intrastriatal implantation of fetal porcine ventral mesencephalic tissue vs imitation surgery in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 7: S87.
39. De la Fuente-Fernandez R. Expectation dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001; 293:1164- 66.
40. Curran HV. Additional methadone increases craving for heroin: a double-blind, placebo-controlled study of chronic opiate users receiving methadone substitution treatment. *Addictio*. 1999; 94: 665- 74.
41. Hallander HO, Gustafsson L. Efficacy and effectiveness of acellular pertussis vaccine: a 20 years Swedish experience. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8: 1303- 07.
42. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (The Step Study): a double –blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept trial. *The Lancet*. 2008; 372: 246- 55.
43. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Juni P, Dörig S, Sterne J. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *The Lancet*. 2005; 366: 726- 32.

44. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsh I, Laviolette P, Vangel M, Rosen B, Kaptchuk TJ. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2008; 28: 13354- 62.
45. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoSOne*. 2010; 5: e15591.
46. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk TJ, Kirsch I. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016; 157:2766-72.
47. Hoenemeyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, Fontaine KR. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: a randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2018; 8:2784.

## CAPÍTULO 5

### DISEÑOS EXPERIMENTALES EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NOTA HISTÓRICA. PRIMER ESTUDIO CLÍNICO

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

Reporte de casos

Serie de casos

ESTUDIOS ANALÍTICOS

Casos y controles

Estudios de corte transversal

Estudios de cohorte

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

El ensayo clínicos doble ciego, simple ciego y abierto

Metaanálisis

EL DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

Centros participantes

Grupo control

Asignación (aleatorización) de los pacientes

Enmascaramiento

Diseño del ensayo clínico

Grupos paralelos, dos tres brazos

Estudios Cruzados

Estudios de cuadrado Latino

Estudios de diseño adaptativo

Estudios de costo-eficacia

Estudios de costo-beneficio

Estudios de farmacocinética

Evidencia científica en estudios clínicos, grados de recomendación

## DISEÑOS EXPERIMENTALES EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### NOTA HISTÓRICA ACERCA DEL PRIMER ESTUDIO CLINICO CONTROLADO

El primer estudio clínico fue realizado empíricamente por un médico naval escocés de nombre James Lind en 1747 (*Treatise of scurvy*, 1753) 1. Este médico preocupado por el escorbuto que presentaban los marineros en largas travesías seleccionó un grupo de 12 marineros, todos ellos con escorbuto severo, en quienes probó varios tratamientos que administró en grupos de dos marinos cada uno; los tratamientos fueron: cidra, ácido sulfúrico diluido, vinagre, agua de mar o una mezcla de alimentos que incluía nueces, ajo, naranja y limón. Los marineros fueron confinados en el mismo sitio del barco y recibieron la misma comida diaria. Las condiciones le obligaron a mantener constantes de forma empírica, el ambiente, la dieta, el personal y el grado de severidad de la enfermedad.

En el plazo de una semana, los dos marinos que recibieron frutas cítricas se recuperaron casi totalmente y los demás no mejoraron su condición. Lind concluyó correctamente que el escorbuto se curaba con frutas cítricas.

El Dr. Lind empleó un ensayo clínico paralelo de seis brazos, de los cuales cinco carecían de eficacia, con una muestra extremadamente pequeña y sin aleatorización de los pacientes. No obstante, sus resultados fueron consistentes por la eficacia de los cítricos y porque las variables clínicas importantes permanecieron estables. Obviamente, el Dr. Lind no sabía cuál era el principio activo del tratamiento administrado. Siglos después se comprobó científicamente que el ácido ascórbico era el responsable de la actividad farmacológica.

Actualmente contamos con diferentes diseños experimentales de estudios clínicos y podemos afirmar que la selección del diseño adecuado estará determinada por la pregunta que deseamos contestar con el proyecto de investigación. Describiremos los diseños más utilizados en la investigación clínica actual.

Los protocolos experimentales clínicos pueden ser de tipo:

- 1- Observacionales:
  - Descriptivos
  - Analíticos
- 2- Experimentales

## ESTUDIOS OBSERVACIONALES

### Estudios de series de casos

Existen varios tipos de estudios observacionales. Los estudios descriptivos, como los reportes de casos, series clínicas y estudios poblacionales son de utilidad para generar una hipótesis. Describen y documentan un hallazgo inexplicado, un tratamiento innovador o las características específicas de una patología. Están basados generalmente en una experiencia personal, por lo que no permiten establecer una relación causa-efecto 2.

### Estudios de series de casos

Los estudios de series de casos, en uno o varios hospitales, describen las características de un grupo de pacientes con una enfermedad en particular, sometidos a un procedimiento específico (Figura 5.1). Describen la experiencia de un médico o de una institución y esto puede minimizar los sesgos, aunque la generalización a partir de estos hallazgos es limitada. Si no hay grupo de comparación de la serie, simplemente se trata de un informe técnico sin validez científica.

**Figura 5.1. Diseño experimental en un estudio de serie de casos. Se compara un grupo que tiene la patología estudiada con otro que carece de ellas.**



Se puede comparar estadísticamente un subgrupo con una característica clínica importante de la patología, con otro que carece de ellas, los cuales provienen de la misma serie de casos.

Los datos podrían compararse con controles históricos o con estudios ya publicados, pero esto no es recomendable porque es informal y el análisis estadístico también lo es.

El estudio de serie de casos debe incluir los criterios de exclusión e inclusión.

Ejemplo: Estudio de la evolución de las pacientes con placenta acreta en un hospital universitario de Nueva Zelandia. Periodo 2000- 2006. Según diagnóstico prenatal o en el momento del trabajo de parto 3. En este estudio de serie de casos, los autores describen un grupo control en la serie, separando las pacientes con y sin diagnóstico prenatal de la enfermedad y al cuantificar las diferencias, obtuvieron un resultado manejable estadísticamente con información clínica valiosa para el ejercicio profesional en relación con la pérdida de sangre de las pacientes (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1 Placenta acreta. Pérdida de sangre y evolución según diagnóstico prenatal o parto.**

Grupo	n	Procedimiento: Cesárea electiva	Procedimiento: Separación placentaria	Pérdida de sangre
Diagnóstico prenatal	7	5	2	1,4 L
Diagnóstico durante el parto	9	9	0	3,6 L *

\*p< 0.01

Otro ejemplo ilustrativo de estudio de serie de casos, de tipo epidemiológico, es el relacionado con el riesgo de ictus en pacientes ancianos que recibían antipsicóticos con o sin demencia (Tabla 5.2) 4. El estudio incluyó 6.790 pacientes, en un periodo de 12 meses entre los años 2002- 2003. Las medicaciones empleadas fueron fenotiazinas y risperidona. La edad promedio para la primera exposición al antipsicótico fue 80 años.

**Tabla 5.2. Estudio de riesgo de ictus por administración de antipsicóticos**

Condición Clínica. Medicación	Riesgo	IC 95 %
Cualquier antipsicótico	1,73	1,60- 1,87
Antipsicótico típico	1,69	1,55- 1,84
Antipsicótico atípico	2,32	1,73- 3,10
Antipsicótico en paciente demencia	3,50 *	2,97- 4,12
Antipsicótico en paciente sin demencia	1,41	1,29- 1,55

\* $p < 0.05$ .

**Conclusión del estudio:** todos los antipsicóticos aumentan el riesgo de ictus y los pacientes con demencia tienen el mayor riesgo de padecerlo.

De forma general, los estudios analíticos, como los estudios de casos y controles, de corte seccional y de cohorte, permiten identificar causas, etiología, factores de riesgo y beneficio de un tratamiento. El investigador observa la evolución natural sin controlar la asignación del tratamiento. El método utilizado consiste en comparar el grupo de sujetos (por ejemplo, expuestos a un tratamiento vs. no expuestos) para determinar la posible relación causa-efecto mediante métodos estadísticos.

### **Estudios Clínicos Retrospectivos. Aspectos generales**

En realidad, los estudios clínicos retrospectivos; como los de cohorte, las series de casos y los casos clínicos miran los acontecimientos ya ocurridos en los pacientes. Los pacientes pueden ser clasificados en dos o más grupos de

acuerdo con una característica clínica particular, tomando datos de las historias para agruparlos, como vimos en los ejemplos anteriores.

El análisis estadístico de los dos grupos permite calcular el riesgo relativo del problema estudiado entre los dos grupos (por ejemplo, el riesgo cardiovascular introducido por el hábito de fumar, o por sufrir apnea del sueño) con sus intervalos de confianza y por consiguiente la significación estadística.

Se debe seleccionar un periodo de tiempo específico en dichos estudios; si es corto (de pocos años), el estudio es de pequeña escala, se puede hacer rápidamente y su costo es bajo.

**Limitaciones.** Las desventajas de este tipo de estudios es que pueden ocurrir desviaciones o errores al seleccionar los pacientes del grupo control para compararlos; adicionalmente, como el investigador no participó en las evaluaciones de los pacientes, debe confiar en que los médicos que hicieron las evaluaciones, las hicieron con homogeneidad, es decir, con la misma calidad de examen, similares instrumentos, similares ambientes y similar experticia en la práctica profesional. Las variaciones en cuanto a lo antes comentado introducen heterogeneidad en los resultados que pueden invalidar su significación estadística e interpretación. Otro problema que puede presentarse es que si se desea evaluar algún aspecto clínico de baja frecuencia de aparición estadística, hay que reunir una muestra enorme de casos 5.

## **Estudios de cohorte**

Los estudios de cohorte se realizan en un grupo grande de personas a ser evaluados en intervalos periódicos para determinar la aparición de una enfermedad o de algún cambio en alguna variable fisiológica o bioquímica. Son estudios de tipo prospectivo. Consisten en el seguimiento de un grupo o cohorte de personas inicialmente exentas de la patología de estudio, o con una característica de grupo particular. Un ejemplo muy citado es estudio de Framingham en Estados Unidos; el cual identificó los factores de riesgo cardiovascular ahora altamente conocidos por el gremio médico y el público general.

Los estudios de cohorte también pueden hacerse en pacientes que han sido diagnosticados con una enfermedad para hacer el seguimiento de su evolución clínica según el tipo de tratamiento, variables epidemiológicas, aparición de comorbilidades, discapacidad, etc.; un ejemplo es el Estudio de Veteranos (EUA) con Inmunodeficiencia Adquirida.

Los estudios de cohorte pueden tener un tiempo predeterminado de duración, generalmente años; aunque algunos pueden ser suficientemente prolongados y durar décadas.

### **El estudio Framingham del Corazón**

Este estudio de cohorte, en la ciudad de Framingham (EUA), dio inicio al descubrimiento de los factores de riesgo cardiovascular ampliamente utilizados hoy día. Se inició en 1948 y sus coordinadores fueron Ramachandran Vasan y David Levy.

Fue iniciado por el Servicio de Salud de los EUA en 1948 y luego lo ha continuado el Instituto de Corazón Pulmón y Sangre de EUA junto a la Escuela de Medicina de la Universidad de Boston. Incluyó inicialmente 2/3 de población de la ciudad con personas de edad entre 29-59 años y esto dio lugar al descubrimiento los Factores de Riesgo Cardiovascular Modificables y No modificables 6. Este estudio continúa en la actualidad con otros proyectos como: 1- Monitoreo electrónico de frecuencia cardiaca, presión arterial, actividad y sedentarismo. 2- Hígado graso, relación con el síndrome cardiometabólico. 3- Salud ósea. 4- Microbioma intestinal. 5- Respuesta cardiopulmonar. 6- Rigidización de la aorta. 6- Actividad plaquetaria. 7- Consumo de bebidas azucaradas y riesgo cardiometabólico 7.

### **El estudio de cohorte en militares veteranos**

El Estudio de Cohorte de Envejecimiento en Veteranos de guerra de EEUU es un estudio prospectivo observacional de pacientes HIV positivos comparado con un grupo control de Veteranos de guerra HIV negativos de las mismas características clínicas. El Objetivo es entender el papel de las comorbilidades médicas y enfermedades psiquiátricas en la evolución de la enfermedad; con énfasis especial en el uso y abuso de alcohol en estos pacientes 8.

En los estudios de cohorte se deben definir cuáles variables se van a medir y los métodos a emplear. El número de sujetos se selecciona al inicio y puede modificarse en el tiempo porque algunos pacientes se pierden, algunos fallecen.

Se registra la medicación recibida, dosis, esquema de dosificación y se deben reportar todos los efectos adversos a los medicamentos.

Pueden hacerse estudios retrospectivos de las cohortes, si los investigadores están “ciegos” acerca de la evolución de los sujetos y se definen la variable dependiente e independiente en el estudio.

### Estudios de sección o de corte transversal

Los estudios de corte transversal investigan los factores etiológicos y la interacción con diferentes intervenciones médicas. Comienzan con una población definida de la cual se toma una muestra de pacientes y se pueden evaluar los resultados de algún tipo de intervención; se puede relacionar algún factor que puede ser predictivo con las características de los pacientes.

Estos estudios también son llamados Estudios de Prevalencia, porque permiten calcular la frecuencia de una patología en una muestra particular. También pueden ser usados para demostrar el poder discriminatorio de alguna prueba diagnóstica.

La medición de una asociación o prevalencia en un estudio de corte transversal puede evaluar la proporción de sujetos enfermos en algún momento particular con todos los sujetos en riesgo en ese momento (Figura 5.2).

Permite evaluar cuales variables están asociadas entre sí, pero no puede ser usado para probar una hipótesis, es decir, determinar la causa de un fenómeno particular.

**Figura 5.2. Diseño general de un estudio de corte transversal**



La secuencia del estudio de corte transversal se inicia con la definición de los criterios de inclusión y exclusión, seguido del reclutamiento de los pacientes y su exposición al riesgo por evaluar, para concluir con una estimación de la prevalencia de la enfermedad y el riesgo relativo de padecerla 9.

## Ejemplos de estudios de corte transversal

### Ejemplo 1. Prevalencia de hipertensión arterial en una población

Si se desea evaluar la presencia de hipertensión arterial en los adultos de un poblado pequeño específico, durante el año 2018, y tenemos los recursos humanos y equipo necesarios, podemos diseñar una evaluación basada en la prevalencia de esta patología en la totalidad de los adultos; se visitan todas las casas del poblado seleccionado y se evalúa la presión arterial en esa población adulta. Si el total de adultos es 6.000 y hallamos 1.500 sujetos con cifras elevadas de presión arterial; la prevalencia de hipertensión es  $6.000/1.500 = 25\% = 250/1.000$ . También puede hacerse con una muestra aleatorizada del poblado que sea estadísticamente representativa del mismo, lo cual permite ahorrar tiempo y recursos.

### Ejemplo 2. Prevalencia de apnea obstructiva del sueño en hipertensión resistente al tratamiento

En este caso un poco más complejo, se trata de una investigación en la consulta de un servicio hospitalario, en el cual deseamos conocer la prevalencia de apnea obstructiva del sueño en pacientes hipertensos resistentes al tratamiento durante el año 2015-10. Un estudio revela que durante ese año fueron evaluados en consulta 179 pacientes con hipertensión arterial resistente al tratamiento y 65 de ellos presentaba apnea obstructiva del sueño (AOS) mediante estudios de polisomnografía, la prevalencia de episodios de AOS fue 36,3 %.

**Limitación del estudio:** no puede generalizarse esta cifra de AOS a todos los hipertensos resistentes al tratamiento porque es un estudio de un solo centro hospitalario.

En vista de que en dicho estudio había hombres y mujeres hipertensos con AOS y los médicos desean saber si hay relación entre este tipo de apnea y el género de los pacientes; se puede hacer una tabla con la distribución de frecuencia por sexo entre los que padecen AOS y los que no padecen esta patología, para determinar si hay diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 5.3**).

**Tabla 5.3. Distribución por sexo de la apnea obstructiva del sueño en 65 pacientes hipertensos con resistencia al tratamiento <sup>10</sup>**

<b>Pacientes</b>	<b>Con apnea del sueño</b>	<b>Sin apnea del sueño</b>	<b>Total</b>
Masculinos	47	70	117
Femeninos	18	44	62
Total	65	114	179

La Distribución de Desigualdades (Odds Ratio) es calculada de la siguiente forma:

$$47 \times 44 = 2068 = 1,64$$

$$18 \times 70 = 1260$$

IC 95% 0,85-3,18

Este resultado nos indica que los hombres hipertensos resistentes al tratamiento tienen un riesgo mayor que las mujeres de padecer apnea obstructiva del sueño, un dato clínicamente valioso.

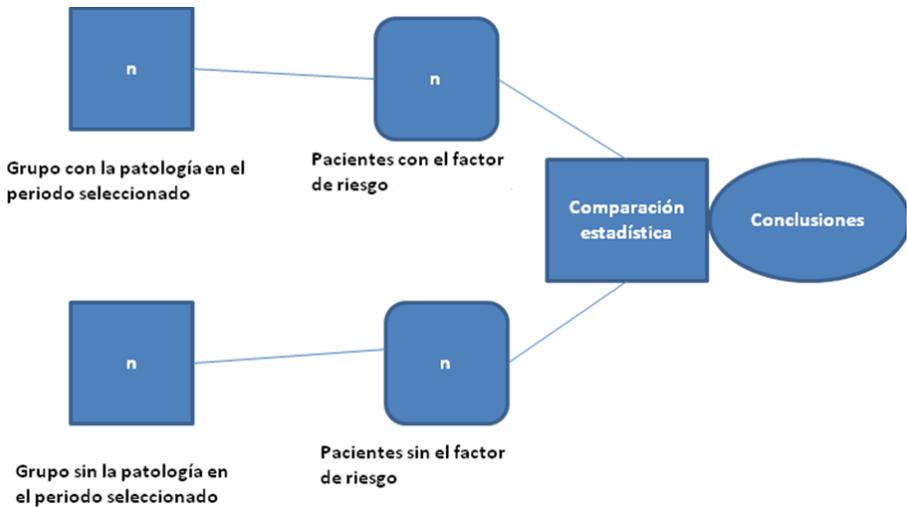
Un calculador automático en línea de Internet (<https://select-statistics.co.uk>) nos revela que el Odds Ratio es 1,64 y el IC de 95 % es 0,85- 3,18. El valor 1,64 se ubica dentro del rango del IC 95% calculado y por lo tanto es estadísticamente significativo.

Fortalezas de los estudios de corte transversal. Los estudios de corte transversal son baratos y rápidos de ejecutar, pueden servir para planificar estudios más ambiciosos de cohorte y brindan información útil para planificar programas de atención médica y el monitoreo de su aplicación.

## Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles parten de la evaluación de un grupo de personas con la enfermedad a ser incluidos en el estudio, comparados con un grupo control que no tiene dicha enfermedad. Se investiga la exposición a un factor de riesgo en ambos grupos (Figura 5.3) y a partir del efecto se busca la causa. El análisis se hace en forma comparativa entre los grupos seleccionados. Puede realizarse mediante entrevistas, encuestas o revisión de registros de historias médicas y permiten el estudio de factores causales en enfermedades de baja frecuencia. Son relativamente simples y de bajo costo.

**Figura 5.3. Estudio de casos y controles. Diseño general del estudio. (n = número de pacientes)**



\*\*n = número de pacientes

**Tabla 5.3. Ejemplo de estudio de casos y controles. Relación entre cáncer orofaríngeo e infección por el virus del papiloma humano, y su correlación con número de parejas sexuales <sup>11</sup>.**

Número de parejas sexuales	Pacientes con cáncer orofaríngeo	Pacientes Control	Desigualdad relativa ( <i>Odds ratio</i> )
0-5	31	108	1,0
6-25	41	63	2,32 * (1,2-4,0)
> 26	28	29	1.42 * (1,5-6,5)
Total	100	200	-

\* p 0,002. Entre parentésis IC 95%

El estudio demostró que, a mayor número de parejas sexuales, la probabilidad de padecer cáncer orofaríngeo aumenta progresivamente.

**Cálculo de la desigualdad relativa (*Odds ratio*)** 12. En el estudio anterior, el riesgo de padecer cáncer orofaríngeo (*Odds ratio*) en pacientes que han tenido entre 6 y 25 parejas sexuales, versus quienes han tenido 0 a 5 parejas sexuales se calculó así:

$$41/63 \text{ dividido entre } 31/108 = 0,65/0,28 = 2,32$$

Cálculo de desigualdad relativa en pacientes con más de 25 parejas sexuales versus 0-5 parejas sexuales:

$$28/29 \text{ dividido entre } 31/108 = 0,96/0,28 = 3,42$$

**Limitaciones:** La principal limitación de este tipo de estudios es que puede existir sesgo en el momento de seleccionar el grupo control.

Estos estudios pueden presentar problemas o dificultades que no son obvios o que están ocultos y la selección de la muestra es importantísima para evadir estas dificultades. Como los estudios casos-controles son investigaciones de tipo observacional, se comparan los casos que presentan la patología a estudiar y se comparan con los sujetos controles exentos de ella. La selección de los controles debe ocurrir en la misma población, en un mismo periodo para ambos grupos, a fin de eliminar la parcialización intencional o el sesgo al seleccionarlos; esto obliga al investigador a apegarse a los criterios de inclusión y de exclusión. A tal fin, se han diseñado métodos para compensar la selección en caso de desigualdades relacionadas con sexo, edad o alguna otra variable del estudio 13, 14.

## **ESTUDIOS EXPERIMENTALES**

### **ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS Y ALEATORIZADOS**

Este tipo de estudio permite comparar la diferencia de respuesta entre un grupo experimental y un grupo control, después de la intervención con un medicamento, un dispositivo o un procedimiento quirúrgico. Podrían definirse como un experimento planeado, comparativo, que busca determinar la relación causa-efecto al realizar una intervención en un grupo de pacientes. Son los más útiles para demostrar la eficacia de un fármaco o comparar diferentes tipos de drogas, dispositivos médicos o terapias no farmacológicas.

Los estudios controlados, aleatorizados y doble ciego son los ideales en investigación clínica.

**El estudio abierto.** Los estudios abiertos, en los cuales el médico y el paciente conocen la naturaleza de lo que están poniendo a prueba, generan resultados poco confiables; no obstante en algunas condiciones; por ejemplo, la puesta a prueba de un tratamiento por primera vez, se han sido utilizado los estudios abiertos y en algunos casos les llaman prueba de concepto; por ejemplo, el estudio que demostró por primera vez la eficacia de la administración nebulizada de insulina por nebulización y absorción pulmonar 15, o en diseños clínicos adaptativos en los cuales se evalúa un medicamento nuevo, como explicaremos más adelante.

## **Características del estudio aleatorizado, doble ciego**

El estudio aleatorizado, doble ciego, compara dos o más drogas o tratamientos, en grupos separados y número similar de pacientes. Evalúa la eficacia del tratamiento en un ambiente controlado; los pacientes que reciben el tratamiento y los controles deben ser aleatorizados, independientemente del formato de estudio que se vaya a usar (dos brazos, tres brazos, cuadrado latino).

**Ventajas** del estudio aleatorizado, doble ciego. Se preserva la premisa científica de modificar una sola variable y conservar constante (o lo más constante posible) todas las demás.

**Críticas:** El estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, no siempre refleja la efectividad del tratamiento en un ambiente clínico real. Sin embargo, la evaluación de un procedimiento o de un medicamento, aplicando el método científico, no puede jamás ser idéntica a las condiciones que se presentan en el consultorio clínico asistencial o en el enfermo hospitalizado. Este tipo de estudio evalúa pacientes altamente seleccionados y es difícil su extrapolación a otras subpoblaciones no incluidas en el mismo. Esto es cierto pero inevitable, porque de incluirse gran variedad de pacientes con diversos grados de evolución de la enfermedad, o con comorbilidades agregadas, la variabilidad de los resultados puede ser inmensa y esto imposibilitaría extraer una conclusión de los resultados.

## **Recomendaciones**

Definir claramente los criterios de inclusión y exclusión de pacientes. Debe indicarse, según una lista de control, el número de sujetos incluidos en cada fase y los excluidos, así como los perdidos en el seguimiento (drop outs). Cuando se termina el estudio, un diagrama de flujo es muy ilustrativo al respecto.

Definir el criterio para detener el estudio y si esto ocurre, hacer un análisis de corte transversal; en caso de que la duración del estudio sea de varios años.

**Diseño de grupos paralelos.** En los estudios de farmacología clínica, el diseño más usado es el de grupos paralelos; se compara la eficacia de una medicación nueva contra la medicación convencional o contra un placebo.

La nueva medicación también puede ser comparada mediante un diseño cruzado o con un diseño autocontrolado, es decir, el sujeto es su propio

control. En este último caso, se compara el cambio ocurrido en las variables antes y después del tratamiento en cada paciente.

La aplicación de cada diseño experimental debe tomar en cuenta los aspectos éticos, por ejemplo, la posibilidad o no de usar un placebo; así como los costos, el tamaño de la muestra, la variabilidad intersujetos, la variabilidad de los síntomas y signos de la enfermedad, la posibilidad de efectos residuales del tratamiento previo y la influencia del tiempo en el curso de la enfermedad.

El diseño del estudio debe tomar en cuenta factores como, número de centros participantes, el tipo de grupo control, la aleatorización, el enmascaramiento o cegamiento y el formato de estudio seleccionado.

Con relación al formato del estudio, se pueden realizar estudios con grupos paralelos, estudios cruzados o en cuadrado latino. Debe seleccionarse el modelo adecuado según las características del protocolo.

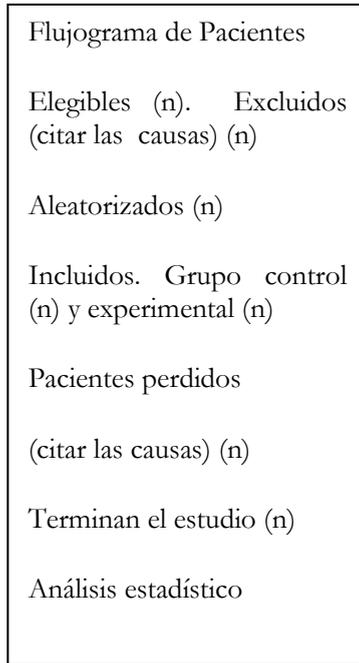
### **Estudio de grupos paralelos**

En este tipo de estudio, de dos brazos experimentales, unos pacientes conforman el grupo control y otro grupo recibe el tratamiento nuevo o experimental. Los grupos transcurren simultáneamente de acuerdo con la aleatorización de la muestra. Puede iniciarse con un periodo placebo, si es éticamente posible.

El equilibrio en el número de pacientes por grupo es indispensable, así como la aleatorización. De preferencia debe ser doble ciego; es decir, ni el médico ni el paciente conocen el tratamiento administrado.

Es conveniente, al publicar los resultados, mostrar en un flujograma el número de pacientes en cada periodo del estudio (**Figura 5.4**); también es conveniente mencionar allí las causas de exclusión y pérdida de pacientes.

**Figura 5.4. Flujograma de inclusión y pérdidas de pacientes en el estudio**



En los estudios en los cuales se va a valorar la eficacia de un medicamento, el diagrama de flujo puede comenzar con un periodo de lavado de la medicación anterior, administrando un placebo, durante unos 15 días, para eliminar el efecto residual y evitar que interfiera con el efecto que se desea observar; esta técnica se usa mucho en estudios con medicamentos antihipertensivos, en los cuales es importante saber la presión arterial basal de cada paciente que ya ha recibido tratamiento y poder al final discernir si la medicación estudiada es eficaz en quienes tenían valores de presión arterial basal más elevados o más bajos.

### **Estudios de tres o más brazos experimentales**

Es una variante del estudio de grupos paralelos que tiene tres o cuatro brazos experimentales. En este diseño, los sujetos pueden recibir uno o más tratamientos, de acuerdo con el grupo asignado. Tiene la ventaja de que permite evaluar el efecto de la combinación de tratamientos. La ilustración expuesta más abajo muestra un diseño general con cuatro brazos experimentales (**Figura 5.5**).

**Figura 5.5. Estudio con grupos paralelo de tres o más brazos experimentales**

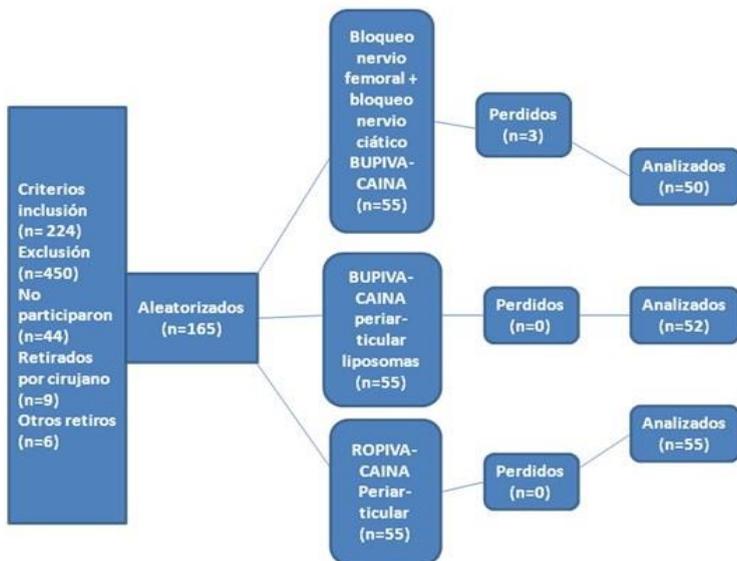


**Modelo general** de Estudio de grupos paralelos con cuatro grupos o “brazos” experimentales. A= una medicación o dosis baja de una medicación. B= otra medicación; A+B= tratamiento combinado de las medicaciones. Grupo placebo, si es éticamente posible de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Los estudios clínicos con varios brazos tienen la ventaja de aumentar la probabilidad de encontrar un tratamiento eficaz y resulta menos costosos que realizar dos o tres tratamientos experimentales por separado.

Un ejemplo de estudio con tres brazos es el realizado para evaluar tres tipos de anestesia local durante el posoperatorio de artroplastía de rodilla 16 (Figura 5.6).

**Figura 5.6. Diagrama de flujo en estudio de 3 brazos**



**Diagrama de flujo en estudio de 3 brazos.** Ejemplo. Analgesia en cirugía de prótesis de rodilla. El estudio no detectó diferencia estadística entre los tres grupos de tratamiento: 1. Bloqueo nervioso más bupivacaína, 2. Bupivacaína periarticular y 3. Ropivacaína periarticular 16. Entre paréntesis, número de casos.

## **Estudio cruzado**

En este tipo de estudio, cada paciente recibe inicialmente un placebo, luego una de las medicaciones del estudio, luego otro periodo placebo y posteriormente es asignado a recibir la otra medicación del mismo estudio que recibía el otro grupo de pacientes. **(Figura 5.7).**

### **Características:**

Cada individuo sirve como su propio control, porque se obtienen sus valores basales antes de administrar la medicación. Además, se compara con la respuesta generada por el otro medicamento.

En este tipo de estudio se elimina la variabilidad intersujetos.

El diseño experimental reduce el tamaño de la muestra necesaria para detectar una diferencia significativa.

Debe ser aleatorizado e iniciarse con un periodo de placebo o “lavado de la medicación anterior”, de ser éticamente posible. Debe incluir un periodo de placebo en el cruce de tratamientos para evitar el efecto residual del tratamiento precedente.

Debe ser preferiblemente doble ciego.

Este diseño experimental, tiene el inconveniente ético de someter al paciente a dos periodos de placebo, como se ilustra en el diagrama expuesto abajo, sin embargo, se usa muy poco en los estudios actuales.

La duración del estudio, como se puede deducir, se duplica, y con ello los gastos administrativos del proyecto. No puede ser utilizado para evaluar patologías que por su evolución sean autolimitadas, por ejemplo, una inflamación aguda, o en aquellas patologías que fueron controladas por la primera intervención, como las enfermedades infecciosas. Su mayor utilidad es en las enfermedades crónicas.

**Figura 5.7.** Estudio cruzado con dos medicamentos que puede iniciarse con un período placebo. Se intercala un segundo período placebo a fin de eliminar la influencia de la medicación anterior. Los mismos pacientes que reciben la medicación inicialmente (A), luego reciben la medicación del otro grupo (B). Al terminar, los resultados obtenidos con la misma medicación en cada uno de los dos grupos pueden reunirse para el análisis estadístico.

**Figura 5.7 Estudio Cruzado**



**Diseño en Cuadrado latino**

Cuando se requiere evaluar varios tratamientos o varias dosis de un tratamiento se puede emplear el diseño en cuadrado latino. En este diseño, cada paciente recibe todos los tratamientos del estudio en la secuencia seleccionada. Tiene la ventaja de disminuir la variabilidad porque cada sujeto recibe todos los tratamientos en forma secuencial y como se ordenan varios grupos (por ejemplo, cuatro grupos de 6 pacientes cada uno) (Tabla 5.5) el efecto residual de la medicación anterior se balancea, no se elimina totalmente en cada grupo, porque las secuencias son diferentes.

Tiene como desventaja que se pierden grados de libertad porque el mismo paciente recibe todos los tratamientos, el manejo del estudio es complejo y se produce mayor porcentaje de pacientes perdidos.

La tabla 5.5 muestra la distribución de cuatro grupos de seis pacientes que recibirán cuatro tratamientos distintos A, B, C, D. Los pacientes deben ser aleatorizados en cada secuencia de tratamiento. Cada fase puede durar días, semanas o meses, de acuerdo con lo establecido en el protocolo.

Como puede haber muchas combinaciones de las secuencias de tratamientos, se debe aleatorizar el orden de las filas y el orden de las columnas.

**Tabla 5.5 Diseño en cuadrado latino de cuatro grupos de tratamientos con 6 pacientes cada uno, en cuatro fases secuenciales, para recibir los medicamentos A, B, C y D.**

Grupo	Pacientes aleatorizados	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
1	3,8,9,14,18,22	A	B	D	C
2	5,7,12,13,20,24	B	C	A	D
3	1,4,11,16,19,23	C	D	B	A
4	2,6,10,15,17,21	D	A	C	B

La Fase 1, Fase 2, Fase 3 y Fase 4 se llevan a cabo en cuatro grupos de pacientes, cada uno con 6 pacientes aleatorizados. Total de pacientes = 24. La duración de cada fase es definida en el protocolo de investigación.

**Limitaciones.** El cuadrado latino es un diseño poco utilizado por las siguientes razones: el tiempo de seguimiento es prologado y la administración del proyecto es compleja. Los resultados pueden ser influenciados por el efecto residual de la medicación anterior. Es éticamente inaceptable intercalar un placebo entre cada tratamiento porque se expondría al paciente a periodos repetidos de suspensión de la medicación con riesgo de agravamiento de la enfermedad.

## El METAANÁLISIS

### Técnica, fortalezas, limitaciones

El metaanálisis es un tipo de estudio observacional basado en contribuciones originales ya publicadas; fue iniciado por Karl Pearson en 1904 (Inglaterra) y luego desarrollado por Gene V. Glass, un epidemiólogo británico que impulsó su uso en la década de los 80 del S. XX. El metaanálisis se puede hacer con los datos individuales (no fáciles de obtener de los autores de los trabajos originales) o con los datos agregados de varios estudios ya publicados; su fortaleza estriba en el gran número de pacientes que se pueden incluir al agrupar muchos trabajos originales; eventualmente se puede rehacer el metaanálisis agregando los datos nuevos de un estudio, a los estudios analizados previamente.

En un metaanálisis los estudios que lo integran pueden provenir de una variable dicotómica (ejemplo, número de pacientes que fallecen o que sufren un evento) o de una variable continua (ejemplo, la concentración de triglicéridos o la LDL sanguínea, en mg/dL). Si la variable es continua, se requieren para el metaanálisis los valores del promedio, desviación estándar y tamaño de la muestra (n) de cada grupo. El peso de cada estudio influye en el resultado del metaanálisis y este peso es determinado por la precisión de sus mediciones, y es igual a la inversa de la varianza. La varianza mide la variabilidad en un conjunto de datos. Si el valor de la varianza es pequeño, significa que los valores del conjunto están bastante agrupados. Si por el contrario, el resultado de la varianza es alto, quiere decir que los elementos dentro del conjunto que analizamos están dispersos.

La varianza es representada con la letra griega Sigma ( $\sigma$ ) elevada al cuadrado ( $\sigma^2$ ), y se calcula según la fórmula:  $\sigma^2 = \sum (X_i - \mu)^2 / n$ . La desviación standard (DE) es la raíz cuadrada de la varianza sigma<sup>2</sup>. Como en los estudios clínicos se describe la DE, se puede obtener fácilmente el valor de la varianza, elevando al cuadrado esta cifra.

### La influencia del tamaño de la muestra en el metaanálisis

En vista de que el tamaño de la muestra en los estudios incluidos en un metaanálisis puede ser muy diferente, se puede calcular el promedio ponderado para balancear la influencia de los promedios obtenidos en cada estudio. Abajo se demuestra con un ejemplo hipotético como se calcula el promedio ponderado en 4 estudios a incluir en un metaanálisis:

El promedio ponderado en los 4 grupos de estudio se puede calcular antes (basal) y al final de la intervención (por ejemplo, la disminución de LDL-colesterol en mg/dL). A mayor número de pacientes, el peso del estudio será mayor. En este ejemplo hipotético hay cuatro estudios (A,B,C,D) de reducción de LDL-colesterol con una estatina, administrada a la misma dosis, durante el mismo tiempo (**Tabla 5.6**). Como los estudios incluyeron un número de pacientes muy diferente, se decide hacer el cálculo del promedio ponderado para compararlo con el promedio convencional (sumatoria de valores/número de valores).

**Tabla 5.6. LDL basal, previo a la estatina (mg/dL). Promedio convencional y promedio ponderado en los cuatro estudios A,B,C,D**

Estudio	LDL promedio	Número de pacientes	% del total de los estudios	Factor de ponderación	LDL promedio ponderado
A	118,0	500	64,1	0,641	75,63
B	125,0	200	25,6	0,256	32,00
C	110,0	50	6,4	0,064	7,04
D	142,0	30	3,8	0,038	5,39
<b>Todos</b>	<b>123,75</b>	780	100	1,0	<b>120,06</b>

El promedio ponderado, 120,06 mg/dL, es ligeramente inferior al convencional, 123,75 mg/dL. Se aproxima más al promedio 118 mg/dL obtenido en el estudio A (el más grande) el cual ejerce mayor influencia en el cálculo.

Veamos el mismo cálculo para obtener el promedio ponderado luego de la intervención con la estatina, al final del estudio (**Tabla 5.7**).

**Tabla 5.7. LDL (mg/dL) al final de los estudios A, B, C, D. Efecto de la estatina en el promedio convencional y el ponderado**

	<b>LDL promedio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>% del total de los estudios</b>	<b>Factor de ponderación</b>	<b>LDL promedio ponderado</b>
<b>A</b>	100,0	490	64,1	0,641	64,1
<b>B</b>	90,0	195	25,5	0,255	22,9
<b>C</b>	80,0	50	6,5	0,065	5,2
<b>D</b>	70,0	29	3,8	0,0378	2,7
<b>General</b>	<b>85,0</b>	764	100	1,0	<b>94,9</b>

El promedio convencional de LDL al final del estudio es 85,0 mg/dL y el promedio ponderado es 94,9 mg/dL; esto indica una disminución ponderada de LDL de 20,1 % y no de 31,3 % según el promedio convencional. El promedio convencional de LDL al final del estudio es 85,0 mg/dL y el promedio ponderado es 94,9 mg/dL; esto indica una disminución ponderada de LDL de 20,1 % y no de 31,3 % según el promedio convencional.

La diferencia entre el promedio convencional y el ponderado ocurre porque en los estudios pequeños hubo una disminución más intensa de la LDL, en comparación con el estudio grande con 500 pacientes y se relaciona también con un efecto mayor del medicamento en quienes tienen los niveles basales más altos; en otras palabras, 20,1 % de reducción de LDL será lo que encuentre un médico en consulta cotidiana donde tiene que tratar a todos los pacientes, independientemente del nivel basal de LDL. Al hacer el metaanálisis de estos 4 estudios es muy importante hacer los cálculos de significación estadística con el promedio ponderado porque el promedio convencional introduce una gran distorsión. Hubo un sesgo de selección de los estudios según el número de pacientes.

### **Requisitos para hacer un metaanálisis**

Para hacer un metaanálisis debe definirse bien el tipo de estudios a seleccionar y para ello se debe redactar el criterio de inclusión de los trabajos publicados, a fin de reducir la heterogeneidad; por ejemplo, pueden escogerse solo estudios

aleatorizados, doble ciego, comparativos versus una medicación similar o un placebo, en pacientes con un rango específico de intensidad de síntomas y signos de la enfermedad, realizados con métodos diagnósticos especificados u otras variables. La tabla siguiente (**Tabla 5.8**) resume los factores que introducen variaciones dependientes del paciente, la medicación y estado de evolución de la enfermedad.

**Tabla 5.8. Factores modificadores del efecto de una medicación en los estudios incluidos en un metaanálisis. Fuentes de heterogeneidad**

Dependientes del Paciente	Ocasionados por el tipo de Intervención	Causados por el tipo de Evolución del paciente
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Sexo</li> <li>- Severidad de síntomas basales</li> <li>- Duración de la enfermedad</li> <li>- Comorbilidades</li> <li>- Resistencia al tratamiento previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número de pacientes</li> <li>Tipo de intervención: (preventiva, terapéutica)</li> <li>Intensidad de la dosis</li> <li>Duración del tratamiento</li> <li>Vía de administración</li> <li>Terapia concomitante</li> <li>Complejidad del estudio</li> <li>Sitios del estudio: unicéntrico, multicéntrico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Definición de punto final del estudio</li> <li>Métodos de medición y de seguimiento</li> <li>Especificidad y sensibilidad de los procedimientos</li> <li>Duración del estudio</li> </ul>

2) Como realizar la búsqueda de los estudios. Con las características seleccionadas, en las bases de datos médicas se escogen algunos estudios y se descartan otros que no cumplen con los criterios seleccionados; se recomienda para este propósito, seguir las recomendaciones del protocolo PRISMA 17 (**Figura 5.9**). Estos criterios aseguran en buena medida la homogeneidad de los estudios seleccionados y la confiabilidad para agruparlos; dicha homogeneidad puede ser luego evaluada con pruebas estadísticas como el valor Q que indica la probabilidad de obtener un resultado positivo falso (usualmente estimado en 5%); o el cálculo del estadístico de Inconsistencias I<sup>2</sup> que indican el grado de heterogeneidad de los estudios 18 incluidos. Las revistas médicas exigen estos cálculos para admitir la publicación de un metaanálisis.

**Figura 5.9. Recomendación del protocolo PRISMA 17. Flujoograma de búsqueda y análisis de las Publicaciones**



Para el cálculo del  $I^2$ , se requiere el valor  $Q$  y los grados de libertad del metaanálisis ( $n-1$  estudios incluidos) 19. El valor  $Q$  y su significación estadística se pueden obtener mediante el calculador en línea que aparece en internet: [www.psych.unl.edu/psycrs/handcomp](http://www.psych.unl.edu/psycrs/handcomp).

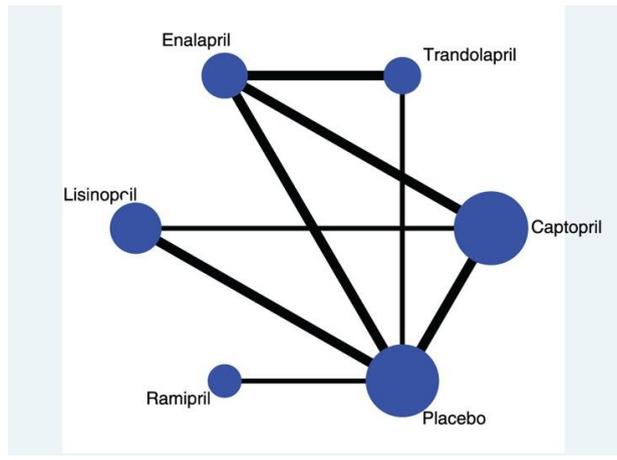
El cálculo de  $I^2$  (inconsistencia) se realiza con la ecuación:

Donde,  $gl$ = grados de libertad ( $n-1$  estudios incluidos). La interpretación del valor  $I^2$  se describe en la tabla anexa (Tabla 5.9).

**Tabla 5.9. Valores de  $I^2$  (Inconsistencia) y su interpretación**

Heterogeneidad baja	$I^2 = 25 \%$
Heterogeneidad moderada	$I^2 = 50 \%$
Heterogeneidad alta	$I^2 > 75 \%$

**Gráfico de nodos y líneas.** Si la cantidad de estudios comparativos de tratamientos en una enfermedad particular es muy grande, se puede ilustrar la cantidad de estudios y el tamaño de la muestra mediante el gráfico de nodos y líneas (**Figura 5.10**). Este gráfico indica los distintos metaanálisis que se pueden hacer con los medicamentos estudiados; ponemos aquí de ejemplo varios agentes antihipertensivos del tipo IECA.



**Figura 5.10. Gráfico de nodos y líneas.** Cuando el número de estudios y medicamentos de una clase terapéutica estudiados en una patología es muy grande, el gráfico de nodos y líneas permite captar rápidamente la cantidad de estudios comparativos versus un medicamento o placebo que están disponibles para hacer un metaanálisis.

El área del círculo es proporcional al número (muestra) de pacientes (n) y el espesor de las líneas a la cantidad de estudios publicados 20. En este gráfico, se indican cinco diferentes inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (IECA) estudiados en la insuficiencia cardiaca y la proporción de pacientes y estudios realizados. A partir de este gráfico, se observa que el metaanálisis con más pacientes y más estudios realizados incluye la comparación captopril versus placebo (7 estudios). La comparación ramipril versus placebo solo contó con un estudio y no es posible un metaanálisis con esta molécula. Otra manera, más práctica de hacerlo, es colocar sobre la línea que une dos nodos, el número de estudios publicados.

3) **Cálculo del Odds ratio o desigualdad relativa.** Realizar los cálculos estadísticos con los datos provenientes de los estudios seleccionados; p. ej. calcular el Odds ratio (desigualdad relativa) y su intervalo de confianza. Para

este fin se puede hacer una tabla y ordenar los estudios por autor, año de publicación, efecto del tratamiento nuevo (eventos, total de pacientes), efecto del tratamiento control (eventos, total de pacientes), peso del estudio, Odds ratio o desigualdad relativa y su intervalo de confianza. (Ver Tabla 5.3, sección estudios de casos y controles para este cálculo).

4) **Elaborar una gráfica de “bosque” o forest plot.** Esta gráfica tiene el intercepto 1 en el eje horizontal que indica la ausencia de diferencia entre los eventos estudiados o los tratamientos empleados; señalando a la izquierda valores “a favor” del tratamiento nuevo evaluado y a la derecha la ventaja con el tratamiento comparativo o control (**Figura 5.11**).

Los puntos del grafico de bosque corresponden a cada Odds ratio o desigualdad relativa y su intervalo de confianza. Un calculador de metaanálisis en línea está disponible en internet ([www.healthstrategy.com/meta/metainput.htm](http://www.healthstrategy.com/meta/metainput.htm)), el cual permite el cálculo del promedio Odds ratio o desigualdad relativa, introduciendo los valores individuales de cada estudio.

El siguiente ejemplo muestra un gráfico de “bosque”, un metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados con diferentes betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardiaca, con y sin comorbilidades asociadas 21. En todos los estudios se demuestra el efecto beneficioso de los betabloqueantes (BB) en comparación con el placebo.

**Figura 5.11. Gráfico de bosque**

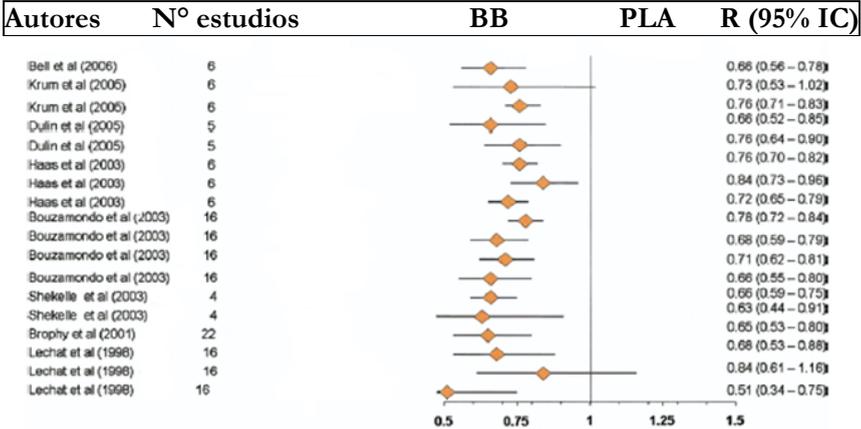


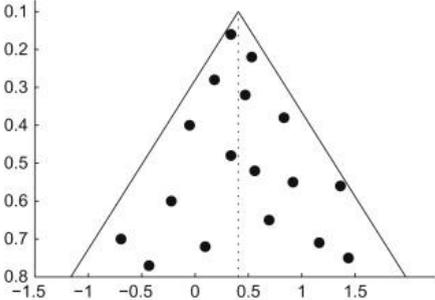
Gráfico de “bosque” en un metaanálisis. En el eje Y (vertical) se indica cada uno de los estudios (autores, año y número de estudios realizados); los rombos y líneas horizontales indican el valor de Odds ratio, RR riesgo relativo o desigualdad relativa, de cada estudio y sus límites de confianza de 95% (IC). En el eje X se representa el punto 1 neutral para el efecto de los tratamientos. A la izquierda de 1 aparecen los valores a favor del tratamiento nuevo y a la derecha los valores que favorecen el grupo control (un placebo o el tratamiento convencional).

5) **Gráfico de embudo invertido.** Se recomienda evaluar si hay sesgo en el metaanálisis, por haber incluido inadvertidamente alguna publicación con un número de casos elevados que arrastre el resultado final mediante el gráfico de “embudo” invertido (funnel plot) (Figura 5.12 y 5.13).

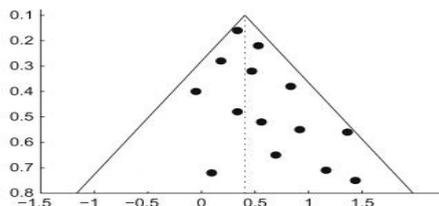
El gráfico de embudo invertido es una representación visual del log del efecto estimado del tratamiento (graficado en el eje horizontal Y), versus el log del error estándar (ES) del riesgo relativo (RR) (graficado en el eje vertical X).

En vista de que normalmente hay más muestras de estudios pequeños que de estudios grandes (n), los puntos que representan cada promedio se distribuyen ampliamente en la base y se estrechan a medida que van ascendiendo.

**Figura 5.12. Gráfico de embudo invertido simétrico hipotético en un metaanálisis. No hay signos de asimetría o espacios vacíos.**



**Figura 5.13. Gráfico de embudo invertido con asimetría en un metaanálisis.**



La flecha indica la zona sin puntos, correspondiente a estudios pequeños excluidos (en la base del embudo), característico del sesgo de publicación.

La asimetría en la distribución de puntos en el gráfico de embudo invertido se puede juzgar a simple vista, pero también puede ser demostrada matemáticamente mediante la regresión lineal de dichos puntos.

En un gráfico de embudo simétrico, el intercepto en el eje X debe estar cerca del cero central. Si se desvía considerablemente del cero central, es asimétrico y existe sesgo de publicación.

Más elaboradamente, la prueba matemática de Eger 22, que emplea los log del RR y los log del error estándar (ES) arroja un resultado significativo si la asimetría está presente en el gráfico de embudo, lo cual implica que hay sesgo de publicación.

En ocasiones, el debate intelectual entre varios grupos de científicos en la elaboración de un metaanálisis sobre de un tema particular ha generado la llamada “guerra de metaanálisis”; en la cual un grupo produce un metaanálisis como evidencia de una hipótesis y sus oponentes replican con otro; cada grupo afirmando que los otros han excluido o incluido equivocadamente algunos estudios importantes que influyen en el resultado. Muchos metaanálisis son publicados sin el gráfico de embudo porque muchas revistas científicas consideran suficiente la demostración de homogeneidad en los estudios con las técnicas citadas anteriormente (ausencia de heterogeneidad) y la prueba de robustez que se describe más adelante.

6) Robustez del metaanálisis. La evaluación de la sensibilidad del metaanálisis permite determinar la robustez. Esto se realiza retirando un estudio del grupo y repitiendo de nuevo todos los cálculos del metaanálisis; luego se reintegra el estudio y se retira el siguiente estudio y así sucesivamente con el fin de identificar si un estudio en particular influye en el resultado final. Si los resultados de este análisis demuestran igual dirección, magnitud y significación estadística, se dice que el metaanálisis es robusto y sus conclusiones confiables. Los detalles para realizar un metaanálisis se encuentran en la declaración PRISMA, la cual incluye también las recomendaciones para escribir un artículo de revisión 17. En términos reales, el metaanálisis es una prueba estadísticamente más poderosa que los estudios separados porque el tamaño de la muestra es mayor. No obstante, el metaanálisis tiene algunas limitaciones como las siguientes; en vista de que se juntan resultados que provienen de diferentes hospitales y países, además de médicos con diferente grado de experiencia, no existe una total homogeneidad en la población de ensayo, métodos de análisis, resultados y medidas de intervención terapéutica. Como mencionamos antes, deben establecerse claramente los criterios de la calidad de los estudios a incluir. Un riesgo intrínseco de los metaanálisis es la tendencia de los autores a incluir artículos con resultados positivos y dejar de lado los que tienen resultados negativos, lo cual podría introducir un sesgo importante. Respecto de lo anterior, hemos observado la incorporación creciente de estudios con resultados negativos, lo cual implica que este sesgo está desapareciendo. Es predecible entonces que la calidad de los metaanálisis sea variable. Si la heterogeneidad es estadísticamente significativa, no hay validez en el metaanálisis 18. Debe tenerse en cuenta también que uno o dos estudios grandes pueden arrastrar el resultado final si los demás estudios son pequeños. Finalmente, los metaanálisis deben ser puestos al día, a medida que nuevos estudios son publicados y las conclusiones podrían mantenerse o cambiar de sentido.

### **Estudios de no-inferioridad**

Cada vez más se realizan estudios para demostrar que la eficacia de un tratamiento nuevo es tan buena o igual al tratamiento convencional. El nuevo tratamiento podría tener otras ventajas, por ejemplo, menos eventos adversos, mayor facilidad de administración, menor costo; todo lo cual otorga valor al intento de demostrar que el tratamiento nuevo no es inferior respecto de la eficacia.

Para realizar estos estudios, se debe definir un margen de no-inferioridad, llamado delta ( $\lambda$ ); que constituye la diferencia más pequeña de tratamiento, la cual de ser cierta y comprobarse, significa que el nuevo tratamiento es inferior al estándar. Si la diferencia es menor a este número, indica que clínicamente son intercambiables terapéuticamente.

Si el límite superior del intervalo de confianza (IC) de 95 % es menor al delta antes descrito, el nuevo tratamiento NO es inferior. Un ejemplo de este tipo de estudio es el ACUITY 23 (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), en el cual se comparó la bivaliridina (un antitrombótico) contra el tratamiento estándar: heparina + un antiplaquetario inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con síndrome coronario agudo, a los 30 días de tratamiento. Los puntos finales isquémicos evaluados fueron muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización del miocardio. El margen de No inferioridad fue: (riesgo relativo) 1,25. El estudio halló una tasa de isquemia de 7,8, % en el grupo bivaliridina y 7,3 % en el grupo control, con un riesgo relativo de 1,08; 95 % de IC: 0,93- 1,24. Como el límite superior de IC establecido fue 1,24 (menor que el valor delta 1,25) se concluyó que había evidencia de NO inferioridad.

Es importante destacar que una mala interpretación frecuente es considerar que dos tratamientos sin diferencia estadísticamente significativa entre sí, son equivalentes y esto depende del perfil farmacológico de cada molécula y de sus eventos adversos; podrían observarse variaciones importantes si se evaluó la eficacia o seguridad (tasa eventos adversos), puesto que estas dos variables se mueven siempre en direcciones opuestas para dosis crecientes.

El tamaño de la muestra es importante porque será inversamente proporcional al cuadrado del margen delta; por ejemplo, en el estudio ACUITY, si se hubiese escogido 10 % de aumento en vez de 25 % (es decir, riesgo relativo 1,1 en vez de 1,25) se hubiesen requerido 6 veces más pacientes para la misma potencia del contraste (p. ej. > 50.000 pacientes en total). (Ver capítulo de Cálculo del tamaño de la muestra).

El margen se escoge antes de conocer la eficacia del control activo versus el placebo: una meta razonable es que el nuevo medicamento debe preservar al menos 50 % del efecto demostrado en estudios anteriores de un tratamiento versus placebo (llamado “efecto placebo putativo”). Al respecto, vale la pena destacar que la FDA de EU exige para cualquier medicación nueva antidiabética, en diabetes tipo 2, la evaluación del riesgo cardiovascular de la nueva medicación comparada contra un placebo 24.

## Los marcadores sucedáneos como punto final en un estudio clínico

En los estudios clínicos, un sucedáneo (surrogate), también llamado marcador o biomarcador, es una medición que puede correlacionarse con el punto final verdadero de un tratamiento específico, pero que no necesariamente garantiza esa correlación. La palabra proviene del latín *subrogare* que significa sustituto. Este sucedáneo o biomarcador que sustituye el punto clínico final en un estudio puede reflejar alguna función del paciente; es entonces un indicador medible objetivamente que evalúa un proceso biológico, un estado patológico o la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica 25.

### Ventajas y limitaciones de los biomarcadores en estudios clínicos

La ventaja principal de los biomarcadores es que son más baratos y más fáciles de medir que un verdadero punto final; además son más rápidos de evaluar; por ejemplo medir la presión arterial es más fácil que medir la función del ventrículo izquierdo con un ecocardiograma, y este último a su vez es más fácil de medir que la mortalidad por hipertensión a largo plazo porque esto último toma varios años de estudio.

El profesor A Bradford Hill 26 elaboró una guía de las características de un marcador para que tenga relación causal con un fenómeno biológico particular. Estos criterios han sido aplicados también en estudios epidemiológicos (**Tabla 5.11**).

**Tabla 5.11 Características ideales de un biomarcador**

Característica	Significado
Fortaleza	Asociación (correlación) fuerte entre el marcador y el resultado
Consistencia	La asociación debe persistir entre individuos, en diferentes tiempos, lugares y circunstancias
Especificidad	El marcador se debe asociar a una enfermedad en particular
Temporalidad	Los cambios en el marcador y el cambio clínico deben ocurrir paralelamente
Gradiente biológico	El aumento en dosis o intensidad de la intervención debe aumentar la respuesta en el marcador y en la enfermedad
Credibilidad	Debe haber un mecanismo explicativo entre el marcador, la patogenia de la enfermedad y la intervención realizada
Coherencia	Debe existir asociación entre la historia natural de la enfermedad y el marcador

Debe haber un mecanismo explicativo entre el marcador, la patogenia de la enfermedad y la intervención realizada

## **Coherencia**

Debe existir asociación entre la historia natural de la enfermedad y el marcador

Desde el punto de vista estadístico se han elevado algunas alertas en relación con los marcadores; su varianza puede diferir de la varianza del punto clínico final. Si se toma un valor anormal del marcador como criterio de inclusión en un estudio, este puede mejorar sin tratamiento por la variación estadística natural de la patología y esto reduce la potencia del estudio o también podría aumentar por efecto del fármaco cuando se esperaba que disminuyera.

En la práctica clínica diaria utilizamos muchos marcadores en despistaje, en diagnóstico y en el pronóstico de una patología, por ejemplo, el tiempo de recaída en pacientes con cáncer como sucedáneo de la sobrevida; la presión ocular en lugar de la pérdida de visión en casos de glaucoma.

En la estratificación de una enfermedad neoplásica se usa el número de ganglios linfáticos afectados como marcador del pronóstico. En el diagnóstico también usamos muchos otros, como T3 en el suero, el electrocardiograma, los autoanticuerpos etc. En el monitoreo de una patología, por ejemplo, se usa cotidianamente la concentración de glucosa sanguínea, la presión arterial y el FEV1 27.

En el monitoreo del efecto de una medicación para la insuficiencia cardíaca se ha empleado la concentración de péptido natriurético en plasma (BNP, BNP-NT) como marcador de la eficacia de un medicamento en insuficiencia cardíaca; no obstante, los medicamentos que inhiben la peptidasa que lo degrada, como el sacubitril-valsartan, aumentan este marcador y al mismo tiempo mejoran notablemente la enfermedad.

En las tablas siguientes **5.12 y 5.13**, se muestran algunos marcadores aceptados y validados en estudios clínicos.

**Tabla 5.12. Marcadores sucedáneos utilizados en estudios clínicos**

<b>Marcador sucedáneo</b>	<b>Predictivo de</b>
HbA1c	Complicaciones microvasculares de diabetes
FEV <sub>1</sub>	Mortalidad en EPOC
Presión arterial	Eventos cardiovasculares primarios y secundarios
Carga viral	Sobrevivencia en infección por VIH
Colesterol plasmático	Eventos cardiovasculares primarios y secundarios
Presión intraocular	Pérdida visual por glaucoma
Recuento linfocitos CD4	Progresión de SIDA en pacientes con VIH

HbA1c= hemoglobina glucosilada. EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hay que ser cuidadoso al interpretar resultados en los cuales se usa un marcador sucedáneo porque este puede no reflejar el cambio real que ocurre por algún efecto adverso de la medicación o en la mortalidad de los pacientes; por ejemplo en el estudio ILLUMINATE, en el cual se evaluó el torcetrapib para aumentar la HDLcol, reducir la LDLcol y brindar protección cardiovascular; ocurrió algo paradójico, a pesar de que la LDL disminuyó y la HDL aumentó, la mortalidad cardiovascular se elevó al aumentar la presión arterial, un efecto adverso inesperado de la medicación que obligó a suspender dicho estudio 28.

Se han descrito 4 niveles de confiabilidad en marcadores sucedáneos que se utilizan en la evaluación de medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca: Nivel 1, Sucedáneo que evalúa verdaderamente la eficacia (muerte). Nivel 2, Sucedáneo validado que cambia con el tratamiento y se correlaciona altamente con la morbilidad y mortalidad (presión arterial sistólica en estudios de hipertensión). Nivel 3, Sucedáneo no validado que probablemente predice un

beneficio clínico. Nivel 4, Sucedáneo que evalúa una actividad biológica pero no se correlaciona con los resultados.

La mayoría de los marcadores actuales se ubican en el nivel 3 o 4. En estudios de tratamientos para la insuficiencia cardíaca (IC), se han estudiado unos 50 marcadores biológicos en pacientes con IC y fracción de eyección reducida o preservada; clasificados de acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad; estos incluyen marcadores de: 1. Distensión miocárdica, 2. Daño miocárdico, 3. Estrés oxidativo, 4. Remodelación de la matriz extracelular, 5. Inflamación y 6. Activación neurohormonal 29 (Tabla 5.13). Como indicamos anteriormente, la mayoría de los marcadores de esta lista requieren de estudios de validación.

**Tabla 5.13. Marcadores sucedáneos usados en estudios con fármacos para la insuficiencia cardíaca.**

<b>Tipo de marcador de acuerdo al cambio fisiopatológico miocárdico</b>	<b>Marcador sucedáneo</b>
Distensión miocárdica	ANP, BNP, NT-proBNP, MR-proANP, sST2, GDF-15, Neuregulina
Daño miocárdico	Troponina T e I, CKMB, Proteína ligadora de ácido, sFAS, HSP60, sTRAIL, Pentraxina 3
Estrés oxidativo	LDL oxidada, mieloperoxidasa, isoprostanoides urinarios y plasmáticos, biopirinas urinarias, 8-hidroxil 2' deoxiguanosina, malondialdehido plasmático

Remodelación de matriz extracelular	Metaloproteinasas 2, 3, 4, 8,9; IL-6, TIMP 1, propéptidos de colagenasa, péptido terminal de colágeno tipo III, miostatina, Sindecán-4, galectina-3
Inflamación	Proteína C reactiva, Factor de necrosis tumoral $\alpha$ , FAS (APO-1), IL-1, 10, 18, Prolactinonina, citosinas, adipocinas
Activación neurohormonal	Noradrenalina, renina, angiotensina II, aldosterona, arginina vasopresina, copeptina, endotelina-1, urocortina, cromogranina A y B, MP-pro ADM, adrenomedulina

Otros marcadores sucedáneos cardiovasculares usados en estudios clínicos han sido la distancia caminada en 6 minutos para evaluar mejoría en pacientes con hipertensión pulmonar y algunos marcadores de aterosclerosis como la rigidez arterial, la calcificación vascular y el espesor de la íntima-media de las arterias carótidas.

## **DISEÑOS ADAPTATIVOS EN ESTUDIOS CLINICOS**

Los estudios clínicos adaptativos han sido definidos por la FDA de los EU como aquellos “estudios que incluyen la oportunidad planificada de modificar uno o más aspectos del protocolo y la hipótesis inicial, basándose en el análisis de los resultados y datos de los pacientes incluidos en el estudio” 30.. Este análisis permite detener un brazo del estudio basándose en los resultados obtenidos a medida que este avanza. Los estudios que incorporan biomarcadores también permiten ajustar la población del estudio para agregar brazos adicionales al estudio en curso, anexando otros subgrupos de pacientes.

Mediante la aleatorización adaptada a los resultados se puede cambiar la asignación de un tratamiento de acuerdo con el brazo de tratamiento que más favorece a los pacientes; un ejemplo de aplicación de este tipo de diseño experimental es el estudio BATTLE-2 en pacientes con cáncer de pulmón avanzado 31; un diseño de Protocolo Maestro con varios brazos de medicamentos pertenecientes a empresas farmacéuticas diferentes.

Los diseños adaptativos de estudios clínicos deben ser éticos (cumplir con Declaración de Helsinki), doble ciego, aunque pueden tener una fase abierta, aleatorizados y reflejar la práctica médica verdadera; deben aumentar la probabilidad de desarrollo de la investigación, reducir la asignación de pacientes a grupos ineficaces de tratamiento y permitir la finalización precoz del estudio clínico, por ineficacia o superioridad evidente del tratamiento.

El diseño secuencial de los grupos de tratamiento permite la evaluación repetida (diaria, semanal, mensual) de los resultados de los brazos del estudio y su comparación estadística, a fin de detenerlo una vez que sea respondida la pregunta relevante del protocolo de investigación. Este análisis se hace fácilmente con las historias clínicas electrónicas y los datos capturados de ellas. El costo de estos análisis es bajo y permite detener un estudio de forma más temprana que lo planificado. Obviamente, esto limita la posibilidad de conocer los resultados que se hubiesen obtenido en un plazo más largo, de haberse cumplido con la duración establecida en el protocolo 32.

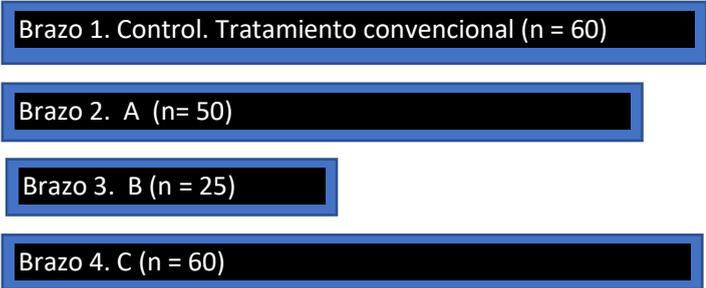
Entre los años 2012 y 2015, se hicieron 245 estudios clínicos adaptativos y diseño secuencial de grupos; mayoritariamente en patologías como el cáncer y enfermedades cardiovasculares. También se hicieron diseños con adaptación de grupo a una dosis de tratamiento y otros con adaptación al tamaño de la muestra (en infecciones, enfermedades parasitarias, alteraciones de la conducta).  
33

**Monitoreo interno en estudios adaptativos**

El diseño adaptativo de estudio clínico debe contar con el monitoreo interno de los resultados; de forma continua, con evaluación estadística de los datos clínicos, realizado por un Comité Independiente de Monitoreo, con base en consideraciones éticas y de recursos para la investigación. Este monitoreo permite detener un brazo del estudio o el estudio completo, una vez que la pregunta científica del protocolo encuentra respuesta. Los motivos para detener un brazo del estudio son la superioridad o la futilidad al comparar con el grupo control que recibe el tratamiento convencional (**Figura 5.14**).

Es indispensable que el Comité Independiente de Monitoreo este en un sitio diferente a los hospitales donde se lleva a cabo el estudio, sin contacto con los médicos, los pacientes ni con los patrocinantes, para que su análisis estadístico, conclusión y decisión de suspender un brazo sea imparcial, ellos deben aleatorizar la muestra o abrir un nuevo brazo de estudio; basándose en el análisis estadístico continuo de los resultados. Es importante por esto último que no reciban influencia de estos grupos de interés. Además, se recomienda que este Comité tenga una fuente de financiamiento separada del financiamiento del estudio que se lleva a cabo, para evitar alguna influencia por esta vía 33.

**Figura 5.14. Estudio clínico adaptado a resultados. Diseño experimental**



0 .....N.. (pacientes por brazo de estudio, según protocolo) 100

0.....Duración del estudio (meses)..... 12

En esta figura se representa un modelo general de estudio clínico adaptativo de cuatro brazos, planificado con 100 pacientes por cada brazo (medicamentos antineoplásicos A, B y C) según el tamaño de la muestra y una duración de 12 meses. El primer brazo en detenerse (medicamento B) por futilidad es el brazo número 3 ( $p > 0,05$  vs. control) a los tres meses de tratamiento y con 25 pacientes tratados en los grupos tratado y control, respectivamente. El brazo número 2 (medicamento A) se detiene por igual motivo cuando había acumulado 50 pacientes a los 6 meses de tratamiento. El brazo número 4 (medicamento C) es detenido por superioridad del tratamiento cuando había acumulado 60 pacientes en 7 meses de tratamiento. En total solo fueron tratados 195 pacientes, en un estudio que contemplaba tratar 400; obviamente, hay ahorro en tiempo, esfuerzo y dinero. Los pacientes que no respondieron a los tratamientos A y B pueden ser incorporados al brazo 4 de eficacia comprobada, para cumplir así con los postulados éticos de investigación clínica.

### **Diseño por aleatorización adaptada a resultados**

**Limitaciones.** En la aleatorización adaptada a resultados, se asigna una mayor proporción de pacientes al azar a los brazos de tratamiento que están arrojando mejores resultados, con la desventaja de que surja un gran desequilibrio entre el número de pacientes tratados en los brazos experimentales y un número pequeño de pacientes en el brazo control; esto debilita el análisis estadístico por sesgo de aleatorización, aun empleando métodos estadísticos especiales para estos casos, por ejemplo las pruebas de Games, Howell, Tanhane, Welch o Dunnett. La desigualdad entre los grupos conduce a la aparición de varianzas desiguales y esta desigualdad puede afectar dramáticamente la potencia estadística. Si los resultados son favorables a un medicamento del estudio, este tipo de diseño experimental requiere confirmación posterior de los resultados en estudios con mayor número de pacientes y escasa diferencia en el número de pacientes por grupo.

### **Estudios clínicos con un protocolo maestro o plataforma de estudio clínico**

El estudio clínico con un protocolo maestro se usa para evaluar múltiples tratamientos, en varios brazos de diseño experimental, con la particularidad de que las moléculas en evaluación pertenecen a diferentes empresas

farmacéuticas. En este tipo de estudio se detiene el brazo donde falla la actividad farmacológica correspondiente; por ejemplo, cuando no hay actividad antitumoral en medicamentos con actividad antineoplásica, en pacientes con biomarcador específico identificado en el tipo histológico de tumor; luego se puede agregar un nuevo brazo de tratamiento al estudio cuando surge un tratamiento prometedor disponible.

El protocolo maestro está diseñado para aplicar una o más intervenciones en varias o en una sola enfermedad, definidas por la presencia de un biomarcador particular en un subtipo de patología; estos protocolos pueden ser de tres tipos: en paraguas, en cesta o en plataforma. La modalidad en paraguas se refiere a la identificación de varios biomarcadores que están presentes en un grupo de pacientes, dejando fuera a quienes no lo tienen. La modalidad en cesta contempla incluir pacientes con varios tipos histológicos de tumor que luego son seleccionados para participar si tienen presente un blanco específico de tratamiento. Pueden ser estudios controlados o no controlados 34.

**Ventajas:** este tipo de diseño experimental permite probar rápidamente un tratamiento nuevo abriendo otro brazo, ofreciéndose así una esperanza de curación o alivio al paciente que reúne los criterios de inclusión. En el estudio BATTLE-2 se empleó este diseño, combinado con la selección de pacientes según la presencia del biomarcador KRAS mut en la biopsia del tumor de pulmón 31.

**Desventajas:** es necesario convencer a diferentes empresas farmacéuticas para que participen con un nuevo medicamento y probarlo en la plataforma de estudio, con el inconveniente de que algunas empresas no desean compartir sus datos con otras de la competencia, aportando dinero y materiales. Por otra parte, han surgido problemas ocasionales con el proceso de registro sanitario y el uso de los resultados para este fin; sin embargo, el estudio deja en claro cuales moléculas produjeron resultados negativos.

### **Diseño experimental basado en biomarcadores. Protocolo maestro**

Este tipo de estudio, en el caso de las neoplasias, permite seleccionar el biomarcador apropiado al tipo de cáncer que se va a tratar, asociado con otras medidas de mejoría. Estos estudios solo se pueden hacer si hay evidencia sólida de la asociación del biomarcador con el tipo específico de cáncer y el tipo de evidencia positiva o negativa con la tumoración. Por ejemplo, se podrían incluir solo los pacientes con un biomarcador positivo y no incluir a quienes lo presentan negativo; este diseño experimental evita la futilidad del estudio. Este

diseño fue empleado en el estudio BATTLE 2, en cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas 31, con protocolo maestro y diseño aleatorizado según la presencia del marcador KRAS mut en la biopsia del tumor (**Figura 5.15**).

**Figura 5.15. Diseño adaptado a la presencia de marcador *KRAS mut* en cáncer avanzado de pulmón. Tratamientos: erlotinib (grupo control), MK2206, AZD6244 y sorafenib. Abajo, número final de pacientes y empresa propietaria de cada molécula**

Inclusión- Biopsia del tumor de pulmón: cáncer células no pequeñas. Tipificación con marcador: <i>KRAS mut (+ o -)</i>
Etapa 1. (n= 200). Asignación adaptativa aleatoria de pacientes, de acuerdo con marcador <i>KRAS mut +</i>
Etapa 2. Modelaje estadístico y asignación adaptativa al mejor tratamiento, según resultados de etapa 1 (4 brazos, n y empresa)

En este estudio (BATTLE 2), 200 pacientes fueron aleatorizados de acuerdo con la presencia del marcador tumoral KRAS mut, en dos etapas. Al final, los grupos quedaron numéricamente muy desequilibrados en relación con el brazo control, lo cual requiere de tratamiento estadístico especial. Los medicamentos MK 2206 Y AZD 6244 demostraron superioridad al combinarse entre sí y con erlotinib. iMEK= inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos, hiperactiva en algunas neoplasias. iAKT= inhibidor de la proteína cinasa de serina/treonina que bloquea la proliferación celular. Erlotinib= inhibidor de la fosforilación de la proteína cinasa asociada al factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Sorafenib= inhibidor de múltiples proteína cinasas. Los últimos 4 brazos se hicieron con diseño de etiqueta abierta, lo cual pudo haber generado sesgos de selección.

Eventualmente, los investigadores pueden decidir extender el estudio a pacientes con cierto límite de corte en el biomarcador en estudios híbridos de Fase II/III.

**Diseños híbridos de Fase II/III**

En farmacología clínica de medicamentos antineoplásicos, los estudios de Fase II evalúan la eficacia antitumoral de forma preliminar (n= 300) y luego, en los de Fase III (n=1000-3000) se confirman los hallazgos.

Se puede hacer un estudio clínico híbrido de Fase II y III, en el cual los pacientes que mejoraron en la Fase II, según la evaluación secuencial de los resultados, continúen en la Fase III del estudio para acelerar la obtención de resultados; a diferencia de lo que ocurre con un estudio de Fase II y otro de Fase III por separado. La Fase II serviría para detectar compuestos inactivos y agregar pacientes al estudio de Fase III que este arrojando una mayor tasa de sobrevida.

La desventaja de este estudio híbrido es que se limita la posibilidad de elaborar un protocolo estructurado de Fase III con base en lo hallado en la Fase II 33.

El protocolo de un estudio adaptativo debe ser elaborado por un grupo de investigadores con alta experiencia en una enfermedad en particular: un ejemplo es el estudio STAMPEDE 35 que evaluó la abiraterona, prednisona, radioterapia local y supresión de andrógenos en cáncer de próstata de diagnóstico reciente, durante dos años de tratamiento; el estudio fue de múltiples etapas, abierto porque los médicos decidieron que no era posible enmascarar los tratamientos con un diseño a doble ciego. Como mencionamos al inicio de este capítulo y en el dedicado al efecto placebo, los estudios más confiables científicamente son los realizados a doble ciego. Cuando los médicos investigadores conocen la medicación que están administrando es inevitable introducir un sesgo.

## **OBSERVACIONES A LA APLICABILIDAD DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS**

El estudio clínico controlado, a doble ciego y aleatorizado es el más apreciado por los investigadores y por los profesionales de la salud de una manera general y por lo tanto se otorga gran confiabilidad a sus resultados para la demostración de eficacia y seguridad de un medicamento o de un nuevo procedimiento médico. Sin embargo, los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes son muy estrictos por razones científicas y éticas; allí radica su fortaleza.

Pero un aspecto débil de dichos estudios se relaciona con el tipo de paciente con igual patología, evaluado y tratado cotidianamente en la consulta médica.

Al respecto, se ha calculado que en los estudios aleatorizados de nuevos medicamentos en cáncer participa el 5 % de los adultos afectados (una minoría destacable) por la enfermedad y 60 % de niños afectados por cáncer; esta última cifra se piensa que ha contribuido grandemente al aumento notable de la sobrevida de niños con cáncer 36.

La diferencia entre el ejercicio clínico cotidiano y los estudios aleatorizados explica en parte el retardo en usar, y a veces el reducido uso, de los tratamientos nuevos basados en evidencia obtenida científicamente. Otro factor que puede operar en este retardo en la aplicación de nuevos descubrimientos es su costo y el apego del médico al manejo de medicamentos y procedimientos ya conocidos, porque está familiarizado con sus dosis, eficacia y manejo de sus efectos adversos.

Los estudios observacionales tienen la ventaja comparativa de que permiten evaluar el beneficio, la falta de efecto y la iatrogenia causada por un medicamento en la situación clínica cotidiana, inclusive permiten evaluar el medicamento en subgrupos que fueron excluidos de los estudios aleatorizados, y tienen el potencial de generar hipótesis a ser probadas en estudios posteriores.

Obviamente, si los estudios observacionales son muy grandes, tienen la debilidad de estar sujetos a sesgos e interpretaciones erradas. Estos sesgos pueden ser eliminados, como se mencionó anteriormente, haciendo más riguroso el análisis estadístico y descartando factores de confusión.

Un ejemplo práctico de lo antes comentado se relaciona con la evaluación de medicamentos para tratar la insuficiencia cardíaca; los estudios observacionales han tenido gran utilidad para evaluar la eficacia de los bloqueantes adrenérgicos beta (BB) y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en poblaciones excluidas de los estudios experimentales aleatorizados, por ejemplo, han permitido obtener buenos datos en pacientes mayores de 65 años, en pacientes con comorbilidades y en aquellos con fracción de eyección conservada (disfunción diastólica) 37, 38.

En otro orden de ideas; la precisión en el diagnóstico de la causa de muerte es muy importante cuando el punto final en el estudio comparativo de dos medicamentos es la muerte de origen cardiovascular, lo cual no puede ser verificado en algunos casos y las muertes son clasificadas como de causa desconocida. Para reducir al máximo las imprecisiones, los coordinadores del estudio designan un Comité Centralizado que actúa a ciegas para examinar las causas de las defunciones, porque este puede ser un asunto crítico en el análisis estadístico. Este % de muertes por causa desconocida es variable; por ejemplo, si es un solo equipo de investigación o si son varios como ocurre en los estudios multicéntricos; la variación puede ser de 7,0 % a 21,7 % si es uno solo, o son varios grupos de investigadores, respectivamente 39.

## OTROS TIPOS DE ESTUDIOS CLINICOS

### Estudios costo-efectividad

Los estudios de costo-efectividad surgen por el aumento de los costos de atención médica y comparan el costo relativo de una intervención en salud contra alguna medida de evolución científico-médica, tales como: tasa de mortalidad, años de vida salvados, muertes prematuras evitadas, años de calidad de vida (QALY), o algún otro parámetro de evolución del paciente. Son estudios de tipo económico que permiten tomar decisiones a los administradores de salud, aunque sabemos que es éticamente discutible monetizar procedimientos terapéuticos o preventivos relacionados con los años de expectativa de vida, calidad de la vida y la probabilidad de morir.

En estos estudios lo que se calcula es una proporción o razón matemática, colocando en el numerador el costo del procedimiento y en el denominador el resultado obtenido.

En este tipo de estudio se comparan los costos y las consecuencias (positivas) de dos tratamientos. Un tratamiento se considera efectivo si los beneficios obtenidos justifican los costos, pero como se comparan dos procedimientos, uno de ellos puede resultar más barato y brindar eficacia similar al más costoso.

El otro aspecto que se puede considerar es que la información obtenida del estudio nos sirva para eliminar posibles desigualdades entre pacientes de acuerdo a su estatus económico o etnia.

El beneficio se mide en unidades convencionales, como una suma algebraica de ventajas e inconvenientes. Por otra parte, estos estudios permiten escoger la opción más económica para obtener una ventaja médica determinada.

Un ejemplo de aplicación práctica, de estudios de costo-eficacia, es el uso actual en muchos países del estudio de autodetección bienal de cáncer intestinal, en personas de 60-74 años, mediante el envío por correo de la prueba de sangre oculta en heces (prueba del guayaco, o prueba inmunoquímica en heces, en tres muestras, con intervalos de pocos días); la muestra y su resultado es enviada por correo de vuelta al laboratorio de análisis; si el resultado es positivo, el paciente es convocado para colonoscopia de seguimiento y eventual tratamiento 40. Con este método, la reducción de costos para el sistema de salud, y la obtención de más años de vida y más años de trabajo para el paciente

es notable porque se detecta el cáncer de colon precozmente, en comparación con la detección tradicional hospitalaria de este tipo de cáncer.

Otro ejemplo de estudio costo-eficacia es el relacionado con los diferentes métodos terapéuticos empleados en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas en la posmenopausia; un estudio de 2,5 años de duración reveló que el tratamiento más económico, o de menor costo-eficacia, es la administración de alendronato vía oral semanal o la administración de zoledronato vía parenteral; comparado con otros medicamentos como el denosumab y el teriparatide 41, los cuales mostraron un costo superior al alendronato y zoledronato en 46.000 y 455.000 dólares USA, respectivamente, por fractura vertebral evitada. Como referencia, el precio promedio de una tableta de alendronato de 70 mg (genérico) que se administra una vez por semana es de 4,5 USD. En el estudio que duró 130 semanas, el costo total del alendronato fue 585 USD.

### **Estudios de Costo-Beneficio**

Este tipo de estudios es realizado para establecer comparaciones en términos de unidades monetarias. Es una variante del estudio costo-efectividad. La medida de la evolución es convertida en unidades monetarias. Tanto los costos, como los beneficios se expresan en unidades monetarias.

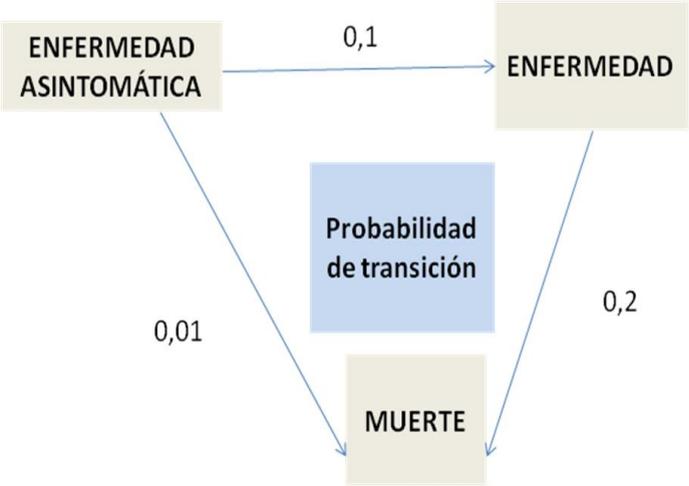
Dichos estudios están influenciados por la institución o la compañía que los realiza.

Es complejo para los administradores de salud el intentar la evaluación económica de una ventaja médica, aun cuando dicha ventaja deba ser usada éticamente sin importar el costo, la realidad lo puede impedir porque dicho costo a veces no puede ser cubierto por el seguro privado o por el sistema de atención médica pública del Estado. Tomando en cuenta que los recursos económicos para atención médica son limitados, es importante hacer estos estudios para decidir sobre las opciones de tratamiento o prevención.

Estos estudios se pueden hacer mediante simulaciones que requieren de datos reales de evolución de la enfermedad y datos de los cambios de severidad de la patología (leve, moderada, severa). Al respecto, el modelo matemático de Markov (**Figura 5.16**) es el más usado en la evaluación económica de intervenciones en salud. Este método utiliza los estados de la enfermedad para representar todas las consecuencias posibles de una intervención médica que se desea emplear. En cáncer, por ejemplo, el modelo incluye la evolución de los

pacientes o “transición” en el tiempo y los ciclos o periodos de semanas o meses de un estado a otro o “probabilidades de transición”, por ejemplo, de la etapa asintomática de la enfermedad a la etapa con síntomas y de allí a la muerte. El tiempo que transcurre el paciente en cada estado y en las transiciones está asociado a un costo y a una evolución en salud. Un grupo de pacientes o cohorte que recibe un tratamiento puede ser comparado con otro grupo similar que recibe otro tipo de tratamiento, a partir de allí se pueden calcular costos por paciente, por unidad de tiempo, por tipo de tratamiento, por hospital.<sup>42</sup>

**Figura 5.16. Modelo de Markov. Estados de la patología y probabilidades de transición en cifras. El estado de la enfermedad evoluciona por etapas que pueden separarse para el análisis.**



### ESTUDIOS DE FARMACOCINÉTICA

**Objetivo:** El objetivo de los estudios de farmacocinética es predecir la dosis óptima de un medicamento, obtener datos de concentraciones en sangre versus tiempo, vida media, volumen de distribución y la posología del mismo. Con estos datos se puede determinar su rango de dosis terapéutica para su empleo en la clínica cotidiana.

### **Información farmacocinética obtenida acerca de la molécula estudiada**

1. Absorción de la molécula. Factores que influyen.
2. Distribución tisular. En sujetos sanos y en poblaciones específicas.
3. Metabolismo del medicamento. Tipos de metabolitos.
4. Eliminación. Vías de eliminación. Identificación de poblaciones en riesgo.

### **Casos en los cuales se realizan estudios de farmacocinética**

1. Si la molécula es nueva.
2. Si la formulación tiene nueva presentación.

O en ocasiones para la comparación de lotes de medicamentos (solamente si hay sospecha de diferencias)

### **Tipos de estudios:**

1. Con una sola dosis.
2. Luego de múltiples dosis (para identificar el estado de equilibrio)

### **Datos obtenidos**

La dosis por vía oral es comparada con la forma de referencia intravenosa. Se calcula el área bajo la curva de concentración por unidad de tiempo de la molécula (mg/ml/h).

### **Datos obtenidos con el estudio de farmacocinética.**

1. Biodisponibilidad absoluta y relativa del medicamento nuevo (% de absorción).
2. Pico plasmático y su latencia (min, horas). Identificación de la  $C_{max}$  (concentración máxima alcanzada).  $T_{max}$  (tiempo para lograr la  $C_{max}$ )
3. Estado de equilibrio y su latencia (min, horas).
4. Estudios de bioequivalencia
5. Se realizan para evaluar:
6. Formulaciones iguales con fabricantes distintos.
7. Proporcionalidad dosis-respuesta.
8. Estudios de distribución de un medicamento
9. Requieren el estudio previo en animales.
10. Estudian la unión a proteínas para cuantificar su magnitud.
11. Se evalúa la permeabilidad meníngea y la permeabilidad en leche materna.

## **Estudios de metabolismo de drogas**

La identificación de los metabolitos de una molécula determinada requiere de técnicas químicas sofisticadas de tipo analítico

Se puede identificar el efecto de primer paso y su magnitud.

Se identifica el grado de inducción enzimática producida por acción de la droga y los factores que modifican el metabolismo.

La población que puede participar en estudios de metabolismo de medicamentos puede ser de voluntarios sanos o de pacientes con patologías específicas.

## **LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA Y LA PRACTICA MÉDICA**

El término, medicina basada en la evidencia ha despertado interés entre los profesionales de ciencias de la salud debido a los beneficios derivados de su aplicación.

En 1992 fueron publicados los principios básicos de la medicina basada en evidencia y fue definido como un nuevo paradigma de la practica medica que le resta importancia a la intuición, a la experiencia clínica no sistematizada y al razonamiento fisiopatológico como bases suficientes para tomar decisiones clínicas; enfatizando por el contrario la toma de tales decisiones en la evaluación de la evidencia obtenida en la investigación clínica 43, lo cual requiere del médico la destreza para investigar en la literatura médica y evaluar lo que ha sido publicado .

Sackett, ha definido la medicina basada en evidencia como “el juicio concienzudo y el tratamiento de los pacientes en forma individual” 44.

La práctica clínica que produce la mejor relación beneficio-riesgo, consiste en realizar diagnósticos y aplicar terapéuticas apropiadas para los pacientes individuales en determinadas situaciones clínicas, basados en estudios clínicos bien conducidos y muy consolidados. La medicina basada en la evidencia proporciona una estructura sólida para el manejo de los pacientes con diagnósticos particulares o también en casos de sintomatología poco específica.

En la práctica diaria, el médico se enfrenta con muchas variables y dudas a las cuales les debe encontrar solución y la forma habitual de resolverlas es emplear la experiencia y conocimiento acumulado, o mediante la consulta a colegas más expertos o especializados; si esto no resulta suficiente, consulta la bibliografía relacionada con el tema. Llegado a este punto el problema radica en el escaso tiempo para leer artículos de revistas científicas que tienen los médicos en su ejercicio diario y el volumen de información científica consultable que tiene extremos de baja y alta calidad en su realización y contenido; toma entonces importancia la clasificación de los estudios publicados según su calidad.

Tradicionalmente, los médicos en ejercicio han basado el diagnóstico y el tratamiento en el conocimiento adquirido a través de sus estudios formales, la experiencia personal, la práctica habitual y la opinión de los expertos. Sin embargo, esta forma de resolver problemas diagnósticos o terapéuticos en algún momento puede ser inadecuada y puede generar errores que comprometan el diagnóstico, la evolución del paciente y el tratamiento de patologías poco frecuentes en la práctica médica. Un ejemplo de práctica médica sin evidencia científicamente obtenida fue la recomendación ampliamente difundida en libros de pediatría, de acostar los bebés boca abajo para disminuir la muerte súbita, hasta que el estudio sistemático con protocolos bien conducidos demostró que la forma más segura de acostarlos era boca arriba 45.

La medicina basada en la evidencia es un movimiento iniciado por un grupo de médicos, investigadores, educadores, planificadores de salud y otros grupos profesionales para optimizar la aplicación de los descubrimientos derivados de la investigación básica y clínica.

## **COMPONENTES CONCEPTUALES DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.**

La medicina basada en la evidencia es una forma de enfrentar los problemas clínicos, utilizando los resultados originados en la investigación científica para resolverlos. Es la utilización juiciosa de las mejores evidencias disponibles en la toma de decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, e implica la incorporación de la experiencia del clínico para balancear los riesgos y beneficios de una prueba diagnóstica o un esquema terapéutico para un paciente, lo cual incluye los riesgos potenciales de sufrir reacciones adversas y también reducir al máximo la iatrogenia 44.

Aunque haya información proveniente de la medicina basada en evidencia científica, gran parte de las decisiones médicas se toman con base en la interpretación y juicio del médico, lo cual es un proceso parcialmente subjetivo y difícil de evaluar cualitativa y cuantitativamente; especialmente cuando no se tiene disponible una evidencia relevante.

Las pruebas diagnósticas confirman y dan certeza al diagnóstico o pronóstico de la enfermedad en un individuo y orientan a los médicos a decidir el tratamiento o ahondar en otras pruebas complementarias que deban realizarse. Pero la precisión de una prueba depende de su sensibilidad y especificidad. Los problemas clínicos más complejos requieren de un análisis basado en estudios clínicos con análisis estadístico especializado para considerar las múltiples variables presentes en la interpretación de los síntomas y signos, así como la evolución y la eficacia terapéutica.

Los médicos responsables integran la destreza clínica personal con la mejor evidencia disponible obtenida de estudios clínicos bien planificados, ejecutados con cuidado y de resultados reproducibles. Adicionalmente, se auxilian con parámetros médicos objetivos y exámenes de laboratorio que les permiten evaluar la evolución de la enfermedad y la eficacia terapéutica de un tratamiento determinado.

También se toman decisiones clínicas tomando en cuenta la calidad de vida del enfermo y la adaptación del paciente al tratamiento; este punto está desarrollado con mayor amplitud en el capítulo de este libro dedicado a evaluación de la calidad de vida.

Los pacientes influyen en el cuidado de su salud y solicitan opiniones para escoger y cumplir un tratamiento. En la actualidad, por vía de fuentes electrónicas de información, un mayor número de pacientes tiene acceso a la información clínica y a los tratamientos; esto influye notablemente en la aceptación del diagnóstico, el cumplimiento del tratamiento farmacológico, así como en la interpretación de las reacciones adversas por parte del paciente.

La solidez científica de la evidencia médica genera grados de confiabilidad en una terapéutica determinada. La escala de calidad de la evidencia permite al médico sustituir el tratamiento que acostumbraba a aplicar uno nuevo, con ventajas que superan lo ya conocido y aplicado.

## **Niveles de Evidencia y Grados de recomendación:**

Según la Agencia para Políticas de Investigación y Cuidados en Salud de los Estados Unidos, se han establecido los siguientes niveles de recomendación para los estudios clínicos:

### **Nivel de Evidencia Médica**

Distingue cinco niveles de evidencia en sentido decreciente de calidad y confiabilidad:

- Ia: La evidencia proviene de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.
- Ib: La evidencia proviene, al menos de un ensayo controlado aleatorizado.
- IIa: La evidencia proviene de al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.
- IIb: La evidencia proviene de al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, no obstante, su efecto puede evaluarse.
- III: La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio, o de estudios de series de casos.

### **Grado de Recomendación:**

Distingue cuatro grados de recomendación (A, B, C) para su aplicabilidad en los pacientes:

- Tipo A (recomendación fuerte). Se basa en al menos un ensayo controlado aleatorizado de alta calidad y consistencia (Ia y Ib); o en metaanálisis de estudios aleatorizados.

- Tipo B (recomendación moderada). Se basa en estudios clínicos bien realizados, pero no de ensayos clínicos aleatorizados sobre el objeto de la recomendación (niveles de evidencia IIa, IIb y III)
- Tipo C (recomendación pobre). Basada en documentos u opiniones de comités de expertos, consensos de expertos o experiencias clínicas personales de autoridades de prestigio.

Las Guías de tratamiento de algunas patologías, emitidas por sociedades científicas, se basan en evidencias sólidas de estudios clínicos, y al respecto, muchas sociedades científicas adoptan en sus Guías de diagnóstico y terapéutica las categorías de medicina basada en evidencia antes descritas; un ejemplo de la participación conjunta de seis sociedades científicas son las Guías de Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Isquémica Cardíaca 46.

La medicina basada en evidencia también es usada por los servicios de salud pública y privada para decidir cuáles procedimientos quirúrgicos o médicos tendrán cobertura por un seguro médico y esto tiene gran importancia para ahorrar recursos financieros en salud y evitar el dispendio en tratamientos ineficaces.

## Referencias

1. Milne I. Who was James Lind, and what exactly did he achieve. *J R Soc Med* 2012; 105: 503 –8.
2. Piantadosi S. *Clinical trials: a methodological perspective*. Wiley series in probability and statistics. 2005, 2nd. Ed. Wiley NY-Toronto.
3. Wong H O. The maternal outcome in placenta accreta: the significance of antenatal diagnosis and non-separation of placenta at delivery. *N Zeal Med J*. 2008; 121: 30- 8.
4. Douglas I J, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self-controlled case series study. *Br Med J*. 2008; 337: 1222- 27.
5. Doll R. Cohort studies: history of the method II. Retrospective studies. *Series: History of epidemiology. Preventive Med*. 2001; 46: 152- 60.
6. D'Agostino RB, Ramachandran SV, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. 2008; 117: 743- 53.
7. Framingham. [www.framinghamheartstudy.org](http://www.framinghamheartstudy.org)
8. Justice AC, Dombrowski E, Conigliaro J, Fultz SL et al. Veterans aging cohort study (VACS). *Med Care*. 2006; 44: S13- S24.
9. Sing M. Cross-sectional studies. *Ind J Dermatol*. 2016; 61: 261- 64.
10. Min HJ, Cho YJ, Kim CH, Kim DH, Kim HY et al. Clinical features of obstructive sleep apnea that determine its high prevalence in resistant hypertension. *Yonsei Med J*. 2015; 56: 1258- 65.
11. D'Souza G et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Eng J Med*. 2007; 356: 1944- 56.
12. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1329-35.

13. Cleophas T J, Tarenier P. Fundamental issues of choosing the right trial. *Am. J Therap.* 1994; 1: 327-32.
14. Powers J, Cooper Ck, Lin D, Ross DB. Sample size and the ethics of non-inferiority trials. *The lancet.* 2005; 366: 24-25.
15. Skyler JS. Efficacy of inhaled human insulin in type-1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. *The Lancet* 2001; 357: 331-324.
16. Amundson A W et al. A Three-arm Randomized Clinical Trial Comparing Continuous Femoral Plus Single-injection Sciatic Peripheral Nerve Blocks versus Periarticular Injection with Ropivacaine or Liposomal Bupivacaine for Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *Anesthesiology* 2017; 126:1139-50.
17. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010; 135: 507–11.
18. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002. 21: 1539- 58.
19. De Sousa MR, Ribeiro AL. Revisión Sistemática y Metaanálisis de Estudios de Diagnóstico y Pronóstico: una Guía. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92: 235-45.
20. Wei Ping Sun, HaiBin Zhang, JinCheng Guo, XueKun Zhang, LiXin Zhang, ChunLei Li, Ling Zhang. Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients with Chronic Heart Failure A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: 1-8.
21. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular Protection Using Beta-Blockers. A Critical Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:563–72.
22. Sterne JAC. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *Br Med J.* 2011; 443: d 4002.

23. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 2046- 56.
24. Stone GW, Mc Laurin BT, Cox DA et al. For the ACUTY investigators: bivaluridin for patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2006; 355: 2203- 16.
25. FDA, Center for Drug Evaluation Research Guidance for Industry: Diabetes mellitus- evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
26. Aronson J K. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J ClinPharmacol*. 2005; 59: 491–94.
27. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015; 12: 14-20.
28. Twaddell S. Surrogate outcome markers in research and clinical practice. *Aust Prescr*. 2009; 32: 47-50
29. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Scott M, Grundy SM et al. ILLUMINATE Investigators. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
30. Ibrahim NE, Gaggin HK, Konstam MA, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure Clinical Trials. *Circulation Research*. 2018; 123: 614–29.
31. Adaptive design clinical trials for drugs and biologicals. FDA guidance for industry. October 2018. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
32. Papdimitrakopoulou V, Lee JJ, Wistuba II, Tsao AS et al. The Battle-2 study: a biomarker-integrated targeted therapy study in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3638-47.

33. Korn EL, Freidlin B. Adaptive clinical trials: advantages and disadvantages of various adaptive design elements. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109: (6) idjx013. (on line) doi: 10.1093/jnci/djx013.
34. Sato A, Shimura M, Gosho M. Practical characteristics of adaptive design un phase 2 and 3 clinical trials. *J Clin Pharmacol Therap.* 2018; 43: 170-80.
35. Woodcock J, La Vange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. *New Eng J Med.* 2017; 377: 62-70.
36. James ND, de Bono JS, Spears MR et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Eng J Med.* 2017; 377: 338- 51.
37. The basics of clinical trials. American Cancer Society. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). Consultado 20-01-2019.
38. Heart outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med.* 2000; 342: 145- 53.
39. Dobre D, Van Veldhuisen D, DeLongste M, Van Sonderen E, Klungel O, Sanderman R, RAnchor A, Haaijer F. The contribution of observational studies to the knowledge of drug effectiveness in heart failure. *Brit J Clin Pharmacol.* 2007; 64: 406- 14.
40. Fanaroff AC, Clare R, Pieper KS, Mahaffey KW, Melloni C, Green JB, Alexander JH, Jones WS, Harrison RW, Mehta RH, Povsic TJ, Moreira HG, Al-Khatib SM, Roe MT, Kong DF, Mathews R, Tricoci P, Holman RR, Wallentin L, Held C, Califf RM, Alexander KP, Lopes RD. Frequency, regional variation, and predictors of undetermined cause of death in cardiometabolic trials: a pooled analysis of 9259 deaths in 9 trials. *Circulation.* 2019; 139: 863–73.
41. Asaria M, Griffin S, Cookson R. Distributional Cost-Effectiveness Analysis: A Tutorial. *Med Decis Making* 2016; 36: 8–19.
42. Albert SG, Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocrin Pract.* 2017; 23: 841-56.

43. Markov Model (online). 2016. York; York Health Economics Consortium, 2016. [www.yhec.co.uk](http://www.yhec.co.uk).
44. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teach the practice of medicine. *JAMA*. 1992; 268: 2420- 25.
45. Sackett E., Rosenberg W., Gray M., Haynes B., Richardson W. Medicina basada en la evidencia. *Br. Med. J.* 1996; 312: 71-2
46. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol.* 2005; 34: 874-87.
47. Fihn SD et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS. Focused update of the guide for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1929-49.

### CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA EN UN ESTUDIO CLÍNICO

Para una variable continua

Para una variable dicotómica

El tamaño de la muestra en un estudio clínico es sumamente importante para dar validez estadística a los resultados, incorporando el número de pacientes necesarios para obtener significación estadística o para rechazar la hipótesis científica. Así mismo, este número de pacientes no debe ser mayor a lo necesario porque se despilfarrarían recursos costosos y tiempo en investigación. Por otra parte, si el tamaño de la muestra es más pequeño de lo requerido, el resultado de la investigación no es confiable, aunque haya producido resultados positivos o negativos.

El número de sujetos en cada grupo debe ser estimado con anticipación en la fase de diseño experimental. La hipótesis de investigación es entonces importante para saber el tipo de análisis estadístico que habrá de hacerse; excepto en los estudios descriptivos, p.ej. de series de casos, porque estos solamente describen la prevalencia de una determinada patología.

Los estudios con hipótesis son todos aquellos en los cuales se plantea cualquiera de las siguientes propuestas: “será mayor o menor que”, “produce”, “conduce a”, “es comparable a”, “se asocia a”, “se relaciona con”, “es similar a”, “se correlaciona con la siguiente variable o con el siguiente fenómeno”.

La hipótesis se fundamenta en una buena pregunta a investigar, sencilla y específica; que debe contener una predicción simple de entender p.ej. “la obesidad aumenta el riesgo de hipertensión arterial”; si se agrega otra predicción adicional, se requiere un diseño experimental distinto, un cálculo adicional del número de sujetos y quizás otro tipo de análisis estadístico, p. ej. “la obesidad aumenta el riesgo de hipertensión en diabéticos tipo 2”. De manera que la hipótesis no debe tener ambigüedades ni ser vaga en el contenido.

En algunos casos, para delimitar el tipo de investigación clínica, se puede citar en la hipótesis el límite, continuo o discontinuo, de la variable principal, p.ej. “la obesidad en sujetos con IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de hipertensión en estadio 2” o p.ej. “el consumo de alcohol mayor de 60 g/día

aumenta el riesgo de hipertensión en estadio 1<sup>o</sup>. Queda claro entonces que en la hipótesis reside el objetivo del estudio. Todo lo demás que se investigue en el estudio puede tener valor científico o médico, pero constituyen objetivos secundarios 2.

Existe un método para calcular el número óptimo de casos a ser incorporados a un proyecto de investigación clínico de tipo experimental. Más abajo describiremos algunos ejemplos para hacer dicho cálculo.

### **Cómo determinar el tamaño de la muestra**

Observar el tamaño de la muestra en otros estudios brinda una idea de lo apropiado o inapropiado del tamaño de la misma. Otra forma alternativa, como vimos en el diseño de Estudios Clínicos Adaptables, es incluir pacientes hasta que se obtenga una diferencia significativa estadísticamente o hasta que el estudio pueda ser detenido por futilidad.

En caso de que no existan datos previos publicados, se puede hacer un estudio piloto con pocos casos.

En el caso de que se evalúen en el estudio otros parámetros diferentes del objetivo primario, caso bastante común, se pueden calcular tamaños de la muestra para los objetivos secundarios, pero en estos casos, es recomendable tomar la muestra más grande de sujetos que arrojen esos cálculos.

Como veremos más adelante, el error tipo I, llamado  $\alpha$  (alfa), o también nivel de significación estadística, influye en el tamaño de la muestra; generalmente  $p < 0,05$  o en algunos casos  $p < 0,01$ .

El error tipo II es llamado  $\beta$  (beta) y la cantidad  $1 - \beta$  es llamada potencia. Si el valor  $\beta$  lo fijamos en 0,10 y esto significa que aceptamos 10 % de posibilidad de descartar la asociación real de asociación entre dos variables. Esta cifra corresponde a 0,90 o 90 % de posibilidad de hallar una asociación verdadera entre las variables estudiadas.

A medida que los valores  $\alpha$  y  $\beta$  se hagan más pequeños, el tamaño de la muestra irá en aumento y por lo tanto aumentarán la duración y los costos del estudio.

Es muy común y tomado de forma arbitraria, que el valor  $\alpha$  se fije en 0.05, como ya comentamos, y que el valor  $\beta$  se fije en 0,20 (potencia = 0,80) con dos colas en los extremos de significación estadística.

Cuando el investigador clínico trabaja con una medicación peligrosa (margen terapéutico estrecho), generalmente escoge un nivel de significación  $\alpha$  más exigente de  $p < 0,01$ .

### **Significado del valor p.**

Al tomar como nivel de significación estadística  $p < 0,05$  se indica en consecuencia que un estudio con un resultado  $p = 0,06$  la probabilidad de asociación no la aceptamos según la regla preestablecida, pero en realidad es un poco menor esta probabilidad. Pongamos un ejemplo; un investigador encuentra que los hombres hipertensos tienen doble probabilidad de sufrir cáncer de próstata, en comparación con los normotensos y su hallazgo tiene un valor  $p = 0,08$ ; obviamente no es significativo estadísticamente para el nivel escogido  $p < 0,05$ . De este resultado podemos inferir que, si la hipertensión no está asociada al cáncer de próstata, existe 80 % de probabilidad de hallar dicha asociación, por error, en 8 % de los pacientes hipertensos. Si se hubiese seleccionado el límite  $p < 0,10$  (cosa que no se hace casi nunca) para resultados en sentidos opuestos (dos colas de probabilidad,  $p < 0,05 + p < 0,05$ ) el resultado hubiese sido significativo.

Por esta razón, muchos expertos en estadística y epidemiólogos se han apartado de esta forma de probar las hipótesis, basada en los valores p. y han decidido usar los límites de confianza para describir la exactitud de los resultados de un estudio 3.

Es posible que un proyecto de investigación clínica contenga varias hipótesis y esto tiene ventajas porque aumenta la eficiencia del estudio ya que se responde a varias preguntas con un sólo esfuerzo y es posible que se descubran más asociaciones entre algunos fenómenos que ocurren en la población. Obviamente, estas hipótesis tienen que estar interrelacionadas; p. ej. “el uso del antihipertensivo-A, además de bajar la presión arterial, reduce la microproteinuria, las admisiones en emergencia por crisis hipertensivas y la mortalidad por eventos cardiovasculares isquémicos”.

No obstante, lo anteriormente expuesto, siempre debe haber una hipótesis primaria para la cual debe hacerse el cálculo del tamaño de la muestra.

A pesar de lo antes indicado, para calcular el tamaño de la muestra se usa el valor p., el cual forma parte de la ecuación para los cálculos como veremos más adelante.

Cuando se propone una hipótesis con resultados posibles hacia lados opuestos, la probabilidad de error tipo I incluye estas dos posibilidades, si estas se suman, son de  $p < 0,05$  en cada dirección, lo cual arroja un total de  $p < 0,10$ . Obviamente, al tomar los dos lados de la respuesta, la cantidad de sujetos aumentará.

## **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA EN VARIABLES DICOTÓMICAS**

Si los resultados que se van a comparar son proporciones (porcentajes), procedemos de la siguiente forma.

**Ejemplo:** Calcular el tamaño de la muestra necesaria para demostrar eficacia en el siguiente estudio: se desea conocer la eficacia de la vitamina D3 + citrato de calcio en un grupo de mujeres posmenopáusicas, en la prevención de fracturas, en un estudio comparativo contra un placebo.

Duración del estudio: 3 años

Corte transversal: se hará cada año, en vista de que es un estudio de 3 años.

Criterios de inclusión: mujeres de 60 – 70 años de edad con osteopenia.

Si la incidencia de fractura espontánea o por trauma leve es 20% y por lo tanto, la probabilidad de fractura es  $p_1 = 0.20$ ; luego, la probabilidad de no sufrir fractura es  $p_2 = 0.80$ .

### **Meta del estudio:**

- Si deseamos reducir el riesgo relativo de fractura a la mitad en ese grupo de mujeres, el porcentaje de fractura esperado con el tratamiento sería 10% y la probabilidad de fractura es entonces  $p_1 = 0.10$ .

La probabilidad de no sufrir fractura sería de  $p_2 = 0.90$

La ecuación a aplicar es:

$$\frac{[Z\alpha\sqrt{2p(1-p)} + Z\beta\sqrt{p_1(1-p_1)} + p_2(1-p_2)]^2 N}{(p_1 - p_2)^2}$$

Cálculo: establecemos los siguientes parámetros estadísticos:

Nivel  $\alpha = p < 0.05$  (error tipo I que corresponde al nivel de significación)

$$Z\alpha = 1.96$$

Nivel  $\beta = 0.10$  = (corresponde al error tipo II)

$$Z\beta \text{ (según las tablas al respecto)} = 1.28$$

$p_1$  ( $p_A$  en la ecuación) = es la proporción que mostrara la enfermedad en el grupo de estudio (tratado)

$$p_1 = 0.10 \text{ (10\%)}$$

$p_2$  ( $p_B$  en la ecuación) = es la proporción esperada de aparición de la enfermedad en el grupo no tratado = 0.20 (20%)

$$p_2 = 0.20$$

$p$  (promedio) =

$$2p = (0.15 \times 2) = 0.30$$

Sustituimos los términos en la ecuación y calculamos:

Se necesitan 231 pacientes en el grupo tratado + 231 pacientes en el grupo no tratado.

Total = 462 pacientes son necesarios para realizar el estudio.

Estos cálculos se pueden hacer también mediante calculadoras automáticas en línea que se anuncian en internet; por ejemplo, con el calculador [con/clinicalc.com/stats/samplesize.aspx](http://con/clinicalc.com/stats/samplesize.aspx), se obtiene un resultado de 199 pacientes por grupo, para un total de 398 pacientes en los dos grupos; subestimación de 13,8 % respecto del cálculo manual.

Con otro calculador automático [sealedenvelope.com](http://sealedenvelope.com), el resultado es 197 pacientes por grupo, para un total de 394 pacientes en los dos grupos; subestimación de 14,7 % respecto del cálculo manual.

De una manera general, el nivel de reducción de riesgo que se seleccione influye en el número óptimo de pacientes a incluir en el estudio. De igual manera, el nivel de significación estadístico seleccionado influye grandemente. En los casos anteriores se seleccionó  $p < 0.05$  %, pero si hubiésemos seleccionado  $p < 0.01$ , el número óptimo de pacientes aumenta considerablemente al aplicar la ecuación.

Cuando se desea que la efectividad de un tratamiento sea 99.999% p. ej. en el caso de probar una nueva vacuna, el número de pacientes es gigantesco.

## **CÁLCULO DEL NÚMERO DE PACIENTES PARA UNA VARIABLE CONTINUA**

Si lo que se va a comparar son dos promedios procedentes de la medición de una variable continua, procedemos de la siguiente forma.

*Ejemplo:* comprobar la eficacia de una droga hipoglucemiante oral, nueva, en diabéticos tipo-2.

Si la glucosa basal en plasma promedio es 140 mg/dL en los diabéticos y la desviación estándar es 20 mg/dL.

El rango de la glicemia es entonces en los diabéticos =120-160 mg/dL.

Si la meta a lograr con el nuevo hipoglucemiante es: promedio 100 mg/dL.

Y la desviación estándar = 10 mg/dL.

El rango esperado de la glucemia, luego de aplicar el hipoglucemiante será, hipotéticamente = 90-100 mg/dL; el cual está dentro del rango de glicemia normal.

El cambio mínimo, esperable con el hipoglucemiante será la diferencia entre el valor mínimo basal sin medicación=120 menos 110 = 10mg/dL el valor máximo obtenible con el hipoglucemiante. (Restar el valor mínimo en el diabético, menos el valor máximo obtenible con el hipoglucemiante).

Aplicando la ecuación:

$$(Z_{\alpha} - Z_{\beta})^2 (DE)^2 \quad 2n = \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{\dots}$$

Sustituyendo los términos:

$$\alpha = p 0.05, \text{ error tipo I}$$

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$\beta = 0.20, \text{ error tipo II}$$

$$Z_{\beta} = -0.84$$

Varianza (o DE)<sup>2</sup> del valor basal en los diabéticos grupo diabetes = 20<sup>2</sup> = 400 mg/dL

$$\mu_1 = 140 \text{ mg/dL (media basal en los diabeticos)}$$

$$\mu_2 = 120 \text{ mg/dL}$$

$$(1.96 - (-0.84))^2 \times 400 \quad 2$$

$$n = \frac{\dots}{\dots}$$

$$(140 - 120)$$

$$112 \quad 2$$

$$n = \frac{\dots}{\dots} = 5.6 \times 2 = 31.3 \text{ pacientes por grupo, aproximar a}$$

$$20$$

31 pacientes en el grupo experimental y 31 en el grupo control con placebo; en total = 62 pacientes.

Si el efecto del hipoglucemiante hubiese sido más intenso se requiriesen menos casos en ambos grupos.

Debe tenerse en cuenta que este número es un óptimo a lograr y que al estimar los pacientes perdidos en el estudio (p.ej. 20% = 12 pacientes adicionales) se tiene que incluir este número al total de 62 pacientes.

## Referencias

1. Dawson B. Basic and Clinical Biostatistics. 2001. Lange Med. Books. pp. 124- 131.
2. Hulley, SB, Cummings SR. Designing clinical research. Lippincott Williams-Wilkins. 2nd Edition. 2001. pp.65-91.
3. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. Am J Epidemiol. 1998; 147: 783-790.

### EVALUACIÓN Y REGISTRO DE REACCIONES ADVERSAS

Reporte de reacciones severas  
Sistema de farmacovigilancia  
Aspectos éticos de los reportes de reacciones adversas

La Organización Mundial de la Salud ha definido la reacción adversa a un medicamento como “una respuesta nociva no intencional a una droga, que ocurre en las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar alguna función fisiológica”.

En vista de que esta definición no considera la severidad o intensidad de la reacción, se propuso otra que considerara la reducción de la dosis o el retiro de la medicación causante de la reacción adversa 1.

Se ha diferenciado la reacción adversa del llamado evento adverso; este último no puede ser atribuido con certidumbre a la medicación administrada y esta diferenciación tiene importancia en los estudios clínicos, en los cuales no necesariamente todos los eventos observados son atribuibles a la medicación administrada, en particular cuando el paciente está recibiendo varios medicamentos.

Para identificar un efecto adverso, los médicos toman muy en cuenta el tiempo transcurrido entre la aparición de dicho evento y el momento de la administración de la medicación, junto con el patrón clínico de aparición del evento. Por ejemplo, la cefalea puede ocurrir sin la administración de medicina alguna, como ya comentamos en el capítulo dedicado al efecto placebo; pero un fenómeno hemorrágico nuevo sí puede ser asociado a la administración de una medicación. Por otra parte, también se toman en cuenta los resultados de exámenes complementarios que permiten comparar los datos pre- y post-administración del medicamento, por ejemplo electrocardiogramas, valores de transaminasas, lípidos sanguíneos, pruebas de coagulación, por citar algunos.

Cuando el paciente recibe una medicación conocida, de uso convencional, las reacciones adversas en general son predecibles en aproximadamente 28 % de los casos y si se trata de reacciones adversas severas, se estima que el 42 % de ellas es prevenible 2. No obstante, en ambos casos, estas cifras revelan que hay un margen muy amplio de incertidumbre en la aparición de reacciones

adversas y por esa razón, la aparición de la reacción adversa, cuando el medicamento es administrado en el rango de dosis aprobadas, no puede ser considerado mala praxis médica.

### **Señal de evento adverso**

Cuando la información sobre la posible relación causal entre una droga y la aparición de un evento adverso no es conocida o está incompletamente documentada, se prefiere llamarle señal de evento adverso. Se necesita más de un reporte del mismo evento adverso para que se considere “señal” de evento adverso a la información suministrada, lo cual depende de la gravedad del evento y de la calidad de la información suministrada.

## **DESCRIPCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

En cualquier estudio clínico con medicamentos deben registrarse las reacciones adversas (RAM) a los medicamentos. La mejor forma de hacerlo es elaborar una hoja de registro de dichas reacciones.

Las reacciones adversas no son solamente síntomas referidos por el paciente, pueden ser también cambios en parámetros bioquímicos, electrofisiológicos, radiológicos, ecocardiográficos o de naturaleza evidenciable con exámenes paraclínicos. El investigador debe estar atento a dichos cambios.

Más abajo se describe un modelo que puede ser útil para este tipo de registro.

### **Hoja modelo de registro de reacciones adversas al medicamento**

Iniciales del nombre o número del paciente en la distribución al azar

---

Alguna reacción adversa observada: si \_\_\_\_ no \_\_\_\_

Registre todas las reacciones adversas, enfermedades y exacerbaciones de las condiciones preexistentes que ocurrieron durante el estudio. Si la reacción adversa fue una condición diagnosticada, indique el nombre de la enfermedad y no los síntomas individuales.

**Nota:** incluya cualquier hallazgo de pruebas objetivas (por ejemplo: alteraciones del ECG, anomalías de laboratorio) que ocasionen modificación de la terapia con la droga de estudio.

Reacción adversa (RAM)

Fecha de aparición:

(Si no es exacta, al menos aproximada)

Intensidad:

Leve

(Señalar una sola opción)

Moderada

Severa

Decisión tomada: \_\_\_\_\_

La dosis de la droga fue:

Reducida en dosis

Suspendida

temporalmente

Otras (especificar)

\_\_\_\_\_

Causa: en su opinión ¿Cuál fue la causa más probable de la RAM? (señalar una sola opción)

Debida a la droga en estudio: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Debida a la enfermedad subyacente: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Evolución:

\_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Desaparición de la RAM:

RA aún presente:

Muerte:

Incapacidad permanente:

Presencia de secuelas:

Desconocida:

## **EVENTO ADVERSO SEVERO**

Durante un estudio clínico, un efecto adverso severo puede aparecer entre la primera dosis y hasta 30 días después de la última dosis.

Características de un evento adverso severo: (una de ellas, criterio suficiente)

- Fatal
- Amenaza la vida
- Produce incapacidad permanente
- Requiere hospitalización
- Prolonga la estadía hospitalaria
- Involucra la aparición de un cáncer, lesión en órgano, anomalía congénita o intoxicación por la droga.
- El investigador lo considera severo.

### **Centros de Farmacovigilancia**

Los centros de farmacovigilancia tienen gran importancia porque reciben los informes periódicos de los eventos que van ocurriendo en el tiempo; los transmiten a un centro nacional y luego a uno internacional ubicado en Upsala, Suecia.

La OMS publica dos o tres veces al año el boletín de nombre Pharmaceutical Newsletter el cual está dedicado a informar acerca de los eventos adversos producidos por los medicamentos, los alertas individuales para cada medicación, cambios en la dosificación y retiro de medicamentos en algún país en particular o retiros totales del mercado por reacciones adversas graves. Esta publicación es muy valiosa porque mantiene al día la información mundial acerca de eventos adversos producidos por medicamentos.

Se deben cuidar los siguientes aspectos al transmitir la información:

Necesidad de confidencialidad

- o Identidad del paciente
- o Identidad de quien reporta

Conexión a Upsala Monitoring Center (Suecia)

Conexión al Centro Nacional de Información de eventos adversos de medicamentos, ubicado en el Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Ciudad Universitaria, el cual depende del Ministerio Nacional de Salud (CENAVIF- INHRR), Venezuela.

\*Centros asociados al centro nacional. Los médicos pueden informar acerca de alguna RAM al centro de farmacovigilancia ubicado en la Facultad de Farmacia y al que está ubicado en la Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina; ambos de la Universidad Central de Venezuela, Caracas.

### **Razones para reportar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs)**

Contribuyen al conocimiento médico

Detectan reacciones previamente desconocidas

Identifican las reacciones a una nueva droga

Permiten cuantificar todas las reacciones significativas

Permiten establecer asociaciones desconocidas

Ayudan a calificar la severidad de la reacción

### **Consecuencias**

El reporte de una RAM contribuye a garantizar la seguridad de los pacientes, no solo locales, sino de cualquier parte del mundo donde se use el medicamento. Es un deber médico.

No reportar una RAM severa y desconocida constituye falta de ética. La información transmitida es válida para todos, particularmente pacientes, profesionales de la salud, industria farmacéutica y autoridades sanitarias.

## **La Industria Farmacéutica**

**Razones de la Industria Farmacéutica** para participar en el programa de Farmacovigilancia 3. La industria farmacéutica que produce moléculas y dispositivos médicos originales monitorea las RAM de sus productos, y con esa información puede tomar la decisión de retirar alguno cuyo riesgo supere los beneficios para los pacientes.

Este monitoreo sirve para ayudar a los profesionales de la salud a verificar la seguridad de la prescripción, permite cumplir con los requerimiento de las autoridades sanitarias; puede evitar que ocurran eventos severos y se protege de pagos por indemnización en caso de que ocurran lesiones. Por último, tiene la ventaja de poder retirar el medicamento o el dispositivo antes de que lo haga la autoridad sanitaria, cuando se detecta que el riesgo es mayor que el beneficio.

### La Señal de RAM de un medicamento

En vista de que la señal de RAM consiste en el reporte de la información sobre una posible relación entre un evento adverso y un medicamento (previamente desconocida o incompletamente documentada), usualmente se requiere más de un reporte para generar una señal de RAM, dependiendo de la seriedad del evento y la calidad de la información.

Los Centros de Farmacovigilancia cumplen un papel muy importante en relación con esto último. Estos centros deben considerar los siguientes aspectos: tomar en cuenta el riesgo de la población comparado con el riesgo individual y no provocar pánico sin fundamento en la población o en el personal de salud; evaluar la validez de la señal, tomando en cuenta los argumentos y circunstancias clínicas que la rodean, y considerar las alternativas existentes en el mercado como sustituto apropiado y finalmente, considerar si la RAM ocurrió sin tratamiento o con uso simultaneo de otros medicamentos.

## LA DECLARACIÓN DE ERICE SOBRE FARMACOVIGILANCIA

La declaración de Erice (Italia, (24-27 septiembre de 1997) se originó en un foro constituido internacionalmente por profesionales de la salud, investigadores, académicos, representantes de los medios, representantes de la industria farmacéutica, autoridades regulatorias, pacientes, abogados y organizaciones vinculadas a la salud; con el propósito de llegar a un acuerdo acerca de la calificación y requisitos que debe cumplir un fenómeno clínico asociado a un medicamento y establecer un sistema de registro de carácter internacional.

Esta declaración establece lo siguiente:

Transparencia de los laboratorios farmacéuticos y los investigadores

Se estipula que toda evidencia necesaria para evaluar y entender los riesgos y beneficios debe estar abiertamente disponible a los médicos y autoridades de salud.

Los poderes que oculten información deben ser reconocidos y combatidos.

El término “poderes” es vago, aunque implica a las autoridades sanitarias y a los patrocinantes de estudios clínicos con medicamentos.

Cada país necesita un sistema con experticia independiente a fin de garantizar que la información sea recolectada, evaluada y accesible a todos.

El término “accesible a todos” también es inespecífico y se refiere, deductivamente, a quienes la necesitan para medicar un paciente, otorgar un registro sanitario, suspenderlo o modificar el régimen de prescripción con un alerta en el empaque o modificación de la dosis.

Dicho sistema debe contar con un financiamiento adecuado.

Esto significa que las autoridades sanitarias de cualquier país deben comprometerse presupuestariamente a su sostenimiento en personal, planta física y equipamiento adecuado.

Se debe estimular el intercambio y la evaluación de información entre países.

El sistema centralizado en Suecia y el de la OMS recopila esta información; no obstante, los países individualmente pueden intercambiar información para verificar datos de efectos adversos peligrosos en alguna región donde se utilice un medicamento particular.

La preocupación del gremio médico por los efectos adversos de los medicamentos nuevos ha sido manifestada en muchas ocasiones. Vale la pena destacar que en septiembre de 2001, los editores de algunas revistas médico-científicas muy divulgadas y reconocidas por su seriedad (New England Journal Medicine, The Lancet , Journal of American Medical Association, British Medical Journal) decidieron establecer requerimientos más estrictos a los trabajos patrocinados por compañías farmacéuticas en los cuales los investigadores presentan un perfil beneficioso de un medicamento con ocultamiento de resultados negativos o de resultados obtenidos con la misma droga por médicos de un centro diferente y que el laboratorio no quiere dar a conocer, para promover el comercio del medicamento investigado. Esta tarea de los editores no va a ser fácil, puesto que es imposible para ellos conocer resultados negativos a menos que ocurra la denuncia de los médicos investigadores 4. La decisión de los editores fue desencadenada por algunos retiros recientes de medicamentos del mercado que causaron muertes debidas a efectos no reportados, o quizás ocultados sin haber sido dados a conocer en trabajos originales enviados a las revistas científicas.

Vale la pena aclarar que la relación causa-efecto entre el efecto adverso y la medicación en ocasiones no es fácil de establecer. Los factores de riesgo que ya poseía el enfermo pueden orientar a establecer si hay causalidad.

Finalmente, es bueno aclarar que los estudios de Fase 2 y 3 de farmacología clínica dan una ligera idea de la seguridad de un medicamento y por lo tanto se necesitan más pacientes incorporados al uso de la medicación, lo cual ocurre bastante después de haberse terminado los estudios experimentales de tipo clínico mencionados antes, para tener idea exacta de la seguridad o riesgo que tiene su uso clínico. Este fenómeno obedece en muchos casos al insuficiente número de pacientes expuestos a la medicación durante las fases experimentales clínicas; por ejemplo, durante las Fases 1 y 2, que incorporan unos 3.000 pacientes evaluados, no aparecería, por ejemplo, una la lesión hepática grave causada por la molécula si esta tiene una frecuencia real de aparición de 2/10.000 pacientes. Solo se detectaría un caso luego de medicar 5000 pacientes en un país con un buen sistema de reportes de RAM; este número de casos se consigue al colocar en el comercio para uso clínico tal medicación. En este contexto, la vigilancia farmacológica posmercado tiene gran importancia y permite tomar decisiones para restringir el uso o retirar del mercado algún

producto, como ha ocurrido con algunos fármacos antidiabéticos 5. Esta secuencia de pasos fue seguida en el caso de la rosiglitazona por la Agencia Europea de Medicamentos y por la FDA de Estados Unidos.

En relación con los dispositivos médicos, la FDA de los EUA ha emitido una declaración sobre los informes que deben enviar los fabricantes de dispositivos médicos y la excepción de reportar los eventos adversos y la excepción de informar sobre los eventos adversos bien conocidos de tales dispositivos 6.

## Referencias

1. Edwards R, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *The Lancet*. 2000; 356: 1255- 59
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Shea BF, Hallisey R. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA*. 1995; 274: 29- 34.
3. Hennessy S. Postmarketing drug surveillance: an epidemiological approach. *Clin Ther* 1998; (Suppl C): c32 – c39
4. Rosenstock L. Protecting special interests in the name of “good science”. *JAMA*. 2006; 295: 2407-10.
5. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Eng J Med*. 2008; 359: 1092- 95.
6. Shuren JE. FDA Statement . Statement on agency’s efforts to increase transparency in medical device reporting. Consultado el 21 de Junio de 2019. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

### **BUENAS PRÁCTICAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Antes del estudio  
Durante el estudio  
Al final del estudio

Los médicos han desarrollado guías de ejercicio clínico en muchas especialidades médicas y en enfermedades de gran frecuencia de aparición para disminuir la variabilidad injustificada en exploraciones diagnósticas y tratamiento de pacientes que padecen la misma patología. Este criterio se ha extendido a la investigación con nuevos medicamentos para evitar errores y pérdida de tiempo.

La Unión Europea de Naciones desarrolló entre 1992-93 un conjunto de criterios unificados para conducir protocolos de investigación clínica con medicamentos en los diferentes países y establecer las responsabilidades de los investigadores 1,2.

La Agencia de Medicamentos de Europa (EMA) publicó en 2006 la última versión de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas 3, dedicadas exclusivamente a la investigación clínica con medicamentos, la cual reúne la mayoría de los aspectos normativos ya comentados en los capítulos 1 y 2 de Leyes y Reglamentos para el control de la investigación en seres humanos.

Todos los actores que participan en la realización de un Protocolo de Investigación Clínica tienen responsabilidades precisas cuyo cumplimiento es indispensable para la culminación exitosa del estudio. El Coordinador de los investigadores, los investigadores, el personal técnico, el monitor del estudio y los patrocinantes tienen papeles definidos que cumplir a fin de que no ocurra pérdida de datos, pérdida de pacientes, violaciones al protocolo, falseamiento de datos, ni pérdida de tiempo y dinero invertido en la investigación clínica.

Algunas actividades que deben realizarse antes, durante y al final del estudio se resumen en las líneas siguientes.

## **Antes del estudio**

Actualizar el Curriculum vitae de los investigadores y proporcionar una copia al monitor.

Revisar cuidadosamente el protocolo y corregir los detalles que faltan.

Revisar el formato para registro de datos e identificar la existencia de problemas eventuales.

Solicitar la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica.

Discutir el estudio con todo el personal que va a participar en el mismo. Si es multicéntrico se requerirá una sala amplia para este propósito.

Escoger entre los investigadores un coordinador responsable del estudio.

Fijar reuniones periódicas de trabajo entre el Coordinador y el monitor del estudio.

Calcular el número de pacientes a ser incluidos mediante un análisis retrospectivo (ver capítulo Cálculo del tamaño de la muestra).

Comprobar que los consultorios y los laboratorios de análisis necesarios para el estudio son adecuados y cumplen con los requisitos de calidad y experiencia adecuada.

Memorizar los datos científicos relativos al fármaco del estudio.

Establecer la estrategia de reclutamiento de pacientes en las consultas.

Ubicar en sitio accesible el archivo de la documentación del estudio.

Verificar que los medicamentos y el material del estudio están guardados en un lugar seguro.

Aclarar con el promotor el pago de honorarios de los investigadores, estipendio para gastos de los pacientes, pago de exámenes paraclínicos y la situación relativa a indemnizaciones y compensaciones para los pacientes (verificar el seguro exigido por algunas autoridades sanitarias).

**Figura 8.1. Cadena de responsabilidades en un estudio clínico**



Como se puede observar en el esquema (Figura 8.1) y mencionamos al inicio de este libro, la cantidad de participantes en el equipo de Investigación clínica es grande y por eso el estudio es complejo. Esta cantidad de personas especializadas es lo que garantiza la calidad de la investigación; por ello su éxito se fundamenta en el recurso humano calificado y luego en el equipamiento. Obviamente, el recurso humano es la parte más costosa de la investigación, porque sin ella es imposible su realización exitosa.

Hay un flujo de información que se inicia con el patrocinante y llega a los coordinadores del proyecto; luego llega a los investigadores y técnicos con funciones especializadas.

La investigación genera varios productos, entre ellos las publicaciones en revistas científicas, las presentaciones en congresos de especialistas y la conformación de un portafolio de datos útiles para el registro de la medicación estudiada.

## **Mientras se realiza el estudio**

Durante la realización del estudio es bueno tener en mente las siguientes recomendaciones:

Incluir los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Obtener el consentimiento informado de cada paciente y archivarlo en lugar seguro; puede ser exigido en cualquier momento.

Cada paciente debe recibir una tarjeta en la que se indica su participación y el orden de citas, o se le envía por internet al correo e del paciente; así como a su teléfono celular. Al reverso de la tarjeta y en el correo, colocar el teléfono del Coordinador y de su médico tratante.

El investigador debe llevar los formatos para registro de datos y la historia electrónica cuidadosamente. En caso de ser necesaria alguna corrección, no se debe borrar el impreso con líquido corrector, se debe tachar el dato con una línea, colocar el nuevo y colocar las iniciales del nombre de quien corrigió al margen de la hoja, igualmente en la versión electrónica. Guardar en archivo todos los originales de las pruebas realizadas y los exámenes paraclínicos.

Informar inmediatamente los eventos adversos severos al monitor del estudio.

Verificar que los envases de los medicamentos del estudio posean orden numérico y estén colocados en una caja para cada investigador.

No romper el código de identificación del esquema doble ciego a menos que ocurra una reacción adversa severa.

Planificar reuniones periódicas con el monitor y verificar el número de pacientes incluidos y los efectos adversos que han sido registrados.

Informar de las enmiendas del protocolo a todo el personal del estudio y comunicarlas a las autoridades sanitarias y al Comité de Ética.

## **Qué hacer al final del estudio.**

Recomendaciones para el coordinador y los investigadores

Planificar una reunión de investigadores.

Verificar que los formatos de registro de datos están completos y firmados. Las correcciones deben estar explicadas y acompañadas de las iniciales del nombre del investigador.

Recoger los fármacos y materiales del estudio no utilizados, con los sobres codificados y devolverlos al patrocinante del estudio.

Archivar una copia de los formatos de registro de datos.

Analizar estadísticamente los datos y emitir una opinión sobre la eficacia y seguridad del medicamento estudiado. Si hay discrepancia entre algunos resultados ofrecer las explicaciones posibles de la misma.

Comprobar la continuidad del tratamiento de los pacientes que terminaron el estudio y el retorno a un tratamiento eficaz.

Informar al Comité de Ética de cada institución y a las Autoridades Sanitarias la finalización del estudio y sus resultados, con las conclusiones del mismo.

Redactar la o las publicaciones derivadas del estudio, en equipo con el Coordinador o alguno de los investigadores del estudio. Sea cuidadoso de no omitir algún investigador o de la inclusión indebida de personas que no trabajaron en el proyecto.

Verificar el envío del artículo a la revista científica que corresponda, según la especialidad.

## **Algunas reglas importantes para completar el formato de Registro de Datos.**

Respetar las instrucciones del protocolo.

No dejar datos incompletos.

Si es necesario corregir algún dato, tachar y hacer la corrección al lado, colocar las iniciales del nombre de quien hizo la corrección.

No corregir con líquido corrector.

Las anotaciones deben hacerse con un bolígrafo negro.

Al decidir la publicación de los resultados en una revista científica arbitrada el manuscrito debe apegarse a los requisitos establecidos por la Asociación de Editores de publicaciones Biomédicas (Normas de Vancouver) y a los requisitos de cada revista en particular 4.

## Referencias

1. Geussenheiner S. Status of the GCP guidelines in Europe. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1993; 15: 223- 228.
2. Dal-Ré R. Good clinical practice in clinical trials. The responsibilities of the investigator. A survey of 827 hospital physicians. Patient consent. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 423- 427.
3. European Medicines Agency (EMA) ICH Topic E6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. 2006. pp 1- 48.
4. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 276: 637 -639.

### EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

Tipos de cuestionario

Cálculo de años equivalente en plena salud (QALY)

La calidad de vida de los pacientes que reciben un tratamiento médico de tipo farmacológico, no farmacológico o quirúrgico ha tomado gran importancia en las últimas décadas porque los médicos, los investigadores y las autoridades dispensadoras de salud tienen gran interés en conocer la opinión de la persona tratada, acerca de la forma en la cual influyen los tratamientos en su vida cotidiana y de la aceptación o el rechazo de los enfermos a una determinada medicación, la cual puede lucir científicamente muy buena para controlar la enfermedad subyacente pero que puede causar molestias insoportables; así como también conocer la opinión de los pacientes en el caso de que la terapéutica empleada sea paliativa pero que mejore sustancialmente la calidad de vida de los pacientes; esto último ha tenido relevancia en el caso de pacientes afectados por enfermedades incurables o incapacitantes.

La información procedente de la investigación acerca de la calidad de vida permitiría al médico desechar algún medicamento o dispositivo y emplear otro que brinde al enfermo mejor desempeño en su vida cotidiana

Los estudios que evalúan calidad de vida deben establecer la racionalidad de las preguntas, la calidad del instrumento de medición, el diseño del estudio, tamaño de la muestra, método de recolección de los datos, entrenamiento de los entrevistadores, la estadística de los resultados para analizar los datos y comparar con estudios similares 1.

Obviamente, el cuestionario de calidad de vida a emplear será distinto para cada enfermedad específica, para la clase terapéutica del medicamento que se esté empleando, para el nivel de instrucción de los pacientes y su nivel cognitivo. Estos factores obligan a realizar pruebas de validación con cada cuestionario, en un pequeño grupo (grupo piloto) de pacientes para ajustar las preguntas a la adecuada comprensión sin perder el objetivo de lo que se desea indagar.

Los cuestionarios que se exponen más adelante constituyen simplemente ejemplos de la forma de indagar, tienen carácter genérico; por lo tanto deben

ser preparados individual y cuidadosamente para cada tipo de patología y tratamiento empleado.

Se han delineado algunas líneas generales para la preparación de los cuestionarios y su contenido.

En un estudio de calidad de vida se deben evaluar los siguientes aspectos: 1 función social, actividad física, funciones psicológicas

### **1. La función social de la persona**

Su participación en eventos sociales

El contacto con amigos y familiares

La satisfacción marital

El rendimiento en el trabajo

### **2. La actividad física del paciente**

Actividades de la vida diaria como, ejecución de autocuidados, compras, trabajos del hogar, reparaciones hogareñas.

Fatiga

Presencia de dolor

### **3. Las funciones psicológicas del enfermo**

El estado de ánimo

El estado cognitivo: la memoria, concentración.

La sensación de bienestar.

## CALCULO DE AÑOS DE PLENA SALUD

(Años QALY, del idioma Inglés Quality Adjusted Life Years)

Para determinar la expectativa de años de vida ajustados al estado de salud plena (QALY) se deben realizar algunos cálculos. Los cálculos arrojan una idea aproximada de los años ganados ventajosamente con un tratamiento 2,3.

Veamos MAS ADELANTE DOS casos hipotéticos que nos permitirán realizar el cálculo con cifras sencillas, en dos grupos de pacientes a quienes se diagnosticó separadamente, una enfermedad a los 60 años de vida: 1) cáncer 2) hipertensión arterial.

El primer paso es elaborar mediante una encuesta personal, un puntaje cualitativo para evaluar las actividades del paciente, antes y después del tratamiento, como el siguiente:

- 0 = actividad imposible
- 1 = actividad muy disminuida
- 2 = actividad medianamente satisfactoria
- 3 = actividad levemente afectada
- 4= actividad plena

Este puntaje se aplica a las respuestas del paciente en la encuesta personal, como se observa en las tablas siguientes.

Los ejemplos contemplan el caso de pacientes con un cáncer no tratado y otros que han recibido quimioterapia. Por otra parte, se muestra el caso de pacientes hipertensos no tratados, comparado con otros que reciben dos medicamentos antihipertensivos. (Tabla 9.1 y 9.2). Todos son comparados contra un grupo de sujetos sanos de la misma edad y sexo, para calcular los años QALY. Es indispensable para estos cálculos tener información epidemiológica de la expectativa de vida en el lugar o país donde se hace este tipo de comparaciones.

Otro tipo de estudios de calidad de vida se hacen hacerse comparando el estado de bienestar de los pacientes antes y después de recibir una medicación o

comparando un grupo de pacientes tratados con un medicamento contra un grupo de pacientes que recibe una medicación distinta, pero en este tipo de estudio no se puede calcular los años QALY, porque no hay comparación con sujetos sanos. No obstante, la información obtenida en cualquiera de ellos es valiosa si la conducción ha sido rigurosa.

**Tabla 9.1.**

**ENFERMEDAD DIAGNOSTICADA A LOS 60 AÑOS DE EDAD.  
EVALUACIÓN SEMICUANTITATIVA DE LA CALIDAD DE VIDA  
(puntaje)  
EN PACIENTES CON CÁNCER ANTES Y LUEGO DE LA  
QUIMIOTERAPIA**

<b>Tipo de actividad</b>	<b>En estado saludable</b>	<b>Con cáncer estadio II Sin tratamiento o terapia ineficaz</b>	<b>Con mismo tipo de cáncer estadio II Post quimioterapia</b>
Trabajo de lunes a viernes	4	4	3
Deporte día sábado	4	3	0
Actividad sexual	4	3	2
Día de playa	4	4	4
5 Tragos por semana	4	2	2
Viaje largo en auto	4	2	4
<b>Puntaje total</b>	<b>24</b>	<b>18</b>	<b>15</b>

**Procedimiento para calcular los años QALY a partir del puntaje total**

% deterioro Vs. saludable	0	25	37,25
% calidad de vida	100	75	62,50
Expectativa de vida (años)	10	2	4
Años QALY	10	1,5	2,5

**Tabla 9.2.  
ENFERMEDAD DIAGNOSTICADA A LOS 60 AÑOS DE EDAD.  
EVALUACIÓN SEMICUANTITATIVA DE LA CALIDAD DE VIDA  
(puntaje).  
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PRE Y  
POST-TRATAMIENTO**

Tipo de actividad	Estado saludable	HTA no tratada	HTA tratada con 2 medicamentos
Trabajo de lunes a viernes	4	4	4
Deporte día sábado	4	4	4
Actividad sexual	4	3	3
Día de playa	4	3	3
5 Tragos por semana	4	2	0
Viaje largo en auto	4	4	4
Puntaje total	24	20	18

## Procedimiento para calcular los años QALY a partir del puntaje total

% deterioro Vs. Saludable	0	16,66	25
% calidad de vida	100	83,30	75,0
Expectativa de vida (años)	10	5	9
Años QALY	10	4,17	6,75

### Interpretación de los datos de las Tabla 9.1 y Tabla 9.2

Obsérvese que tomando 100 % de calidad de vida como 24 puntos totales, que corresponden a la persona sana; si se calcula este porcentaje para cada grupo, se obtiene el porcentaje de calidad de vida para cada uno de ellos, haciendo la relación porcentual a partir del puntaje obtenido. Por ejemplo, en el grupo de pacientes con cáncer sin tratamiento o con un tratamiento ineficaz, el puntaje total es 18, lo cual corresponde a 75 % de calidad de vida y estas personas tienen una expectativa de vida de 2 años; el 75 % de 2 años son 1,5 años QALY, lo cual corresponde al equivalente en años de vida en plena salud. Si otro grupo de pacientes con el mismo tipo de cáncer recibe quimioterapia apropiada, la expectativa de vida se duplica (4 años) y los años QALY aumentan a 2,5.

El mismo procedimiento de cálculo se emplea para el caso de los pacientes hipertensos sin tratamiento o tratados con dos medicamentos antihipertensivos; los años QALY sin tratamiento son 4,17 y el tratamiento antihipertensivo los aumenta a 6,75 años. La interpretación de las cifras dependerá del tratamiento empleado y estado basal de la enfermedad al momento de la intervención.

Si se introduce en terapéutica un nuevo medicamento se deben hacer estudios de calidad de vida además de los estudios de eficacia y seguridad. La calidad de vida mejorada o deteriorada por un medicamento brinda información valiosa a los organismos de salud para decidir si asumen el costo del nuevo medicamento.

La expectativa de vida total para una persona sana se obtiene de los anuarios epidemiológicos de cada país. En Venezuela, para el momento del cálculo, esta expectativa total de vida era de 70 años (para el hombre) y al tener los pacientes

60 años de edad promedio, los años de vida estadísticamente que le quedan por vivir son 10 años. La expectativa de vida cambia de año en año y debe ser consultada para hacer los cálculos. Esta cifra es diferente en el hombre comparado con la mujer.

## **OTRAS FORMAS DE EVALUAR LA CALIDAD DE VIDA**

Se ha diseñado un cuestionario de calidad de vida en el Centro Médico de Nueva Inglaterra, Boston, E.U. llamado el SF-36 (porque contiene 36 preguntas) que constituyen medidas genéricas del estado de salud del paciente.

Este cuestionario ha sido validado en varios estudios y en él se evalúa la salud física y la salud mental del paciente 4.

Al menos un investigador ha cuestionado el cálculo de años QALY, argumentando que el método subvalora la vida del sujeto y se centra únicamente en las molestias 5. No obstante, la información que arroja el cálculo de los años QALY es valiosa para el médico, el paciente y las instituciones que prestan salud.

Los cuestionarios de evaluación de calidad de vida varían y deben ser validados en la medida de lo posible. La validación se puede hacer en un grupo piloto de 10 pacientes en quienes se detecta la comprensión o incomprensión de las preguntas, las cuales deben ser corregidas con estos resultados. Los datos provenientes de estas entrevistas piloto no se deben incluir en los cálculos estadísticos del estudio finalizado. Más abajo se describe un ejemplo de cuestionario utilizado en un estudio clínico.

## Cuestionario de calidad de Vida

Marcar una opción para cada pregunta. Tomado de *QualityMetric, Inc.* <[webmaster@qmetric.com](mailto:webmaster@qmetric.com)>

### 1. En general Ud. piensa que su salud es:

Excelente

Muy buena

Buena

Regular

Pobre

### 2. Comparada con un mes atrás, como es proporcionalmente su salud en general ahora:

Muchísimo mejor

Algo mejor

Aproximadamente igual

Algo peor

Mucho peor

### 3. Las siguientes preguntas se relacionan con las actividades que Ud. puede realizar típicamente en el día. ¿Su estado de salud limita ahora estas actividades? Si es así, ¿Cuánto las limita?

Actividades vigorosas, tales como correr, levantar objetos, participar en deportes vigorosos.

Actividades moderadas, tales como mover una mesa, limpiar el auto móvil o el jardín, juego al aire libre, paseo a la playa.

Levantar o cargar comestibles.

Subir varios pisos por la escalera.

Subir un piso de escaleras.

Doblarse, ponerse de rodillas, o inclinarse de hombros.

Caminar más de una milla.

Caminar varias cuadras.

Caminar una cuadra.

Bañarse o vestirse por sí mismo.

***Colocar al lado de cada afirmación una sola de las siguientes alternativas:***

Si, limitado todo el tiempo.

Si, limitado un poco.

No, no me encuentro limitado.

- 4. ¿Durante las últimas cuatro semanas Ud. ha tenido alguno de los siguientes problemas con su trabajo o con sus actividades regulares diarias como resultado de su enfermedad?**

Responder Si o No

Ha reducido su cantidad de tiempo para trabajar u otras actividades.

Realiza menos de lo que a usted le gustaría.

Está limitado en el tipo de trabajo u otras actividades.

Tiene dificultad para ejecutar el trabajo u otras actividades.

- 5. ¿Durante las últimas cuatro semanas Ud. ha tenido alguno de los siguientes problemas con su trabajo u otras actividades diarias como resultado de algún problema emocional (tales como sentirse deprimido o ansioso)?**

Responder Si o No

Ha reducido su cantidad de tiempo para trabajar u otras actividades.

Realiza menos de lo que a usted le gustaría.

No realiza su trabajo u otras actividades tan cuidadosamente como lo acostumbra.

6. **¿Durante las últimas cuatro semanas, que extensión han tenido sus problemas físicos o emocionales para interferir con sus actividades sociales normales con su familia, amigos y conocidos?**

Ninguna

Escasamente

Moderadamente

Bastante

Extremadamente

7. **¿Cuánto dolor corporal ha tenido usted durante las últimas cuatro semanas?**

Muy suave

Suave

Moderado

Severo

Muy severo

8. **¿Durante las últimas cuatro semanas, que tanto ha interferido el dolor con su trabajo normal (incluyendo el trabajo en casa y fuera de ésta)?**

De ninguna manera

Un poco

Moderadamente

Bastante

Extremadamente

9. **Estas preguntas se refieren a cómo se ha sentido usted y cómo han transcurrido las cosas durante las últimas cuatro semanas. Para cada pregunta por favor indicar una sola respuesta que sea representativa de cómo se ha sentido.**

Qué cantidad de tiempo durante las últimas cuatro semanas...

¿Ud. se ha sentido con todo el ánimo?

¿Se ha sentido muy nervioso?

¿Se ha sentido tan decaído que nada lo anima?

¿Se ha sentido en calma y apacible?

¿Ha tenido toda su energía?

¿Se ha sentido melancólico?

¿Ud. ha sido una persona feliz?

¿Se ha sentido cansado?

Todo el tiempo

***Coloque al lado de cada respuesta una sola de éstas alternativas:***

La mayoría del tiempo

Una buena parte del tiempo

Alguna parte del tiempo

Un poco del tiempo

En ningún momento

- 10. ¿Durante las últimas cuatro semanas, qué extensión han tenido sus problemas físicos o emocionales para interferir con sus actividades sociales normales con su familia, amigos y conocidos?**

Todo el tiempo

La mayoría del tiempo

Una buena parte del tiempo

Alguna parte del tiempo

Un poco del tiempo

En ningún momento

**11. Coloque verdadero o falso en cada una de estas oraciones:**

- a) Yo veo mi enfermedad un poco más fácil que otras personas
- b) Yo estoy más saludable que cualquiera de los que conozco.
- c) Yo supongo que mi enfermedad empeorará
- d) Mi salud es excelente

***Coloque al lado de cada oración una sola de éstas alternativas:***

## Referencias

1. Fletcher A. Quality of life measurement in the evaluation of treatment: proposed guidelines. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 39:217-222
2. McAleamy AS, Schweikhart SB, Pathak S. Quality-adjusted life years and other health indices. A comparative analysis. *Clin Therap.* 1999; 21:1605-1629
3. Harris J. QALYfying the value of life. *J. Med. Ethics* 1987; 13:117-123.
4. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *J. Clin. Epidemiol* 1998; 51:903-912.
5. Rawles J. Castigating QALYs. *J Med. Ethics* 1989; 15:143-147

## CAPÍTULO 10

### PAGO DE HONORARIOS EN UN ESTUDIO CLÍNICO

Médicos

Pacientes

### PAGO DE HONORARIOS A MÉDICOS INVESTIGADORES EN UN PROYECTO

En ocasiones, algunos laboratorios farmacéuticos desean evaluar un medicamento nuevo mediante un protocolo estructurado que cumple con los requisitos éticos y solicitan el trabajo a médicos especialistas. En estos casos, se paga honorarios por cada paciente atendido, en una cantidad relacionada con el costo de la consulta cotidiana del médico. Este pago puede hacerse sin inconvenientes en clínicas privadas, pero presenta algunos inconvenientes, desde luego salvables, en el medio académico que opera en los hospitales públicos. En hospitales públicos, estos pagos resultan conflictivos entre los médicos porque se generan conflictos de interés, a menos que el pago sea recibido por la institución que paga el salario y no por los médicos directamente. Se podría pensar, con suspicacia, que los médicos que atienden pacientes de proyectos de investigación dedicarían preferencia en su trabajo a los pacientes del proyecto, dedicando menos atención a los pacientes no incluidos en el estudio. No obstante, de predominar este tipo de opinión, los médicos y profesores de hospitales públicos quedarían excluidos de la investigación científica aun siendo competentes para ello, convirtiéndose el hecho en una injusticia; además de excluirles de la posibilidad de generar nuevos conocimientos a la medicina.

Existen compañías dedicadas solamente a la evaluación de medicamentos en proyectos de farmacología clínica desde el nivel I al IV (llamadas en inglés Contract Research Organizations). Obviamente, todo el personal de salud involucrado recibe remuneración por este trabajo y logra resultados en menor tiempo que en los centros académicos. Para el año 2007 había más de 1000 centros de este tipo en funcionamiento en el mundo y esta proliferación ha generado preocupación por los problemas éticos que pueden presentarse.<sup>1</sup> Por ejemplo, en uno de estos centros de Montreal, un paciente con tuberculosis activa permaneció en un estudio clínico y contagió a otros 9 pacientes; lo cual estimuló una demanda legal por parte de los afectados. En otro caso, en una

investigación con telitromicina se hizo un relato fraudulento de los resultados al laboratorio patrocinante y esto influyó en su solicitud de registro ante la FDA.

Otra diferencia que ha causado preocupación es que con los investigadores de los centros de investigación clínica privados pueden presentarse restricciones para publicar sus hallazgos por parte del patrocinante, a diferencia del medio académico, donde hay transparencia con los resultados y apoyo en la Convención de Helsinki para publicar resultados aunque sean negativos para la droga en estudio.

Se considera deshonesto que los médicos reciban un pago oculto por paciente incluido en un protocolo de investigación, de parte de la compañía farmacéutica patrocinante del estudio de un medicamento 2.

## **PAGOS A LOS PACIENTES PARTICIPANTES EN UN ESTUDIO CLÍNICO**

El pago a los pacientes por participar en investigaciones es asunto controversial, a pesar de que se ha respetado por décadas.

El problema ético reside en lo siguiente:

El pago puede representar una inducción indebida a participar en el estudio y desaparece el concepto de la participación voluntaria.

El beneficio monetario puede anteponerse al beneficio médico curativo.

La FDA considera este pago a los pacientes como un “incentivo de reclutamiento”, sin mayores consideraciones.

En muchos países los pacientes no reciben pago y en Venezuela es infrecuente.

Éticamente debe considerarse que un paciente no distingue entre cuidados clínicos e investigación clínica.

## **MODELOS DE PAGO**

### **Modelo de mercado**

Según este esquema, la oferta y la demanda de pacientes establece si se debe pagar y cuántos sujetos pueden entrar en el estudio.

Si los pacientes abundan y desean participar, el pago no existe o es mínimo, un ejemplo común es el que ocurre con los abundantes pacientes hipertensos. Por el contrario, si son escasos aparece la oferta de pago, por ejemplo, lo ocurrido en un estudio con mujeres postmenopáusicas con cáncer metastásico de mama donde el número de pacientes es escasísimo mundialmente y en el cual se hizo solicitud de pacientes por la prensa, para estudiar un agente quimioterápico novedoso.

### **Modelo de pago por salario**

Se fundamenta el pago en el hecho que el paciente emplea tiempo, esfuerzo y tolerancia ante procedimientos que pueden ser incómodos. La escala de pago corresponde a la de un trabajo no calificado.

En estos casos, el pago de un bono se ajusta a este modelo.

El pago se estipula de acuerdo a los diferentes protocolos. Y no depende de la oferta-demanda de pacientes.

### **Modelo de Reembolso**

Se paga al paciente lo necesario para cubrir los gastos que ha hecho para participar en el estudio.

No hay ganancia monetaria para el paciente que participa, porque esto sería contrario a la ética médica.

El esquema intenta reembolsar lo gastado por el enfermo o el voluntario en uso de transporte, combustible, comida y salario perdido por las horas de trabajo que el paciente suspendió en sus labores.

**Este esquema tiene las siguientes ventajas:**

No depende del mercado.

No es un salario de trabajador sin calificación (mínimo)

**Ventajas y desventajas de los pagos a pacientes**

En vez de pagar la bonificación en cada visita médica, para evitar los pacientes perdidos (drop outs) algunos investigadores han propuesto el pago de un bono al final del estudio, lo cual, teóricamente, asegura que el paciente complete el protocolo.

Si el pago es alto, los factores médicos se hacen irrelevantes y se convierte en éticamente inaceptable.

El paciente no puede comercializar su participación en un estudio para obtener ganancias, pues podría estimularse la participación de grupos vulnerables.

El modelo de reembolso no estimula la participación de sujetos vulnerables, este modelo genera menor número de pacientes pero tiene una mayor base ética.

**Cobro al paciente por participar en un estudio clínico**

En algunas ocasiones se ha cobrado una suma de dinero a los pacientes por incluirles en un estudio clínico con el argumento de que la investigación es muy costosa y la empresa patrocinante no tiene fondos suficientes para emprender el estudio 3. Ese tipo de cobro es totalmente antiético porque se explota dinero al paciente, el cual es débil financieramente, comparado con el patrocinante del

estudio; adicionalmente, se obtiene dinero de una persona enferma que no ha podido curar su enfermedad con el tratamiento convencional y se angustia por la carencia de un tratamiento eficaz. Por otra parte no se toma en cuenta que la empresa patrocinante obtendrá el retorno de lo invertido con ganancias honestas, si el tratamiento es exitoso.

Pero si la molécula o producto carece de eficacia o posee efectos adversos intolerables el paciente habrá sido estafado si no se le reembolsa lo pagado, por la evaluación de un medicamento sin eficacia o carente de seguridad, con una inversión nula o mínima por parte del patrocinante.

## Referencias

1. Dickert N, Grady C. What's the price of a research subject? Approaches to payment for research participation. *N Eng J Med.* 1999, 341:198-203.
2. Rao JN, Sant Cassia LJ. Ethics of undisclosed payments to doctors recruiting patients in clinical trials. *Br Med J.* 2002; 325:36-7
3. Emanuel EJ, Joffe S, Grady C, Wendler D, Persad G. Clinical research: should patients pay to play? *Sci Translat Med.* 2017; 7: 1-5.

## ANEXO 1

### DECLARACION DE HELSINKI

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptado por la 18th Asamblea Medica Mundial, Helsinki, Finland, junio 1964 y enmendada por la 28th Asamblea Medica Mundial, Tokyo, Japan, octubre 1975 y la 35th Asamblea Medica Mundial, Venice, Italy, octubre 1983 y la 41th Asamblea Medica Mundial, Hong-Kong, setiembre 1989, 49° Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y 52° Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Modificación del 2002 (Washington), modificación 2004 (Tokyo). Modificación de 2013 (Fortaleza, Brazil).

#### **A. Introducción.**

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación con material humano o con información de humanos identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asamblea Medica Mundial vincula al médico con el propósito de “velar solícitamente y ante todo por la salud del

paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica y evitar que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente.

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6. El propósito final de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades, incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no puedan otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos de la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquier medida de protección para los seres humanos establecida en esta declaración.

## **B. Principios Básicos para toda Investigación Médica**

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también el bienestar de los animales utilizados en estos experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estadios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, con la investigación que se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuente de financiamientos, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la

persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar el consentimiento, o si se trata de un menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y ésta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su consentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtener, además, el consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de quienes no se puede obtener el consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento para mantenerse en la investigación deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se representa para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de su representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y los resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre

investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

### **C. Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica.**

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, solo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben de ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que puede usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, sí a su juicio ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

### **Nota aclaratoria del párrafo 29**

La Asamblea Médica Mundial reafirma su posición de mantener extremo cuidado en los ensayos controlados con placebo; este método solamente puede ser utilizado si no existe terapia eficaz conocida. Los estudios controlados con placebo son éticamente aceptables en las siguientes condiciones:

Cuando por razones obligatorias y científicamente aceptables el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia y seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico.

Cuando un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico sea investigado para una patología leve y por esta razón los pacientes que recibirán placebo no estarán sujetos a riesgo de padecer una lesión severa o irreversible.

### **Nota aclaratoria del párrafo 30**

La Asociación Médica Mundial reafirma su posición acerca de la necesidad durante la planificación de un estudio clínico de garantizar el acceso postestudio a los participantes a los resultados y procedimientos beneficiosos obtenidos en el mismo.

La forma de acceder a los datos del estudio y a otros cuidados utilizados debe quedar plasmada en el protocolo de investigación, de manera que el Comité de ética revisor, pueda considerar estos procedimientos.

## ANEXO 2:

### MODELOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: “Ensayo clínico multicéntrico, doble-ciego, aleatorio, con grupos paralelos para evaluar la eficacia antiartrítica, seguridad gastrointestinal y tolerabilidad en pacientes tratados con 20 mg de X frente a 75 mg LP de Z, b.i.d. en pacientes con artritis reumatoide”.

Médico responsable: \_\_\_\_\_

Organismo patrocinante: \_\_\_\_\_

(“Doble ciego” significa que ni usted ni su médico sabrán que tratamiento está tomando)

Si este documento contiene alguna información que usted no comprende, por favor pídale a su médico que se la explique.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación para comparar dos tratamientos de la Artritis Reumatoide. Uno es un nuevo medicamento llamado X, y el otro es Z, un medicamento bien conocido. X es un medicamento en experimentación y todavía no puede administrarse mediante receta médica. El propósito de este estudio es establecer si X es efectivo para aliviar los síntomas de la Artritis Reumatoide.

**Descripción del estudio.** El estudio durará seis meses (24 semanas). Usted deberá realizar 7 visitas a su médico a lo largo del estudio. Si fuese necesario el estudio será detenido o usted podrá abandonar el estudio cuando lo desee.

En la primera visita que usted realice a su médico, a usted se le realizará un examen físico y se le preguntará por su historia clínica y las medicaciones que se encuentre tomando. Su médico deberá conocer todas las medicaciones que toma con o sin receta médica. También se le extraerá una muestra de sangre y se le recogerá una muestra de orina para analizarlas. Posiblemente se le realice una radiografía para confirmar su diagnóstico de artritis reumatoide, si usted no tiene una realizada en los seis meses previos. Los resultados de estos exámenes, así como los resultados de laboratorio, le serán informados y permitirán a su médico determinar si usted puede participar o no en el estudio propuesto. Su médico le instruirá para que pare de tomar la medicación analgésica y antiinflamatoria que venía tomando hasta el momento, dos días antes de la

próxima visita. Usted podrá seguir tomando acetaminofen para el alivio del dolor si ello fuese necesario, pero usted no deberá tomarlo nunca en las 24 horas previas a la visita a su médico.

En la siguiente visita, su médico realizará una valoración de su artritis reumatoide. Asimismo, se le pedirá que llene dos cuestionarios en los que se le preguntará en qué medida la artritis reumatoide afecta a su calidad de vida y su capacidad para llevar a cabo algunas actividades diarias. En este momento se le realizará otra extracción de sangre y se le realizará un electrocardiograma. El tratamiento podrá ser X o Z y esto se decidirá al azar antes de que usted entre en el estudio. Durante el estudio usted tomará la medicación dos veces al día. Usted tomará una cápsula en el desayuno del frasco que le entregará su médico (marcado con la letra X o Z) y otra cápsula con la cena.

Usted no deberá tomar ninguna otra medicación diferente a la medicación en estudio sin antes consultar con su médico. Usted volverá a visitar a su médico a las 2, 6, 12 y 18 semanas después, para que le realicen un chequeo general de su salud y de la artritis reumatoide. Durante estas visitas usted deberá rellenar unos nuevos cuestionarios. Su médico le preguntará si ha realizado durante el tiempo transcurrido alguna visita a algún otro médico. Se le tomará de nuevo una muestra de sangre y orina. Usted deberá traer ese día a la consulta toda la medicación que le ha sobrado.

Al final del estudio (26 semanas) se le pedirá que conteste de nuevo un cuestionario que hace referencia a como la artritis reumatoide afecta a su calidad de vida y sus actividades diarias. De nuevo se le realizará un examen físico y se le volverá a tomar una muestra de sangre y de orina.

A usted también se le realizará una endoscopia del estómago. Para realizarle esta prueba se le suministrará un sedante para que usted esté relajado. Se le introducirá un tubo por la boca para poder observarle el estómago. De esta manera su médico podrá determinar si usted tiene una úlcera o cualquier otra lesión en el estómago que a veces es causada por las medicaciones que se usan en el tratamiento de la artritis reumatoide. Para esta prueba, su médico le pedirá que coloque la cabeza hacia atrás, por ello usted debe avisar a su médico si padece de artritis reumatoide en el cuello. Después de esta prueba usted no deberá manejar vehículos ya que a consecuencia del sedante podría sentirse somnoliento, pida a alguien que le acompañe y que luego lo lleve a casa.

Si durante el estudio no se encuentra bien o su dolor no está lo suficientemente controlado, deberá comentárselo a su médico o enfermera y se tomarán las medidas terapéuticas apropiadas.

## **Riesgos o molestias**

La seguridad y eficacia de X, en pacientes con artritis reumatoide no es del todo bien conocida, la mayoría de las personas lo han tolerado bien. No se han observado efectos secundarios clínicamente significativos ni anormalidades en los valores de laboratorio asociados al uso de X. La mayoría de los efectos secundarios observados han sido complicaciones menores tales como dolor de cabeza, vértigos, náuseas y sequedad en la boca. Un número muy pequeño de pacientes tuvo un aumento ligero en los valores de laboratorio que miden el funcionamiento del hígado. Tanto X como Z pueden causar reacciones alérgicas. Estas pueden incluir erupciones cutáneas y picazón. Muy raramente estas reacciones son graves y recibirá el tratamiento adecuado para esta reacción.

Si usted requiere de atención médica u hospitalización por algún efecto adverso que se presente con las medicinas del estudio, hay un seguro disponible que cubrirá tales gastos.

El tratamiento con Z suele ser bien tolerado por la mayoría de los pacientes, pero unos pocos podrían experimentar efectos tales como dolor de cabeza, vértigo, náuseas o vómitos.

Las extracciones de sangre que se realizan en este estudio implican un riesgo mínimo. Puede asociarse a molestias o aparición de un pequeño hematoma en el lugar del pinchazo. La cantidad total de sangre que se le extraerá durante el estudio no superará los 90 mL.

Los riesgos de la endoscopia son los asociados a la posible erosión que el instrumento puede provocar en la garganta, estomago o duodeno. Este procedimiento puede causar también infección de los tejidos estomacales. Además existe la posibilidad de que se produzca una reacción alérgica o de otro tipo por el sedante que le será administrado para realizar dicha prueba.

Para pacientes femeninos, no se conocen los efectos que X puede tener en el embarazo y el feto. Algunos estudios en animales han demostrado que X podría dañar al feto. Por esta razón, si usted está embarazada o piensa estarlo no se le permitirá tomar parte en este estudio. Para asegurarse de que usted no

está embarazada, se le hará una prueba de embarazo en orina justo antes de iniciar el tratamiento. Podrá tomar parte en el estudio si usted tiene la menopausia, o usa un método anticonceptivo adecuado. Además si usted está amamantando a un niño tampoco podrá tomar parte en el estudio. Si usted está o queda embarazada, deberá dejar de tomar la medicación en estudio y comunicárselo a su médico inmediatamente. En este caso, saldrá del estudio pero se mantendrá en seguimiento hasta el momento del parto.

La información obtenida en este estudio puede ayudar a otros pacientes que necesiten nuevas medicaciones para el tratamiento de la artritis reumatoide en el futuro.

Usted no pagará ninguna cantidad de dinero por los medicamentos y exámenes realizados en este estudio. Al final del estudio usted será informado de los resultados de los exámenes.

Antes de firmar este consentimiento informado, si el paciente lo desea, puede llevar una copia de este documento para consultarlo con su médico o persona de confianza.

Confidencialidad. Los resultados de este estudio pueden ser dados a conocer en publicaciones o reuniones científicas, pero su identidad no será dada a conocer. Su historia médica será tratada con estricta confidencialidad.

---

Firma del paciente

---

Firma del testigo

---

Firma del Médico

Se emite una copia para el paciente, el médico tratante y el testigo que firma este consentimiento informado.

## Comentarios

Como se puede notar este modelo de consentimiento es muy exhaustivo en información para el paciente, es respetuoso de los derechos del enfermo a ser informado, es pues transparente al informar al paciente porque explica datos importantes como los siguientes:

1. El título, el responsable , el patrocinante y el objetivo del estudio
2. Se investiga con un medicamento nuevo
3. La participación del paciente será por 6 meses (24 semanas)
4. El paciente puede decidir retirarse del estudio en cualquier momento
5. Se le tomaran muestras de sangre y orina, se hará una endoscopia alta y radiografías
6. El paciente podrá aliviar el dolor con acetaminofén, si este aparece durante el tratamiento
7. No podrá tomar ninguna otra medicación porque violaría el protocolo
8. Pueden aparecer efectos adversos con los medicamentos y en ese caso recibirá el tratamiento adecuado si esto ocurre
9. El paciente no pagará ninguna suma de dinero por los exámenes y la medicación que recibirá
10. Deberá tener un acompañante para el momento de la endoscopia
11. Se hará prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil, a fin de evitar riesgos para el feto
12. Serán confidenciales los atos de la historia del paciente
13. El paciente podrá, antes de firmar, consultar este documento con su médico o persona de confianza

## ANEXO 3

### **FONDO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA (FONACIT). PRINCIPIOS DE LA BIOÉTICA Y LA BIOSEGURIDAD. Tercera Edición, 2008**

Se incluyen aquí solamente los aspectos de este Código relacionados con la investigación en humanos

La ciencia en general, y la investigación y experimentación en particular, no tienen valor absoluto, sino que se ponen al servicio de la persona, de la sociedad y del uso sustentable del ambiente. Se reconoce la necesidad de experimentación e investigación, pero se sostiene que el progreso científico no es motivo suficiente para justificar cualquier tipo de experimento. El respeto a los derechos humanos y el bienestar de la persona sujeto de investigación deben prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

Los principios básicos de la bioética están sustentados en el respeto a la dignidad humana, y recogen la esencia de lo que ha sido valorado por la sociedad occidental desde el punto de vista ético: Responsabilidad, No Maleficencia, Justicia, Beneficencia y Autonomía. Un análisis de estos principios lleva a considerar que son igualmente aplicables en el campo de la bioseguridad, junto con el Principio de Precaución, pilar del análisis de riesgo.

Estos fundamentos filosóficos constituyen puntos de referencia para orientar las decisiones. Es necesario destacar que no siempre podrán ser aplicables simultáneamente en cada caso, por lo cual, si surge conflicto o contradicción en la aplicación conjunta de estos principios, será necesario ponderarlos y decidir en función del mayor peso asignado. La ponderación es un proceso de deliberación racional para determinar cuáles obligaciones morales prevalecen en cada situación concreta.

**Responsabilidad:** Ser responsable significa responder, por un lado, al llamado de los valores éticos que la persona asume como individuo y como miembro de una sociedad, y por el otro, ante las consecuencias de sus decisiones. La responsabilidad proporciona independencia respecto a coacciones externas, al tiempo que se vincula interiormente de forma libre y lúcida a valores éticos. La persona comienza a ser libre cuando no se somete a ningún tipo de coacción sino que elige en cada momento en virtud, no sólo de sus intereses personales, sino de las exigencias del ideal que orienta su vida.

La libertad dirigida a realizar este tipo de ideales ostenta un carácter creativo y constructivo, muy lejano de la concepción de libertad que se interpreta actuar como uno desee. La responsabilidad imprime un compromiso en la acción, la cual se nutre de una deliberada reflexión y convicción y se diferencia de la simple obediencia y cumplimiento de deberes. Actualmente, la responsabilidad

ha alcanzado relevancia no sólo en el sentido personal, sino que se ha ampliado al compromiso con los demás y con las generaciones futuras.

Las personas pueden asumir diversas actitudes:

- Responsable, cuando se impone un criterio reflexivo en el comportamiento.
- Responsiva, cuando se actúa por impulso o por un aprendizaje automático.
- Irresponsable, cuando se actúa sin tomar en cuenta las consecuencias de las acciones.

En bioética y bioseguridad, la responsabilidad constituye el fundamento que sustenta los principios de estos ámbitos.

El investigador es responsable de sus actos y sus consecuencias. Debe justificar lo que va a hacer dando explicaciones y razones de sus planteamientos.

### **No Maleficencia**

Se refiere a no producir daño al sujeto u objeto de la investigación.

1. Todo proyecto de investigación debe ser precedido por una valoración cuidadosa de los riesgos predecibles, para cualquier organismo vivo y el ambiente, frente a los posibles beneficios que se espera obtener. Se considera que un organismo se encuentra sometido a riesgo cuando se expone a la posibilidad de daño físico, psicológico o moral. La determinación del riesgo está fundamentada en la rectitud del juicio profesional, el cual a su vez es consecuencia de un debate.

2. Es inaceptable que se realicen proyectos de investigación cuando se presuma la posibilidad de riesgos que no puedan ser asumidos a la luz del conocimiento existente. Igualmente, se debe interrumpir cualquier experimento cuando se compruebe que los riesgos son mayores que los posibles beneficios.

3. En la investigación clínica y en la experimentación con humanos y animales se debe respetar una prudente proporción entre el riesgo implícito probable y el beneficio para el sujeto que es objeto de la intervención o manipulación.

## **Justicia**

Se concreta en darle a cada quien lo que le corresponde, por lo cual determina la necesidad de no establecer discriminaciones originadas por motivos de cualquier índole; por lo tanto, debe practicarse la imparcialidad y equidad con todos los organismos vivos y su ambiente.

El bien de la persona debe entenderse dentro de un contexto y sentido comunitario, evitando dos extremos: el de un supuesto poder ilimitado del individuo sobre sí mismo (moralmente no es legítima la decisión libre de un sujeto, que tenga como consecuencia el sacrificio de su dignidad) y el de la sumisión del individuo a los dictámenes de interés colectivo o institucionales (el bien personal del individuo no puede ser subordinado a la utilidad colectiva).

**Beneficencia:** Dentro del espíritu de la fraternidad humana se estimula al individuo y a las comunidades a hacer el bien. Siendo la beneficencia un ideal moral y no una obligación en sentido estricto, ocupa un puesto de honor en la vida humana.

1. La experimentación en organismos vivos y su ambiente sólo podrá realizarse legítimamente para mejorar la calidad de vida de los sujetos de estudio y de la sociedad presente y futura, en proporción con el riesgo calculado.

2. En la investigación clínica, el propósito debe ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos, y la comprensión de la etiología y la génesis de la enfermedad.

**Autonomía.** Es un principio de reciente generación, que ha sido reconocido en los debates internacionales como consecuencia del progreso moral de la humanidad. El reconocimiento del derecho a la vida, la dignidad y demás valores que han enaltecido al hombre como responsable de su existencia ha determinado un nuevo principio referido a la potestad humana para tomar decisiones en torno a su vida personal, por ser racional y consciente, poder distinguir entre el bien y el mal y orientar sus acciones para conseguir lo que desea. Conceptos como soberanía y libre albedrío están definiendo un hito en la historia del ser humano, ya que están marcando una práctica a ser compartida por todos.

Como consecuencia de esta realidad se adoptan los siguientes criterios relacionados con la autonomía:

1. La dignidad de la persona es un valor extensivo a su integridad física y psicológica, cuyo respeto trasciende los fines de la investigación.
2. La investigación con humanos sólo podrá realizarse con el consentimiento previo y libre de la persona, el cual deberá estar basado en información suficiente y veraz. En el caso de personas no aptas para consentir es necesario obtener el consentimiento de sus representantes habilitados.

### **Precaución**

Consiste en la evaluación y análisis previo de los daños potenciales que pueden acompañar a una acción, a fin de determinar las medidas correlativas para evitar impactos indeseables. La evaluación de riesgo es fundamental aunque se determine que no existe evidencia científica y tecnológica sobre un posible daño.

Plantea la necesidad de la aplicación de medidas regulatorias por parte de los gobiernos para prevenir o restringir acciones que originen amenazas de daño a los organismos vivos y al ambiente.

### **Conceptos relevantes asociados a la bioética**

A pesar de que existen autores que consideran un temario más amplio en cuanto a los principios de la bioética y la bioseguridad, se puede considerar que los contemplados en este Código constituyen el cuerpo filosófico de mayor consenso. Sin embargo, es criterio central de las instituciones que lo suscriben, que cada uno de ellos contiene en su esencia la responsabilidad personal, necesaria para asumirlos; por lo tanto, si no existe la responsabilidad y el respeto ante la vida, cualquier principio pierde su significado.

Para complementar estas ideas, es importante mencionar que importantes autores hacen referencia a lo que han denominado "ética de mínimos y ética de máximos". En el primero agrupan a los acuerdos sociales para garantizar un mínimo de convivencia pacífica, en ellos han identificado los aspectos valorados para garantizar lo que es justo, por lo cual tiene carácter obligatorio.

Por ética de máximos definen el conjunto de valores morales que las sociedades, grupos e individuos establecen como bueno para alcanzar la felicidad; esta última es una visión más estricta que la de mínimos, ya que incorpora unos requisitos mucho más exigentes. Según esto, lo justo debe respetarse por obligación y lo bueno para alcanzar la felicidad es sólo reconocido como recomendación, debido a su gran subjetividad.

Estos conceptos constituyen un aporte relevante para la reflexión bioética, ya que ofrecen un enfoque muy práctico para el establecimiento de referentes filosóficos, por parte de la sociedad civil.

## **PARTE II**

### **NORMAS DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD PARA LA INVESTIGACIÓN CON ORGANISMOS VIVOS, AMBIENTE Y BIOTERIOS**

Toda investigación sometida a consideración del MCT y del FONACIT que involucre contacto directo con individuos y comunidades y tenga alguna incidencia sobre organismos vivos y el ambiente, deberá cumplir con las normas de este Código en concordancia además con otras existentes en el país, como las de COVENIN.

En ello están involucradas las ciencias sociales y humanísticas (sociología, antropología, lingüística, economía, educación, psicología, arte, filosofía, historia, entre otras), las ciencias jurídicas y políticas, así como las ciencias biológicas, biotecnológicas, biomédicas, agrícolas, ambientales, veterinarias y disciplinas asociadas.

#### **Capítulo 1**

Normas para la investigación biomédica con humanos

1. En la investigación clínica con humanos, el acto del profesional de la salud debe ser efectuado por un profesional especialista en el área de estudio (médico, enfermera, odontólogo). La responsabilidad sobre la persona sometida a la

investigación recaerá siempre en alguien calificado, nunca sobre el individuo sujeto a la investigación, aunque haya otorgado su consentimiento.

2. La experimentación in vivo con humanos debe ser precedida por la investigación correlativa en animales.

3. La persona sujeto de investigación debe ser debidamente informada acerca de si recibirá un beneficio personal o si sólo contribuirá al conocimiento científico para futuras aplicaciones.

4. Siempre debe respetarse el derecho a la integridad de la persona participante en la investigación y debe adoptarse toda clase de precauciones para resguardar su intimidad y reducir al mínimo el efecto adverso de la investigación sobre su condición física, mental, psicológica y moral.

5. El equipo investigador y las instituciones asociadas al estudio deben comprometerse a preservar el carácter confidencial de la información, que tiene el paciente como derecho.

6. La investigación in vitro en embriones humanos se regirá por la normativa nacional al respecto o por los acuerdos internacionales vigentes en esa materia.

7. La investigación genética con humanos se regirá por los principios de la Declaración Universal de los Derechos Humanos y del Genoma Humano de la UNESCO (1997) y la Declaración de Bogotá (2002). Los individuos sometidos a experimentación tendrán el derecho a conocer los resultados de dichas investigaciones y al respeto de su privacidad.

8. Para toda investigación con humanos debe obtenerse el Consentimiento Previa Información. Este consiste en solicitar la autorización del sujeto, después de haberle informado en detalle, cuáles son las condiciones, beneficios y riesgos de participar en la investigación, en un lenguaje sencillo que facilite su comprensión, a fin de que la persona tenga la posibilidad de ejercer su derecho de autonomía. Se deben aplicar medios (oral, escrito, audiovisual u otros) que hagan posible su comprensión. Además, se deberá otorgar el tiempo necesario para que evalúe la proposición, facilitando su reflexión y consultas a otras fuentes. Este proceso de información debe ser continuo, a fin de que el sujeto pueda evaluar los hechos y mantener abierta la posibilidad de tomar la decisión de interrumpir su participación y retirarse en cualquier momento, ejerciendo su libertad de elección.

9. Las personas legalmente incapacitadas, las carentes de capacidad para consentir y aquéllas que, aún sin haber sido declaradas legalmente incapaces de consentir, poseyesen un discernimiento reducido, no podrán ser sometidas a experimentación clínica si no es en su beneficio personal y directo y de acuerdo con las condiciones previstas en la ley en orden a su protección. A título de excepción, cuando con ello se pudiera obtener un beneficio significativo y con el control que garantice suficientemente la protección del incapacitado, se podrán efectuar intervenciones sin beneficio personal (directo) para él, cuando se trate de investigación médica que suponga para el sujeto un riesgo desdeñable y una carga mínima, a condición de que la investigación no pueda realizarse con eficacia equiparable en sujetos capaces, o de que no exista un método alternativo a la misma, de eficacia similar.

10. Las investigaciones aplicadas que contemplen la participación, como sujeto de investigación, de menores de edad, adultos enfermos, deficientes mentales, para quienes el consentimiento supone una participación pasiva, cuyo sentido son incapaces de comprender o en investigaciones epidemiológicas con grandes grupos de población o comunidades, donde no es posible obtener el consentimiento individual, constituyen grupos de consideración ética especial, explícitos en las normas de este documento.

11. Cuando el sujeto está legalmente incapacitado de emitir su consentimiento, se tomará en consideración las siguientes condiciones:

*11. a. Menores de edad*

Se excluye la participación de menores de edad en investigaciones que puedan ser hechas con adultos. Ésta sólo se justifica si se trata de estudios específicos sobre infantes o adolescentes y si ofrecen beneficios para ellos o a generaciones futuras, en cuyo caso se deberá obtener el consentimiento de sus padres o tutor legal, además de la cooperación del menor.

*11. b. Personas enfermas o con retardo mental.*

Las personas enfermas o con retardo mental deben ser excluidas de investigaciones que puedan ser realizadas en sujetos sanos. Sin embargo, su participación está justificada, cuando sean los únicos disponibles para el estudio de las causas y tratamientos de las enfermedades orgánicas y psíquicas que padezcan. Para su participación se requiere obtener el consentimiento de la familia. En caso de personas con trastornos mentales cuya familia no asuma

esta responsabilidad, se actuará de conformidad con la normativa legal aplicable, con el fin de asignar la tutela correspondiente.

12. Cuando el sujeto pertenezca al rango de población vulnerable, se tomará en consideración las siguientes condiciones:

*12. a. Mujeres embarazadas y madres lactantes.*

Las mujeres en estado de gestación o aquéllas de quienes se tenga duda razonable al respecto, no podrán participar como sujetos de investigación en experimentos no relacionados con el embarazo, a fin de no ocasionar efectos adversos en el feto. En investigaciones relacionadas con el embarazo es imperativo preservar la vida, tanto de la madre como la del feto.

Las investigaciones terapéuticas podrán ser admitidas cuando tiendan a mejorar el estado de salud de la madre sin perjudicar al feto o al lactante, o que mejoren la viabilidad del feto, promuevan un desarrollo saludable del lactante y la capacidad de la madre para alimentarlo debidamente.

Consideraciones análogas se plantean en relación con el ensayo de nuevas drogas en mujeres en período de lactancia o cuando el contacto directo y permanente con la madre implique un riesgo de salud para el niño.

*12. b. Niños abandonados o en instituciones de atención al menor.*

Los menores identificados en la condición de niños de la calle y los recluidos en instituciones de atención al menor sólo podrán participar como sujetos de investigación cuando se trate de estudios sobre aspectos vinculados a su situación y bajo la custodia de las autoridades responsables de velar por sus derechos, además de requerirse la cooperación del menor.

*12. c. Personas detenidas en internados judiciales.*

Los sujetos internados por sentencia judicial, podrán participar como sujetos de investigación sólo cuando hayan dado su propio consentimiento, explícito y escrito, además de la autorización jurídica expedida por las autoridades de la institución penal.

#### *12. d. Grupos cautivos.*

Se refiere a miembros subordinados de estructuras jerárquicas, cuando su disposición a participar puede verse indebidamente condicionada por la expectativa, justificada o no, de beneficios adicionales o el temor a represalias. Entre ellos se encuentran los estudiantes de carreras afines a la salud, personal auxiliar de hospitales y laboratorios, empleados de la industria farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y pacientes de centros asistenciales públicos. En estos casos podría existir coacción o coerción y por tanto debe evaluarse detenidamente la confiabilidad y veracidad del consentimiento de dichos candidatos.

#### *12. e. Comunidades indígenas, rurales, en condiciones de marginalidad y otras.*

Algunas investigaciones, como la prevención y tratamiento de enfermedades endémicas, aspectos ambientales, sociológicos o de otro tipo que afecten a dichas poblaciones, sólo pueden realizarse en las propias comunidades. Como los participantes no pueden ofrecer su consentimiento personal directo por dificultades operativas ya que se trata de poblaciones, se recomienda obtenerlo por mediación de un dirigente comunitario legitimado. Este intermediario debe informar a la población que la participación no es obligatoria y que cualquier participante puede retirarse del experimento en cualquier momento, sin temor a represalias.

En el caso de investigaciones de servicios de salud, pruebas a gran escala de plaguicidas y afines, agentes inmunizantes, suplementos alimenticios y otros, si hubiere dificultad para obtener el consentimiento de cada persona de la comunidad, éste se podrá obtener a través de la administración de salud pública correspondiente u otra instancia competente. Se debe utilizar todos los medios posibles para que la comunidad esté informada oportunamente sobre la finalidad de la investigación, de los beneficios previstos y de los riesgos e inconvenientes posibles.

En el caso específico de los pueblos indígenas se remite al Título III, Capítulo VIII de la Constitución Nacional y a las Leyes correspondientes.

## ÍNDICE ALFABÉTICO

Accidentes estudios Fase I

Aleatorización de la muestra

Años QALY, cálculo calidad de vida

Buenas prácticas clínicas

Cálculo Del número de pacientes

CIOMS pautas investigación

Complicaciones en investigación clínica

Cumplimiento del tratamiento

Constitución de Venezuela, estudios clínicos

Código de Deontología Médica

Consentimiento escrito

Código de bioética y bioseguridad FONACIT

Cuadrado latino, diseño

Calidad de vida evaluación

Derechos del paciente

Diseño doble ciego

Dispositivos médicos

Declaración de Helsinki

Diseños experimentales, estudios clínicos

Diseños híbridos

Declaración de Erice efectos adversos

Deshonestidad científica motivos

Desigualdad relativa calculo

Efecto placebo

Efecto nocebo

Embarazadas investigación

Ensayo clínico

Estudios adaptativos

Estudios multicéntricos

Estudio abierto

Estudio aleatorizado doble ciego

Estudio cruzado

Evaluación de eficacia, modelos

Evaluación de un antibiótico

Escala de Hamilton, depresión

Escala de Beck, depresión

Escala de mejoría global del paciente

Escala de impresión clínica global

Estudios casos y controles

Estudios cohorte

Estudios corte transversal

Estudios costo efectividad

Estudios costo beneficio

Estudio cruzado

Estudios farmacocinética

Estudio grupos paralelos

Estudios no inferioridad

Estudios series casos

Ética para investigadores

Fenómeno clínico

Farmacología clínica, objetivos

Fraude científico

Grupos paralelos, estudios

Farmacocinética estudio

Gráfico de bosque

Grafico embudo invertido

Grados de recomendación por evidencia

Farmacovigilancia

Historia del primer estudio clínico

Hipótesis nula

Hipótesis científica

Incertidumbre responsable en estudios clínicos

Inconsistencias I 2

Insuficiencia cardiaca, modelo de estudio

Integridad del investigador

Honorarios en estudio clínico

Leyes nacionales, estudios clínicos

Ley de ejercicio de la medicina

Mala praxis científica prevención

Marcadores sucedáneos

Markov modelo

Modelos de consentimiento escrito

Metaanálisis robustez

Medicina basada en la evidencia

Normas internacionales de estudios clínicos

Nocebo, efecto

No inferioridad, estudio

Niños investigación

Nivel de evidencia

Objetivos de un estudio clínico

Odds ratio

Protocolo de estudio clínico requisitos

Periodo de incorporación en un estudio

Participación de niños

Participación repetida de pacientes

Posición de equilibrio en estudios clínicos

Placebo en analgesia

Placebo en enfermedad cardiovascular

Placebo en cirugía

Placebo homeopatía

Placebo en enfermedad de Parkinson

Plagio

Prisma protocolo

Promedio ponderado

Protocolo maestro

Requisitos de un estudio clínico

Reacciones adversas

Registro internacional de estudios clínicos

Retractación de artículos

Retractación consecuencias  
Retractación por editor, autores  
Selección de pacientes  
Señal evento adverso  
Series de casos de estudio  
SF 36 calidad vida  
Tamaño de la muestra, calculo  
Señal de reacción adversa  
Variabilidad estudios clínicos  
Variable dicotómica  
Variable continua