

# Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional

Tomado de OMS

## INTRODUCCION

### Definiciones

**Medicina tradicional** es la suma total de conocimientos, técnicas y procedimientos basados en las teorías, las creencias y las experiencias indígenas de diferentes culturas, sean o no explicables, utilizados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas y mentales. En algunos países se utilizan indistintamente los términos medicina complementaria/alternativa/no convencional y medicina tradicional.

En algunos países se utiliza la expresión medicina complementaria y alternativa para referirse a una amplia panoplia de procedimientos de asistencia sanitaria que no forman parte de la tradición del país ni están integrados en el sistema establecido de asistencia sanitaria.

### Consideraciones generales

Los procedimientos de la medicina tradicional varían en gran medida de un país a otro y de una región a otra, pues reciben la influencia de factores como la cultura, la historia y las actitudes e ideas personales. En muchos casos, su teoría y aplicación son muy diferentes de las de la medicina convencional. La utilización a lo largo del tiempo de muchos de sus procedimientos, incluida la experiencia transmitida de generación en generación, ha demostrado la inocuidad y la eficacia de la medicina tradicional, pero se necesitan investigaciones científicas que aporten pruebas suplementarias al respecto.

Pese a su existencia y utilización continua durante muchos siglos la medicina tradicional no está oficialmente reconocida en la mayoría de los países. En consecuencia, la educación, la capacitación y la investigación en ese sector no han recibido la atención y el apoyo que merecen, la cantidad y la calidad de los datos sobre la inocuidad y la eficacia de la medicina tradicional distan mucho de ser suficientes. La falta de datos de investigación se debe no sólo a las políticas de asistencia sanitaria, sino también a la falta de una metodología de investigación adecuada o aceptada para evaluar la medicina tradicional.

También conviene observar que aunque en varios países hay datos tanto publicados como inéditos sobre las investigaciones relativas a la medicina tradicional, se deben fomentar más investigaciones sobre la inocuidad y

la eficacia y se debe mejorar la calidad de las investigaciones.

El examen de las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional se divide en dos partes: **las medicinas herbarias y las terapias basadas en procedimientos tradicionales**. Sin embargo, el éxito de un tratamiento se debe con frecuencia a la acción sinérgica de ambos tipos de tratamiento. Así pues, se debe evaluar la eficacia de la medicina tradicional de forma integrada, teniendo en cuenta los dos tipos de tratamiento. En consecuencia, la evaluación de la eficacia de la medicina tradicional puede ser totalmente diferente de la de la medicina convencional.

Como la medicina tradicional se basa en un planteamiento holístico, es posible que las mediciones habituales para la evaluación de la eficacia no sean adecuadas.

Para fomentar la utilización y el desarrollo idóneos de la medicina tradicional, la OMS ha establecido los siguientes objetivos concretos:

- Armonizar el empleo de ciertos términos aceptados e importantes de la medicina tradicional.
- Resumir las cuestiones fundamentales para elaborar metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional.
- Mejorar la calidad y el valor de la investigación sobre la medicina tradicional, y
- Aportar métodos idóneos de evaluación para facilitar el desarrollo de la reglamentación y del reconocimiento oficial de la medicina tradicional.

Estas pautas comprenden una gran diversidad de cuestiones y van encaminadas a afrontar las diferentes situaciones que existen en los diversos países y regiones del mundo. Están concebidas también para servir como fuente de referencias para los investigadores, los encargados de la asistencia sanitaria, los fabricantes, los comerciantes y las autoridades sanitarias.

## 1. Metodologías de investigación y evaluación de los medicamentos herbarios

### 1.1 Definiciones

Se han formulado las siguientes definiciones para atender la demanda de definiciones normalizadas e internacionalmente aceptables a fin de utilizarlas en la evaluación y las investigaciones sobre los medicamentos herbarios. Las definiciones pueden diferir de las que figuran en las reglamentaciones de los países donde se utiliza la medicina tradicional, por lo que deben servir exclusivamente como referencia.

## Hierbas

Las hierbas comprenden materiales vegetales brutos, tales como hojas, flores, frutos, semillas, tallos, madera, corteza, raíces, rizomas y otras partes de plantas, enteras, fragmentadas o pulverizadas.

## Materiales herbarios

Los materiales herbarios comprenden, además de hierbas, jugos frescos, gomas, esencias estabilizadas, aceites esenciales, resinas y polvos secos de hierbas. En algunos países, se pueden elaborar dichos materiales mediante diversos procedimientos locales, como el tratamiento con vapor, el tostado o el rehogado con miel, bebidas alcohólicas u otros materiales.

## Preparaciones herbarias

Las preparaciones herbarias son la base de los productos herbarios acabados y pueden componerse de materiales herbarios triturados o pulverizados, o extractos, tinturas y aceites grasos de materiales herbarios. Se producen por extracción, fraccionamiento, purificación, concentración y otros procesos biológicos o físicos. También comprenden preparaciones obtenidas macerando o calentando materiales herbarios en bebidas alcohólicas o miel o en otros materiales.

## Productos herbarios acabados

Los productos herbarios acabados se componen de preparaciones herbarias hechas a partir de una o más hierbas. Si se utiliza más de una hierba, se puede utilizar también la expresión «mezcla de productos herbarios». No se consideran herbarios los productos acabados o en forma de mezcla a los que se hayan añadido sustancias activas químicamente definidas, incluidos compuestos sintéticos o constituyentes aislados de materiales herbarios.

## Utilización tradicional de medicamentos herbarios

Por utilización tradicional de los medicamentos herbarios se entiende un empleo prolongado en el tiempo.

## Actividad terapéutica

La actividad terapéutica se refiere a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento satisfactorios de enfermedades físicas y mentales, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del estado físico y mental del organismo.

## Principios activos

Los principios activos son compuestos químicos de los medicamentos herbarios que tienen actividad terapéutica. En el caso de los medicamentos herbarios cuyos principios activos hayan sido identificados, se debe normalizar su preparación, y disponer de métodos analíticos adecuados, para que contengan una cantidad determinada de ellos.

### 1.2 Verificación botánica, consideraciones de calidad

La primera fase para garantizar la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios es la *identificación de las especies vegetales*. Es necesaria la verificación botánica. La información debe incluir el nombre binomial latino aceptado y los sinónimos, los nombres vernáculos, las partes de la planta utilizadas para cada preparación e instrucciones detalladas para la producción agrícola y las condiciones de recolección conforme al procedimiento agrícola idóneo de cada país.

### 1.3 Investigación de la inocuidad y la eficacia

La investigación y la evaluación de medicamentos herbarios sin una larga historia de utilización o que no se hayan investigado anteriormente deben seguir las Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios de la OMS.<sup>3</sup>

En el caso de los medicamentos herbarios con una historia bien documentada de utilización tradicional, se pueden aplicar los siguientes procedimientos para realizar investigaciones y evaluar la inocuidad y la eficacia.

## Revisión de la bibliografía general

Al evaluar la inocuidad o la eficacia de un medicamento herbario, ya que proceda de una sola planta o de una determinada mezcla de plantas, la primera fase entraña la evaluación de los informes publicados. La búsqueda bibliográfica debe comprender libros de referencia, estudios críticos, vigilancia sistemática

Después se debe ampliar la búsqueda bibliográfica para recoger información sobre especies vegetales estrechamente emparentadas para conocer la correlación químico-taxonomía. Si varios investigadores publican datos similares sobre inocuidad o eficacia, conviene aceptarlos como indicadores útiles, pero no como marcadores absolutos.

Los datos in vivo procedentes de estudios en animales son más indicativos de la toxicidad y se pueden tomar como marcadores de la inocuidad.

Tanto respecto de la inocuidad como de la eficacia, un efecto farmacológico observado in vitro o en modelos animales no es necesariamente aplicable a seres humanos. Los datos in vitro suelen servir para verificar el mecanismo de acción comunicado en los animales o los seres humanos.

### **Teorías y conceptos de los sistemas de medicina tradicional**

Las teorías y los conceptos de prevención, diagnóstico, mejora y tratamiento de enfermedades en la medicina tradicional se han basado históricamente en un *planteamiento holístico de la persona enferma*, por lo que se tratan simultáneamente sus alteraciones en los planos físico, emocional, mental, espiritual y ambiental. A consecuencia de ello, los sistemas de medicina tradicional pueden utilizar medicamentos herbarios o terapias basadas en procedimientos tradicionales, junto con ciertas normas de comportamiento que fomentan dietas y hábitos saludables.

*El holismo es un elemento fundamental de todos los sistemas de medicina tradicional.* Así pues, al revisar la bibliografía sobre la medicina tradicional (tanto los medicamentos herbarios como las terapias basadas en procedimientos tradicionales), se deben tener en cuenta las teorías y los conceptos de la práctica tradicional de que se trate y la base cultural de los participantes.

### **Revisión de la bibliografía de inocuidad y eficacia**

En la revisión de la bibliografía se debe determinar el nivel actual de documentación sobre la inocuidad y la utilización eficaz de un medicamento herbario. Se debe evaluar el diseño del estudio, tomando nota, por ejemplo, del número de pacientes, el diagnóstico concreto, la dosis, la duración de administración, los criterios para la evaluación (como, por ejemplo, la mejora de los síntomas), la ausencia de terapia simultánea y el análisis estadístico válido.

En los casos en que la utilización tradicional de un medicamento herbario en seres humanos y la experiencia al respecto no hayan determinado su inocuidad y eficacia, serán necesarios nuevos estudios clínicos. Sin embargo, si se formula una nueva mezcla con medicamentos herbarios bien conocidos, en los requisitos para la demostración de la inocuidad y la eficacia se deben tener en cuenta los usos conocidos de los medicamentos herbarios, conviene no olvidar que los nuevos métodos de preparación pueden modificar las características químicas, toxicológicas e incluso farmacológicas de los medicamentos herbarios. También se deben consultar la bibliografía sobre ensayos clínicos disponibles, que se exponen en el apartado 3.

### **Inocuidad**

Cuando se adopten decisiones sobre la necesidad de nuevos estudios farmacológicos o toxicológicos de una hierba o mezcla de hierbas, las especies estrechamente emparentadas con ellas, los constituyentes de la hierba y sus preparaciones o productos herbarios acabados, se deben tener en cuenta los efectos secundarios notificados o documentados (registrados conforme a los principios establecidos de farmacovigilancia).

La ausencia de efectos secundarios notificados o documentados no es una garantía absoluta de inocuidad de los medicamentos herbarios. Sin embargo, quizá no sea necesaria una serie completa de pruebas toxicológicas. Entre las pruebas propuestas figuran las de inmunotoxicidad (por ejemplo, las pruebas sobre reacciones alérgicas), genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva.

Sólo cuando no se haya documentado el uso prolongado a lo largo de la historia de un medicamento herbario o cuando existan dudas sobre su inocuidad, se realizarán estudios suplementarios sobre la toxicidad in vitro cuando sea posible. Las pruebas in vitro permiten reducir el número de experimentos in vivo. Si se necesitan estudios in vivo, se llevarán a cabo de forma humanitaria, teniendo presentes la protección y los derechos de los animales.

### **Eficacia**

En el caso de los medicamentos herbarios y, en particular, de las mezclas de productos herbarios, es importante que los requisitos relativos a la demostración de la eficacia, incluida la documentación necesaria para fundamentar las propiedades indicadas, dependan de la naturaleza y del nivel de las indicaciones. En los casos de tratamiento de trastornos menores, indicaciones inespecíficas o utilizaciones profilácticas, puede bastar con requisitos menos estrictos (por ejemplo, estudios de observación). Se pueden utilizar como orientación las definiciones de los niveles de prueba y la gradación de las recomendaciones de la Agencia de Política e Investigación de la Asistencia Sanitaria de los EE.UU (véase el anexo III).

Se deben tener en cuenta las alternativas terapéuticas existentes en la comunidad y los riesgos de la medicina herbaria. Conviene observar que en los medicamentos hechos con mezclas de hierbas la presencia de cada una de las hierbas debe estar justificada desde el punto de vista terapéutico o científico. No obstante, hacen falta investigaciones sobre los posibles efectos terapéuticos de los medicamentos herbarios compuestos de mezclas de hierbas o determinadas combinaciones de hierbas.

## **Ensayos clínicos**

El alcance y la concepción de dichos estudios deben basarse en la información sobre el uso tradicional obtenida de compendios nacionales oficiales y bibliografía pertinente o consultando a los médicos tradicionales. En el caso de un nuevo medicamento herbario, una nueva indicación para un medicamento herbario ya existente o una forma farmacéutica o vía de administración novedosas, los principios y los requisitos generales para un ensayo clínico deben ser muy similares a los que se aplican a los medicamentos convencionales (véanse, por ejemplo, los protocolos de la OMS sobre la buena práctica clínica, descritos en el anexo VI). Sin embargo, en algunos casos se debe adaptar el diseño de esos estudios para que aborden las particularidades de los medicamentos herbarios.

Los ensayos clínicos aleatorizados con testigos son los que aportan más pruebas sobre la eficacia. Esos estudios facilitan la aceptación de los medicamentos herbarios en diferentes regiones y entre personas con tradiciones culturales diferentes. Sin embargo, no siempre pueden usarse métodos como la aleatorización o la utilización de un placebo, pues pueden plantear cuestiones éticas y problemas técnicos. Por ejemplo, si el medicamento herbario tiene un olor o un sabor fuerte o pronunciado, como ocurre con los que contienen ciertos aceites esenciales, quizá no se pueda contar con un placebo. Además, no se puede distribuir de forma aleatoria en grupos testigo a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con un medicamento herbario en estudio que tenga una propiedad organoléptica característica. En el caso de los medicamentos herbarios con sabor fuerte, puede suceder que un placebo con el mismo sabor desempeñe la misma función. En esos casos, se recomienda utilizar como testigo una dosis reducida del mismo medicamento herbario. Otra posibilidad es utilizar un control positivo, como un tratamiento consagrado por el uso. En el apartado 3 se proponen otros ejemplos de grupos testigo.

Los estudios de observación con participación de gran número de pacientes pueden ser también un instrumento muy valioso para la evaluación de los medicamentos herbarios. Según las teorías y los conceptos de la medicina tradicional, mencionados en el apartado parte 1 (sección 1.3), la prevención, el diagnóstico, la mejora y el tratamiento de la enfermedad suelen basarse en las necesidades específicas de cada paciente, por lo que no se deben pasar por alto los estudios con un solo paciente para la evaluación de la eficacia de un medicamento herbario. Dada la posible contribución de estos estudios a la medicina tradicional, en el apartado 3 se ofrece una descripción más detallada de ese y otros diseños de estudios.

## **2. Metodologías de investigación y evaluación de las terapias basadas en procedimientos tradicionales**

### **2.1 Tipos de terapias basadas en procedimientos tradicionales**

Las terapias basadas en procedimientos tradicionales utilizan diversas técnicas, fundamentalmente sin recurrir a medicación, para prestar asistencia sanitaria. Comprenden, por ejemplo, la acupuntura y técnicas conexas, la quiropráctica, la osteopatía, las terapias manuales, el qijong, el tai chi, el yoga, la naturopatía, la medicina termal y otras terapias físicas, mentales, espirituales y de conexión mente cuerpo.

### **2.2 Evaluación de la inocuidad y la eficacia**

#### **Teorías y conceptos**

Las teorías y los conceptos de los diversos sistemas de medicina tradicional, examinados en el apartado 1 (sección 1.3), son muy importantes para la investigación y la evaluación de las terapias basadas en procedimientos tradicionales.

#### **Inocuidad**

En general, las terapias basadas en procedimientos tradicionales son relativamente inocuas. No por ello, sin embargo, dejan de ocurrir accidentes, principalmente cuando los que la practican carecen de la formación adecuada. Se deben aplicar las terapias conforme a los parámetros aceptados, y las indicaciones para la aplicación de una terapia deben basarse en pruebas siempre que sea posible. Los efectos adversos graves de las terapias son poco comunes, pero no resulta fácil obtener datos en que basarlos.

Uno de los problemas a la hora de garantizar la inocuidad de una terapia es el variable control de calidad en la fabricación del equipo terapéutico. Así pues, las medidas de seguridad más eficaces consisten en velar por que el equipo utilizado sea de calidad y por que los profesionales que lo utilicen hayan recibido una formación teórica y práctica bien supervisada. También se debe velar por que el profesional sepa afrontar un posible accidente, y remitir al paciente a un médico adecuado cuando no responda a la terapia o si se produce una urgencia médica. En Guidelines on basic training and safety in acupuncture (Pautas sobre formación básica e inocuidad en acupuntura)<sup>5</sup>, publicadas por la OMS, se fomenta la utilización de la acupuntura en condiciones de seguridad a fin de prevenir efectos nocivos en pacientes incorrectamente seleccionados para recibir ese tratamiento.

## **Eficacia**

Se entiende por eficacia al logro del objetivo por el cual fue administrado el medicamento, constituyéndose en un referente para su posterior tratamiento. En los sistemas sanitarios de varios países se han utilizado ya muchos tipos de terapias basadas en procedimientos tradicionales, tales como la acupuntura y las terapias manuales. Sin embargo, existe una demanda cada vez mayor de que se estudie y evalúe la eficacia de dichas terapias.

La eficacia de la mayoría de las formas de terapias basadas en procedimientos tradicionales depende en gran medida de la competencia de los profesionales, incluidos sus conocimientos técnicos y experiencia, lo que puede explicar en parte la disparidad o la falta de coherencia de los resultados notificados por autores diferentes, aun cuando las metodologías de los estudios fueran igualmente solventes. Los efectos inespecíficos de la terapia también pueden contribuir a la eficacia, pero resultan difíciles de medir o cuantificar. Así pues, los ensayos clínicos y otras metodologías de investigación son extraordinariamente importantes para evaluar la eficacia de las terapias basadas en procedimientos tradicionales.

## **3. Investigaciones clínicas**

### **3.1 Consideraciones generales**

Normalmente, las investigaciones clínicas de todas las clases de medicina convencional y tradicional tienen en cuenta la eficacia y la inocuidad y se realizan conforme a las pautas de la OMS sobre prácticas clínicas adecuadas y la Declaración de Helsinki (véase el anexo VIII). Sin embargo, las investigaciones clínicas sobre la medicina tradicional no tienen por qué centrarse principalmente en la evaluación de la inocuidad.

Además de servir para evaluar la inocuidad y la eficacia, la investigación clínica en medicina tradicional puede tener, como en la medicina convencional, varios objetivos diferentes. Algunos de los objetivos específicos de la evaluación de la medicina tradicional mediante la investigación clínica son los siguientes:

- evaluar la medicina tradicional en su propio marco teórico;
- evaluar la medicina tradicional en el marco teórico de la medicina convencional;
- comparar la eficacia de los diferentes sistemas de medicina tradicional o convencional o ambas, y
- comparar la eficacia de los diferentes procedimientos tradicionales dentro de un sistema de medicina tradicional.

## **3.2 Revisión de la bibliografía**

El punto de partida en el diseño de un protocolo de investigación es una revisión completa de la bibliografía, incluido el uso tradicional del procedimiento propuesto y las investigaciones científicas realizadas al respecto. En los casos en que exista poca o ninguna bibliografía, se debe exponer claramente la tradición oral y sus fuentes.

En una revisión de la bibliografía se debe determinar el nivel actual de documentación sobre la eficacia y la inocuidad de la intervención propuesta. En la evaluación de la bibliografía se deben seguir pautas bien establecidas y aceptadas (véase la parte 1, sección 1.3). Sin embargo, el metaanálisis en el campo de la medicina tradicional puede ser difícil, principalmente por la falta de grandes ensayos clínicos de calidad. Además, la eficacia de un tratamiento determinado puede variar también según la aptitud y la experiencia del profesional.

## **3.3 Selección del diseño del estudio**

### **Diseño del estudio**

La investigación clínica encaminada a evaluar la medicina tradicional debe comprender los conceptos habituales en el diseño de una investigación, como los ensayos comparativos aleatorizados u otros tipos de estudios clínicos, como los estudios de observación. Se pueden consultar las pautas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. La Directriz para la buena práctica clínica, preparada por la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (véase el anexo I), así como las pautas oficiales de otros organismos gubernamentales, pueden ser también una buena fuente de referencias para el diseño de investigaciones clínicas.

Cuando se utiliza la investigación clínica para evaluar diversos sistemas y procedimientos de medicina tradicional, los conceptos convencionales del diseño de investigaciones clínicas pueden resultar, según el objetivo de la evaluación, difíciles de aplicar. En esas circunstancias, se debe examinar con médicos tradicionales experimentados la elección del diseño del estudio atendiendo a las características particulares de cada caso.

### **Diseño de estudios de un solo paciente**

Estos estudios presentan la ventaja de que pueden adaptarse a las necesidades clínicas del paciente y al criterio terapéutico del médico, pero tienen limitaciones porque no pueden generalizarse a otros pacientes.

Son apropiados para formular hipótesis de investigación, comprobar éstas en la práctica clínica diaria y perfeccionar las técnicas clínicas. Por ejemplo, se puede evaluar la eficacia de diversos métodos especializados de acupuntura en pacientes con diversas diferencias individuales. En un diseño de estudio de este tipo, el paciente es su propio testigo. En lugar de aleatorizar al paciente para un tratamiento, se puede aleatorizar el tratamiento para un paciente.

### **Diseño de caja negra**

También se puede emprender el estudio de la medicina tradicional mediante el procedimiento de la «caja negra». Esto significa que se aplican el tratamiento y todos sus componentes como en una situación clínica habitual. En esa clase de estudio no se aísla ni se estudia independientemente componente alguno del tratamiento, lo que permite determinar la eficacia de la medicina tradicional en su propio marco teórico o en el de la medicina convencional.

### **Diseño etnográfico**

Los estudios etnográficos que documentan el marco social y cultural del que emana un procedimiento tradicional pueden ser apropiados cuando no se disponga de bibliografía científica ni documentación de otra índole. Esos y otros estudios cualitativos pueden proporcionar información de referencia a partir de la cual se pueden formular hipótesis, y propiciar investigaciones suplementarias.

### **Diseño de estudios de observación**

Estos estudios recogen las observaciones efectuadas en un tratamiento curativo o profiláctico en condiciones normales. Su rasgo particular es que procuran, en la medida de lo posible, no influir en la relación individual entre médico y paciente respecto de las indicaciones, la selección y la aplicación del tratamiento. Se pueden realizar con o sin grupo testigo. Los detalles concretos del estudio (por ejemplo, el tiempo y el alcance del reconocimiento de cada paciente y el número de pacientes participantes) y los métodos previstos (por ejemplo, recogida y evaluación de datos) deben adaptarse a la cuestión investigada en el estudio (por ejemplo, la inocuidad o la posología idónea). Los estudios de observación presentan ventajas específicas en el análisis de aspectos de la inocuidad clínica. Su utilización para probar la eficacia es limitada, porque puede producirse un sesgo en la selección de los pacientes. No obstante, los estudios de observación bien diseñados pueden aumentar en gran medida el volumen de datos sobre la eficacia de la medicina tradicional.

### **Medición de los resultados del estudio**

Es esencial que las mediciones elegidas sean apropiadas para la cuestión investigada. Los resultados apropiados pueden ser cuantitativos y cualitativos, primarios o secundarios y genéricos o muy específicos.

### **Selección de pacientes**

Es esencial que la muestra represente a la población de pacientes a la que se generalizarían los resultados. La publicación del estudio requiere una clara descripción de los pacientes utilizando términos convencionales y tradicionales, se debe describir exhaustivamente la procedencia de los pacientes estudiados, junto con los detalles del proceso de reclutamiento; así mismo se debe describir y racionalizar completamente los criterios de inclusión y exclusión; y excluir cualquier posible sesgo en la selección y el reclutamiento.

### **Tamaño de la muestra**

El número de pacientes de un estudio debe ser suficiente para que se puedan determinar todas las diferencias clínicas importantes entre los grupos del estudio. Respecto del diseño del estudio, los métodos estadísticos utilizados deben ser apropiados para el análisis propuesto de su resultado, el máximo de margen de error de la muestra no debe sobrepasar el 10%, a un intervalo de confianza del 95% y nivel de significación del 5%.

### **Grupos testigo**

Un ensayo clínico bien realizado y con testigo podría aportar suficientes elementos de prueba para establecer una relación entre la utilización de un medicamento herbario o una terapia basada en procedimientos tradicionales y la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de una enfermedad, siempre y cuando haya un cúmulo de elementos de prueba resultantes de estudios mecanicistas o de observación que la respalden.

Los ensayos controlados aleatorizados requieren uno o más grupos testigo para su comparación. La selección de los grupos testigo depende de los objetivos del estudio, se debe utilizar un grupo testigo simultáneo. Los grupos testigo pueden entrañar (sin orden de prioridad) lo siguiente:

- un tratamiento bien establecido,
- ningún tratamiento,
- dosis diferentes del mismo tratamiento,
- tratamiento falso o con placebo,
- tratamiento completo,
- tratamiento mínimo,
- tratamiento sustitutivo.

En los ensayos clínicos se pueden utilizar testigos diferentes para responder a preguntas diferentes. En los casos en que sea posible, es deseable la utilización de un placebo, porque proporciona elementos de prueba de mayor calidad. Así, permite a los investigadores distinguir los efectos específicos del tratamiento de los inespecíficos para determinar si el costo, el riesgo y el esfuerzo suplementarios que entraña valen la pena. No sólo reviste interés académico, sino que además tiene valor práctico, en particular para la obtención de nuevos tratamientos a partir de los tradicionales. Sin embargo, en algunos casos los ensayos con placebo no son posibles (véase el apartado 1).

Para determinar si el medicamento herbario es útil, es preferible comparar un medicamento herbario con un tratamiento bien establecido y otro grupo testigo (de la lista de grupos testigo). Un problema específico de la investigación clínica de la medicina tradicional es el tratamiento simultáneo de los pacientes (por ejemplo, pacientes cancerosos) con procedimientos convencionales en un estudio. Quizá no sea éticamente posible retirar el tratamiento convencional. Así pues, en esos casos se puede centrar la investigación en los efectos suplementarios o de apoyo de la medicina tradicional. En las investigaciones sobre combinaciones de medicina tradicional y convencional siempre se deben tener en cuenta las posibles interacciones terapéuticas y los efectos secundarios (véase la sección sobre el diseño de caja negra en la parte 3).

### **Aleatorización**

La aleatorización ha sido un avance enorme en la preparación de grupos comparables para evaluar intervenciones terapéuticas. Es esencial controlar diversos sesgos conocidos e incluso desconocidos. No obstante, hay muchas situaciones en las que la aleatorización puede resultar imposible o inapropiada desde el punto de vista ético. La mejor forma de resolver este problema es probablemente la selección idónea de los tratamientos testigo.

### **Valoración con anonimato**

La valoración con anonimato es un componente decisivo en la evaluación normal de intervenciones terapéuticas. Sin embargo, en la evaluación de la eficacia de terapias basadas en procedimientos tradicionales (como la fisioterapia, la cirugía, la acupuntura y la terapia manual), puede ser difícil, impráctico o imposible mantener al médico a oscuras sobre el tratamiento que están recibiendo los pacientes. Resulta esencial indicarlo en la evaluación de la validez de un estudio y aplicar coherentemente el juicio sobre su validez en todos los sistemas de medicina normal y tradicional.

En el tratamiento con anonimato para la evaluación de medicamentos herbarios se debe adoptar el mismo criterio que con los medicamentos convencionales: por ejemplo, utilizando formulaciones activas y testigo con color, sabor y peso similares. Sin embargo, si no se puede administrar el medicamento herbario en una formulación normalizada y predeterminada, será imposible mantener el tratamiento encubierto. Este tratamiento también es difícil de aplicar en la mayoría de los tipos de terapias basadas en procedimientos tradicionales. Sin embargo, es importante reducir cualquier sesgo introducido por un tratamiento sin anonimato realizando una evaluación con anonimato de los resultados primarios del estudio.

### **Evaluación de la calidad de vida**

No sólo se utiliza la medicina tradicional para prevenir, diagnosticar, mejorar y tratar una enfermedad, sino también para mantener la salud y mejorar la calidad de vida. Por ejemplo, la medicina tradicional puede no curar a los pacientes con ciertas enfermedades, como el cáncer y el SIDA, pero puede contribuir a mejorar su calidad de vida. Se puede utilizar el WHO QOL user manual (Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida), elaborado por el Programa de Salud Mental de la OMS, para que ayude a evaluar los resultados de la investigación clínica sobre medicamentos herbarios y terapias basadas en procedimientos tradicionales (véase el anexo I).

### **Otras cuestiones relacionadas con intervenciones terapéuticas**

En la preparación de un protocolo de estudio para evaluar la medicina tradicional y en su presentación para la publicación o para su aprobación por las autoridades sanitarias, se debe facilitar la siguiente información relativa a los resultados del estudio:

- descripción de la intervención terapéutica;
- razones para la selección de la intervención terapéutica;
- razones para la elección de los resultados del estudio;
- descripción de las mediciones de los resultados, incluido un examen de la validez y la fiabilidad de las mediciones;
- un protocolo completo para las mediciones (incluidos el momento y forma en que se hicieron), y
- una declaración clara de los resultados previstos en que se haya basado el método estadístico.

Se deben tener en cuenta también las siguientes cuestiones:

- Se debe definir claramente el tipo de intervención. incluir información sobre la composición y la fabricación de productos herbarios acabados. En la terapia basada en procedimientos tradicionales, se debe incluir, por ejemplo, información sobre los instrumentos y el equipo utilizados.
- Se deben tener en cuenta la formación, las aptitudes y la experiencia del médico tradicional y examinar las cuestiones relativas a la variabilidad terapéutica de cada médico y la de grupos de médicos. Lo ideal sería que la capacidad diagnóstica del profesional fuera fiable.
- Si el entorno es un componente importante de un tratamiento, se deben describir sus rasgos esenciales.
- Se debe describir completamente la dosis, frecuencia y duración de un tratamiento.

La «dosis» en las terapias basadas en procedimientos tradicionales se refiere a un conjunto de características relacionadas con cada uno de los episodios de la terapia, que pueden variar en gran medida de unos sistemas de medicina tradicional a otros. En acupuntura, por ejemplo, la «dosis» comprende la fuerza de una manipulación física, la duración de cada uno de los episodios de terapia, la duración de la manipulación con agujas, el número de repeticiones de un procedimiento, el número de agujas utilizadas, la profundidad de la estimulación, la sensación provocada por las agujas, incluidos estímulo, frecuencia, intensidad, etc. La «dosis» debe estar basada en la bibliografía pertinente y en la experiencia de los médicos tradicionales.

- Se debe exponer claramente la duración del seguimiento. En pacientes con dolor agudo, el seguimiento se debe hacer dentro de un periodo de 24 horas. En pacientes con dolor crónico es conveniente un seguimiento mínimo de varios meses (por ejemplo, 3-6 meses).
- Se deben evaluar e indicar las consideraciones temporales. En el diseño del estudio se deben tener en cuenta las variaciones estacionales, importantes para algunos sistemas de medicina tradicional. También debe figurar un lapso apropiado para que se demuestre la eficacia del tratamiento. Se debe exponer claramente el número de tratamientos que se aplicarán en un lapso finito.

La información que figura en ICH Harmonized tripartite guideline: guideline for Good Clinical Practice (Directriz tripartita armonizada: directriz sobre la buena práctica clínica), publicada por la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano es un ejemplo útil de la información necesaria (véase el anexo VIII).

## 4. Otras cuestiones y consideraciones

### 4.1 Cuestiones pragmáticas relativas a la investigación

La infraestructura para la investigación en materia de medicina tradicional está mucho menos desarrollada que la de la medicina convencional. En el desarrollo de la medicina tradicional, es importante que se preste apoyo a la creación de la infraestructura apropiada en el ámbito académico y en otras instituciones de la medicina tradicional.

Otras cuestiones pragmáticas dignas de consideración son la financiación, las instalaciones y la participación de personal de investigación y médicos tradicionales adecuadamente capacitados. La investigación clínica debe ser realizada en condiciones que garanticen una adecuada seguridad para los sujetos. La institución seleccionada debe tener instalaciones idóneas, incluidos laboratorios y equipo, en caso de que sean necesarios, y suficiente personal administrativo, médico y auxiliar para prestar el apoyo necesario al estudio. Se dispondrá de los medios necesarios para afrontar cualesquiera emergencias que surjan.

En estudios multicéntricos se debe disponer de un sistema administrativo especial para velar por que varios investigadores lleven a cabo el estudio simultánea y adecuadamente en diferentes centros y siguiendo el mismo protocolo. Será necesario formar a investigadores de diferentes centros para que sigan el mismo protocolo y normalizar los métodos de selección de pacientes, interrupción de la participación de pacientes, administración y recogida y evaluación de datos.

### 4.2 Aspectos éticos

En todos los ensayos clínicos se deben aplicar las directrices éticas internacionales para la investigación biomédica con seres humanos (véase el anexo IV). Un comité de ética debe examinar los ensayos. Siempre que sea procedente, se debe facilitar un tratamiento de rescate a los pacientes en un ensayo clínico que entrañe la utilización de un placebo o un tratamiento cuyos resultados aún no hayan demostrado su eficacia. La utilización de un tratamiento de rescate puede ser una medición secundaria del resultado.

En algunos casos, la utilización de un placebo es incluso ilegal, en particular en el caso de pacientes que padezcan determinadas enfermedades, como el cáncer. Así pues, los ensayos clínicos se deben realizar siempre en el marco de la legislación vigente en un país o estado determinados.

### 4.3 Educación y capacitación

Se debe alentar y pedir a todos los dispensadores de medicina tradicional que tengan la capacitación idónea en materia de medicina convencional y tradicional, pues su formación y aptitudes afectarán a la inocuidad y la eficacia del tratamiento. Los profesionales deben actualizar continuamente sus conocimientos teóricos y prácticos para que, en caso necesario, puedan realizar investigaciones clínicas dentro de su especialidad particular. Las pautas sobre formación básica e inocuidad en acupuntura publicadas por la OMS constituyen un ejemplo de capacitación para todos los dispensadores de asistencia sanitaria en forma de acupuntura.

### 4.4 Sistemas de vigilancia

Según sea la situación de la medicina tradicional en un país determinado, los gobiernos pueden sentir la necesidad de crear sistemas nacionales de vigilancia en distintos niveles del sector sanitario y evaluar los posibles efectos adversos de la medicina tradicional. Durante la evaluación de esos sistemas, se consultará a investigadores y médicos tradicionales con experiencia.

La evaluación de los efectos adversos debe basarse en métodos apropiados para determinar la causalidad. Entre ellos figuran instrumentos para determinar los efectos adversos experimentados por los grupos destinatarios (pacientes y médicos), estudios prospectivos y retrospectivos para determinar los efectos adversos en circunstancias determinadas y vigilar, después de su comercialización, los nuevos dispositivos (tanto los medicamentos herbarios como el equipo utilizado en la terapia basada en procedimientos tradicionales) en los casos en que se disponga de una evaluación exhaustiva de los efectos adversos.

### Referencias

- 1) Organización Mundial de la Salud. Quality control methods for medicinal plant materials. Ginebra, 1998.
- 2) Organización Mundial de la Salud. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. I. Ginebra, 1999.
- 3) Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Pacífico Occidental. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila, 1993.
- 4) Organización Mundial de la Salud. Regulatory situation of herbal medicines: a worldwide review. Ginebra, 1998 (documento inédito WHO/TRM/98.1; se puede solicitar a Medicina Tradicional (TRM/EDM/HTP), 1211 Ginebra (Suiza)).
- 5) Organización Mundial de la Salud. Guidelines on basic training and safety in acupuntura. Ginebra, 1999 (documento inédito WHO/EDM/TRM/99.1; se puede solicitar a Medicina Tradicional (TRM/EDM/HTP), 1211 Ginebra (Suiza)).

## **Anexo I. Pautas para la evaluación de los medicamentos herbarios**

Reproducido de Comité de expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 34º Informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1996: 174-184 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 863). En una Consulta de la OMS celebrada en Múnich (Alemania) los días 19 a 21 de junio de 1991 se ultimaron estas pautas.

### **Introducción**

El objetivo de las presentes pautas es formular criterios básicos para la evaluación de la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios y, en consecuencia, ayudar a los organismos nacionales de reglamentación, las organizaciones científicas y los fabricantes a evaluar la documentación, los informes y los expedientes que se les presenten respecto de dichos productos. .

### **Evaluación de la calidad**

Todos los procedimientos deberán ajustarse a las prácticas adecuadas de fabricación.

### **Material vegetal bruto**

Para identificar correctamente una planta, se proporcionará la definición botánica, incluidos el género, la especie y el nombre del autor que la haya descrito. Se definirá y describirá la parte de la planta con la que se prepare el medicamento (por ejemplo, hoja, flor, raíz), indicando si se utiliza material fresco, desecado o elaborado en forma tradicional. Se especificarán los constituyentes activos característicos y, si es posible, se determinarán los límites de contenido. Un botánico competente autenticará las muestras representativas de cada lote de material vegetal elaborado, que se conservarán durante al menos diez años. Se asignará un número de lote, que deberá figurar en la etiqueta del producto.

### **Preparaciones vegetales**

Las preparaciones vegetales comprenden materiales vegetales triturados o pulverizados, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos obtenidos por presión y preparaciones obtenidas por fraccionamiento, purificación o concentración. Se describirá en detalle el proceso de fabricación. Si durante éste se añaden otras sustancias para ajustar la preparación vegetal a cierta concentración de constituyentes activos o característicos o para cualquier otro fin, en la descripción del procedimiento se mencionarán las sustancias añadidas.

### **Producto acabado**

Se describirán en detalle el procedimiento de fabricación y la fórmula, incluida la cantidad de excipientes. Se determinarán las especificaciones del producto acabado. También se determinará un método de identificación y, a ser posible, la cantidad de material vegetal que contenga el producto acabado. Si no se puede identificar un principio activo, bastará con identificar una sustancia o una mezcla de sustancias características (por ejemplo, mediante el perfil cromatográfico) para garantizar la calidad constante del producto.

### **Estabilidad**

Se analizará, en las condiciones de conservación indicadas, la estabilidad física y química del producto en el envase en el que se comercializará, y se determinará el tiempo de conservación.

### **Evaluación de la inocuidad**

Deberá abarcar todos los aspectos pertinentes de la evaluación de la inocuidad de un producto medicinal. Se aplicará el siguiente principio orientativo: si se ha venido utilizando tradicionalmente el producto sin que se haya demostrado que cause perjuicio alguno, no se adoptarán medidas de reglamentación restrictivas a menos que surjan nuevas pruebas que exijan una nueva evaluación de los riesgos frente a los beneficios.

### **Estudios toxicológicos**

Los estudios toxicológicos, si los hay, deberán formar parte de la evaluación. Se aportarán referencias bibliográficas, como en los casos antes citados.

### **Documentación de la inocuidad basada en la experiencia**

Como norma básica, al evaluar la inocuidad se debe tener en cuenta la documentación sobre un largo periodo de utilización.

Así pues, cuando no se cuente con estudios toxicológicos detallados, la evaluación del riesgo habrá de basarse en la experiencia documentada de utilización prolongada sin indicios de problemas en materia de inocuidad. No obstante, aun en los casos de medicamentos utilizados durante un largo periodo, pueden haber existido riesgos toxicológicos crónicos que hayan pasado inadvertidos. Habrá que especificar el periodo de utilización, los trastornos de salud tratados, el número de usuarios y los países con experiencia al respecto. Si se conoce un riesgo toxicológico, habrá que presentar los datos de toxicidad.

Se documentarán las posibilidades de utilización incorrecta, abuso o dependencia. Si no se puede documentar la utilización tradicional prolongada o si hay dudas sobre la inocuidad del producto, se presentarán datos sobre la toxicidad.

### **Evaluación de la eficacia**

Deberá abarcar todos los aspectos importantes al respecto. Se hará una revisión de la bibliografía pertinente y se facilitarán copias de los artículos originales o referencias adecuadas a ellos. Si hay estudios de investigación, se tendrán en cuenta.

### **Actividad**

Se especificarán o describirán los efectos farmacológicos y clínicos de los principios activos y, si se conocen, los de sus constituyentes con actividad terapéutica.

### **Pruebas exigidas para respaldar las indicaciones**

Se deberán especificar las indicaciones del medicamento. En el caso de los medicamentos tradicionales, los requisitos para probar la eficacia dependerán del tipo de indicación. En el del tratamiento de trastornos leves o con indicaciones inespecíficas, se puede justificar que los requisitos para probar la eficacia sean algo menos estrictos, teniendo en cuenta la antigüedad del uso tradicional. Esas mismas consideraciones son aplicables a la utilización profiláctica. Se tendrán en cuenta las experiencias sobre casos individuales registradas en los informes de médicos, profesionales de medicina tradicional o pacientes tratados. En los casos en que no se haya determinado la utilización tradicional, se requerirán pruebas clínicas apropiadas.

### **Productos combinados**

Como muchos remedios herbarios consisten en una combinación de varios principios activos y como la experiencia de la utilización de remedios tradicionales se basa con frecuencia en asociaciones medicamentosas, en la evaluación se debe distinguir entre asociaciones medicamentosas antiguas y nuevas. La aplicación de los mismos requisitos para la evaluación de las asociaciones antiguas y nuevas dará como resultado una evaluación inadecuada de ciertos medicamentos tradicionales.

En el caso de asociaciones tradicionalmente utilizadas, la documentación del uso tradicional (como, por ejemplo, los textos clásicos del Ayurveda, la medicina tradicional china, Unani, Siddha) y la experiencia pueden servir como prueba de la eficacia.

Cuando se trate de una nueva asociación de sustancias ya conocidas, se exigirá una explicación detallada que incluya los límites posológicos de eficacia y la compatibilidad de los ingredientes, además de documentar el conocimiento tradicional de cada uno de los ingredientes. Todos los principios activos deben contribuir a la eficacia del medicamento. Puede ser necesario hacer estudios clínicos para justificar la eficacia de un nuevo ingrediente y su efecto positivo en la combinación.

### **Utilización prevista**

### **Información sobre el producto para el consumidor**

Las etiquetas y los prospectos del producto deberán ser comprensibles para el consumidor o el paciente. En el prospecto figurarán todos los datos necesarios sobre la utilización adecuada del producto. Generalmente, bastarán los siguientes datos:

- nombre del producto
- lista cuantitativa de los principios activos
- forma farmacéutica
- indicaciones
- posología (en caso necesario, especificando las correspondientes a niños y ancianos)
- modo de administración
- duración del tratamiento
- efectos adversos principales, si los hay
- información sobre la sobredosificación
- contraindicaciones, advertencias, precauciones y principales interacciones medicamentosas
- utilización durante el embarazo y la lactancia
- fecha de caducidad
- número de lote
- titular de la autorización de comercialización.

Se recomienda identificar los principios activos por el nombre botánico en latín, además del nombre común en el idioma que prefiera el organismo nacional de reglamentación. A veces no se dispondrá de toda la información que sería deseable, por lo que los organismos de reglamentación deberán determinar sus requisitos mínimos.

### **Promoción**

Los anuncios publicitarios y demás material de promoción dirigido al personal sanitario y al público en general deberán ser totalmente compatibles con la información aprobada para el envase.

## **Anexo II. Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios**

Adaptado de Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Pacífico Occidental, 1993: 35-40.

### **Definición de términos**

#### **Medicamento herbario**

Un material o preparación derivado de plantas con propiedades terapéuticas o de otra índole para la salud humana y que contenga ingredientes en bruto o elaborados procedentes de una o más plantas. En algunas tradiciones pueden estar presentes también materiales de origen animal o inorgánico.

#### **Compuesto caracterizante**

Constituyente natural de una parte de una planta que se puede utilizar para garantizar la identidad o la calidad de una preparación vegetal, pero que no es necesariamente causante de la actividad biológica o terapéutica de la planta.

#### **Actividad biológica**

Cambio en la función básica de un animal o parte de un animal causado por la administración de una sustancia de prueba.

#### **Actividad terapéutica**

Intervención que da como resultado una mejoría en las manifestaciones de una enfermedad humana.

#### **Materiales vegetales elaborados**

Materiales vegetales tratados conforme a procedimientos tradicionales para mejorar su inocuidad o su eficacia, facilitar su utilización clínica o hacer preparaciones medicinales.

#### **Preparaciones medicinales de materiales vegetales**

Preparaciones medicinales que contienen uno o más de los siguientes elementos: materiales vegetales pulverizados, extractos, extractos purificados o sustancias activas parcialmente purificadas y aisladas a partir de materiales vegetales. En algunos casos, se pueden incluir también en dichas preparaciones materiales de origen animal o mineral.

## **Pautas para la investigación de la toxicidad**

Estas pautas van encaminadas a indicar los métodos normalizados de estudios toxicológicos no clínicos relacionados con la evaluación de la inocuidad de los medicamentos herbarios. No todas las pruebas son necesarias para cada uno de los medicamentos herbarios destinados al estudio en seres humanos.

### **Prueba de toxicidad aguda**

Especies animales	Se utilizarán al menos dos especies, una de ellas de roedores y la otra de no roedores.
Sexo	En al menos una de las especies se utilizarán machos y hembras.
Número de animales	Al menos cinco roedores por sexo. En el caso de otros animales dos por sexo.
Vía de administración	Normalmente, la vía oral es suficiente, algunos organismos de reglamentación proponen además la vía parenteral
Dosis	Se utilizará un número suficiente de dosis distintas para determinar la dosis letal aproximada.
Frecuencia de administración	Se administrará la sustancia de prueba en una o más dosis durante un periodo de 24 horas.
Observación	Se observarán los signos de toxicidad como: gravedad, aparición, progresión y reversibilidad y se registrarán en relación con la dosis y el tiempo. Los animales serán observados durante al menos siete a catorce días. Se practicará la autopsia de los animales que mueran durante el periodo de observación y también a los que sobrevivan al final del periodo de observación.

En caso necesario, se procederá a un examen histopatológico de cualquier órgano o tejido que revele cambios macroscópicos en la autopsia.

### **Prueba de toxicidad a largo plazo**

Especies animales	Al menos dos especies, una de roedores y otra de no roedores.
Sexo	Normalmente, se utilizará el mismo número de animales machos y hembras.
Número de animales	Roedores, diez machos y diez hembras; Otros animales, tres machos y tres hembras.
Vía de administración	Normalmente se utilizará la vía de administración clínica prevista.
Periodo de administración	Dependerá del periodo previsto de utilización clínica. El periodo de administración del estudio de toxicidad puede variar de país a país, según su reglamentación particular

El siguiente cuadro refleja los diversos periodos de administración:

Periodo previsto de utilización clínica	Periodo de administración para el estudio de toxicidad
Administración única o repetida durante menos de una semana	Dos semanas a un mes
Administración repetida, entre una y cuatro semanas	Cuatro semanas a tres meses
Administración repetida, entre uno a seis meses	Tres a seis meses
Administración repetida a largo plazo más de seis meses	Nueve a doce meses

Por lo general, se administrará la sustancia de prueba siete días a la semana. En cada resultado se deben registrar los periodos de administración para el estudio de toxicidad.

### Dosis

Se deben utilizar grupos que reciban al menos tres dosis diferentes. Una de las dosis no debe causar cambios tóxicos (dosis sin efecto) y se debe incluir una dosis que produzca efectos tóxicos manifiestos. En este intervalo, la adición de al menos una dosis intermedia puede aumentar la posibilidad de observar una relación dosis-respuesta en las manifestaciones tóxicas. En todos los estudios se incluirá un grupo testigo vehículo de animales de prueba.

### Observaciones y exámenes

Se harán observaciones y exámenes de los siguientes elementos (de 1 a 6):

- Signos generales, peso corporal e ingesta de alimento y agua, se observarán diariamente y se medirá periódicamente el peso corporal y la ingesta de alimento. La frecuencia de las mediciones será, normalmente, la siguiente:
  - Peso corporal: antes de iniciar la administración del medicamento, al menos una vez a la semana por tres meses, luego cada cuatro semanas.
  - Ingesta de alimento: antes de iniciar la administración del medicamento, al menos una vez a la semana por tres meses, luego una vez cada cuatro semanas. Si se administra la sustancia de la prueba mezclada con el alimento, se medirá la ingesta una vez a la semana.
- Análisis hematológico: En roedores, se tomarán muestras de sangre antes de la autopsia; en otros animales, antes de iniciar la administración de medicamentos, al menos una vez durante el periodo de administración y antes de la autopsia. Tanto en los análisis hematológicos como en los bioquímicos, es conveniente incluir el mayor número de parámetros.

- Pruebas de las funciones renal y hepática: Los agentes potencialmente tóxicos afectan fácilmente estos órganos; se vigilarán sus funciones a largo plazo. En roedores, se seleccionará un número fijo de animales de cada grupo y se realizara análisis de orina antes de iniciar la administración y al menos una vez durante el periodo de administración.
- Pruebas de otras funciones: Si procede, se efectuarán pruebas visuales y auditivas y un encefalograma. En el caso de los roedores, se procederá a un examen oftalmológico de un número determinado de animales de cada uno de los grupos al menos una vez durante el periodo de administración; en los no roedores, todos los animales serán examinados antes de iniciar la administración del medicamento y al menos una vez durante el periodo de administración.
- Se procederá lo antes posible a la autopsia de los animales cuya muerte se descubra en el examen. Se hará un examen macroscópico de órganos y tejidos. Cuando sea posible, se harán mediciones del peso de los órganos y exámenes histopatológicos para descubrir la causa de muerte y naturaleza (gravedad o grado) de los cambios toxicológicos habidos.
- Para obtener mayor información útil se sacrificarán todos los animales moribundos en lugar de dejarlos morir. Previamente se registrarán las observaciones clínicas y recogerán muestras de sangre para los análisis hematológico y bioquímico de la sangre. Al hacer la autopsia, se registrarán los datos del examen macroscópico de los órganos y los tejidos, se anotará el peso de los órganos y se hará un examen histopatológico completo para intentar caracterizar la naturaleza (gravedad o grado) de todos los cambios tóxicos.

Se practicará la autopsia de todos los supervivientes al final del periodo de administración o del periodo de recuperación después de tomar muestras de sangre para los análisis hematológicos y bioquímico de la sangre; se efectuarán exámenes macroscópicos de los órganos y los tejidos y se medirá el peso de los órganos. Si se descubren cambios en el examen macroscópico de sus órganos y tejidos o si el grupo que recibió la dosis superior revela cambios importantes, se realizarán exámenes histopatológicos de los órganos y los tejidos de los animales que reciban dosis inferiores. Por otra parte, el examen histopatológico de todos los roedores aumentará aún más las posibilidades de descubrir toxicidad.

### Recuperación tras los efectos tóxicos

Para investigar la recuperación respecto de los cambios tóxicos, se examinarán los animales a los que se permita vivir durante diferentes lapsos después del fin del periodo de administración de la sustancia de prueba.

### Anexo III. Definición de niveles de prueba y gradación de las recomendaciones Niveles de prueba

Basado en USA Agency for Health Policy and Research 1992.

#### Niveles de prueba científica

Nivel	Tipos de prueba.
Ia	Pruebas obtenidas de meta análisis de ensayos con testigo y aleatorizados.
Ib	Pruebas obtenidas de al menos un ensayo con testigo y aleatorizado.
IIa	Pruebas obtenidas de al menos un estudio bien diseñado con testigo no aleatorizado.
IIb	Pruebas obtenidas de al menos otro tipo de estudio cuasi experimental bien diseñado.
III	Pruebas obtenidas de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y testigos.
IV	Pruebas obtenidas de informes o dictámenes de comités de experimentos o de la experiencia clínica de autoridades respetadas.

#### Gradacion de las recomendaciones

Grado	Recomendaciones
A (nivel de prueba Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo con testigo y aleatorizado como parte de los trabajos coherentes y de calidad que se hayan publicado sobre la recomendación concreta.
B (Niveles de prueba IIa, IIb, III)	Requiere disponer de ensayos clínicos bien realizados pero no aleatorizados sobre el asunto objeto de la recomendación.
C (Nivel de prueba IV)	Requiere pruebas procedentes de informes o dictámenes de comités de expertos o experiencia clínica de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios de calidad directamente aplicables.

### Anexo IV. Pautas para la Buena Práctica Clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos

Adaptadas de Uso de medicamentos esenciales. Octava lista. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995: 125-126; 127-130 (OMS, Informes Técnicos, N° 850).

#### Principios éticos

Todas las investigaciones en las que participen sujetos humanos se deben hacer conforme a los principios éticos que figuran en la versión actual de la Declaración de Helsinki. Se deben observar tres principios éticos básicos: la justicia, el respeto por las personas y el carácter benéfico (máximo beneficio al menor daño) o no maléfico (no causante de daños).

### Declaración de Helsinki

La revisión actual de la Declaración de Helsinki (**apéndice 1**) es la base aceptada para la ética de los ensayos clínicos y todos los participantes en su realización deben observarla y respetarla cabalmente, expresándolo con claridad en el protocolo. Sólo un comité de ética y el consentimiento informado otorgado de forma voluntaria pueden ofrecer la garantía independiente de que los sujetos están protegidos.

#### Comité de ética

La función del comité de ética es la de garantizar la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos que participen en los ensayos clínicos, como se define en Declaración de Helsinki, los reglamentos nacionales y otras disposiciones pertinentes, y lograr la confianza del público mediante, entre otras cosas, la inspección previa de los protocolos de los ensayos.

El comité de ética debe estar constituido y organizado de tal modo que pueda cumplir sus tareas sin prejuicios y sin la influencia de quienes realizan el ensayo, con base en políticas y procedimientos fundamentados, que deben estar a disposición del público. En ellos se expone la autoridad se establece el comité, el número de miembros elegidos y su competencia, una definición de lo que revisará y su autoridad para intervenir y mantener registros de sus actividades, también debe declarar con qué frecuencia se reunirá el comité y cómo se relacionará con el investigador y el patrocinador.

El investigador, o éste en forma conjunta con el patrocinador, deben consultar al comité sobre la idoneidad del protocolo propuesto para el ensayo clínico (incluidos los apéndices y enmiendas) y sobre los métodos y materiales que se utilizarán para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos.

El comité de ética tiene la responsabilidad permanente de vigilar los aspectos éticos de la investigación, por lo que debe ser informado de todas las enmiendas posteriores del protocolo y de todo incidente adverso grave que ocurra durante el ensayo o de otros nuevos datos que puedan afectar a la seguridad de los sujetos o a la realización del ensayo. Si parece necesaria una reevaluación de los aspectos éticos del ensayo o si existe alguna duda sobre la importancia de una modificación en el protocolo o de nueva información, se debe consultar al comité de ética al respecto.

No se debe incorporar a los sujetos al ensayo clínico hasta que el comité o los comités de ética pertinentes hayan expresado su opinión favorable sobre los procedimientos.

El comité de ética debe dar su opinión y consejo por escrito dentro de un plazo razonable, identificando con claridad el protocolo del ensayo, detallando los documentos estudiados e indicando la fecha de la revisión. Se debe adjuntar una lista de los presentes en la reunión del comité y mencionar su condición profesional.

Al examinar una propuesta de ensayo clínico, el comité de ética debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- a) La aceptabilidad del investigador para el ensayo propuesto, a partir de información suficiente facilitada al comité, en cuanto a conocimientos, experiencia, disponibilidad durante el ensayo, personal de apoyo e instalaciones con que contará.
- b) La idoneidad del protocolo, incluidos los objetivos del estudio y la justificación de los riesgos y molestias previsibles en comparación con los beneficios previstos para los sujetos u otras personas y la eficiencia de su diseño, es decir, las posibilidades de llegar a conclusiones sólidas con una mínima exposición de los sujetos.
- c) Los medios con los que se buscará a los sujetos del ensayo: se facilitará la información necesaria apropiada y se obtendrá su consentimiento. Resulta particularmente importante en el caso de ensayos en los que participen sujetos que sean miembros de un grupo con una estructura jerárquica u otro grupo vulnerable.
- d) La idoneidad y la cabalidad de la información, expresada por escrito en un lenguaje y con un grado de complejidad comprensibles para todos los participantes, que se dará a los sujetos, sus familiares, tutores o, en caso necesario, representantes legales. Se debe presentar al comité de ética toda esa información escrita en su forma final.
- e) Las disposiciones, si las hay, para la compensación o el tratamiento en caso de defunción u otra pérdida o lesión de un sujeto, cuando sean atribuibles a un ensayo clínico, y los detalles de cualquier seguro o indemnización (una fuente de apoyo jurídico y financiero) para cubrir la responsabilidad civil del investigador y del patrocinador
- f) La idoneidad de la cantidad y la forma de pago con el que el patrocinador remunerará o compensará a la organización (o las organizaciones) o al investigador (o los investigadores) que realicen el ensayo y a los sujetos de éste, conforme a lo dispuesto por las leyes y reglamentos locales.
- g) La aceptabilidad de cualesquiera modificaciones propuestas del protocolo que pudieran afectar a la seguridad de los sujetos o la realización del ensayo.

## **Anexo V. Orientación para la industria: concordancia científica significativa en el examen de las menciones de propiedades sanitarias de alimentos convencionales y suplementos nutricionales**

Reproducido de “Guidance for industry: significant scientific agreement in the review of health claims for conventional foods and dietary supplements”, publicada 22/12/1999 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Federal building 8, 200 C Street SW, Washington, DC 20204 (EE.UU.).

### **Determinación de datos para el examen**

El primer paso para preparar o examinar una solicitud relativa a una alegación de propiedades sanitarias (decir que algo es bueno para la salud) es el de determinar todos los estudios pertinentes. Los tipos de estudios apropiados para el examen de una alegación de propiedades en materia de salud comprenden estudios humanos y con frecuencia también pruebas «preclínicas», por ejemplo, investigaciones de laboratorio in vitro y otros estudios estructurados.

Se pueden dividir los estudios de seres humanos en dos tipos: estudios intervencionistas y estudios de observación.

**En un estudio intervencionista**, el investigador es el que controla si los sujetos reciben una exposición o una intervención, mientras que en un **estudio de observación** el investigador no controla la exposición ni la intervención. Los estudios intervencionistas aportan las pruebas más firmes de un efecto.

### **Estudios intervencionistas**

Entre los estudios intervencionistas, el Ensayo Clínico Comparativo Aleatorizado “ECCA” se considera el de referencia. En este tipo de estudios se asigna aleatoriamente a sujetos similares entre sí el papel de receptores o no de la intervención. Gracias a ello, los sujetos con más probabilidades de tener un resultado favorable no son seleccionados de forma preferente para recibir la intervención estudiada (sesgo en la selección).

El sesgo se puede reducir aún más si el investigador que evalúa el resultado no sabe qué sujetos recibieron la intervención (estudios de doble ciego). Los ECCA no son absolutamente necesarios para demostrar una concordancia científica significativa, pero se considera que son los más convincentes y dignos de crédito. Un solo ECCA, amplio y bien realizado podría aportar suficientes pruebas para dar por sentada una relación entre la sustancia y la enfermedad.

## Estudios de observación

No existe un método universalmente válido para sopesar las categorías de los estudios de observación. Sin embargo, en general, los estudios de observación comprenden, por orden descendente de credibilidad de las pruebas, Estudios de Cohortes EC (longitudinales), Estudios de Casos y Control ECC, Estudios Transversales ET, estudios de cohortes o de series de casos sin testigos, estudios de series temporales, estudios ecológicos o estudios transversales de poblaciones, epidemiología descriptiva e informes de casos.

Los estudios de observación pueden ser prospectivos o retrospectivos. En los prospectivos, los investigadores reclutan a sujetos y los observan antes de que se produzca el resultado. En los retrospectivos, los investigadores examinan el historial de los sujetos y los entrevistan después de producirse el resultado. Se suele considerar que los estudios retrospectivos son más vulnerables al sesgo de recuerdo (error que ocurre cuando se pide a los sujetos que recuerden su comportamiento en el pasado) y al error de medición, pero es menos probable que adolezcan del sesgo de selección que puede darse en los estudios prospectivos.

- Los estudios de cohortes comparan el resultado de los sujetos que han recibido determinada exposición con el de los sujetos que no la han recibido.
- En los estudios de casos y testigos, se compara a los sujetos que tienen la enfermedad con sujetos que no la tienen (grupo testigo). Se recluta a los sujetos en función de su resultado y no de su exposición.
- En los estudios transversales, se compara en un punto concreto del tiempo el número de personas con una enfermedad que han recibido determinada exposición con el de personas sin la enfermedad que no la han recibido.
- Los estudios de series de casos sin testigo describen los resultados de un grupo sin compararlos con los de un grupo testigo.
- Los estudios de series temporales comparan los resultados observados durante diferentes periodos de tiempo: por ejemplo, si la frecuencia de cierto resultado durante un periodo de cinco años cambió durante un periodo posterior de cinco años.
- En los estudios ecológicos, se compara la tasa de una enfermedad en diferentes poblaciones. Los investigadores intentan descubrir los rasgos de la población que pueden causar la enfermedad.
- La epidemiología descriptiva se refiere a los estudios que evalúan parámetros relacionados con la frecuencia y la distribución de la enfermedad en una población, como, por ejemplo, la principal causa de mortalidad.

- Los informes sobre casos describen observaciones de un solo sujeto o de un pequeño número de sujetos.

## Estudios de síntesis de investigaciones

Los estudios de «síntesis de investigaciones», incluidos los metaanálisis, pueden ser útiles como pruebas para respaldar una alegación en materia de salud, pero aún no se ha resuelto la cuestión de si desempeñan alguna otra función.

No se sabe hasta qué punto es apropiado recurrir a los estudios de síntesis de investigaciones para determinar relaciones entre sustancias y enfermedades, en particular cuando se introducen en un metaanálisis datos resultantes de un estudio de observación. Se han publicado estudios sobre ese asunto y se está procurando determinar los criterios y los factores críticos que se deben tener en cuenta para realizar y utilizar dichos análisis, pero la normalización de la metodología apenas ha comenzado. Así pues, en general, dichos análisis sirven como apoyo, más que como pruebas primarias.

Hasta la fecha, si bien se han examinado meta análisis como parte del proceso de reconocimiento de alegaciones en materia de salud, en ningún caso se han reconocido éstas exclusivamente a partir de estudios de meta análisis.

## Referencias

- 1) Sacks H.S., Berrier J., Reitman D., Ancona-Berk V.A., Chalmers T., Meta-analyses of randomized controlled trials. *New England Journal of Medicine* 1987; 316: 450-455.
- 2) Sacks H.S., Berrier J., Reitman D., Pagano D., Chalmers T.C. Meta-analysis of randomized controlled trials: an update. En: Balder W.C., Mosteller F., eds *Medical Uses of Statistics*. 2ª ed., pp. 427-442. Boston (MA.): NEJM Books, 1992.
- 3) Sacks H.S., Meta-analyses of clinical trials. En: Perman J.A. Rey J., eds. *Clinical Trials in Infant Nutrition*, Nestle Nutrition Workshop Series, Vol. 40, pp. 85-99. Filadelfia (PA.): Vevey/Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- 4) Hasselblad V., Mosteller F., Littenberg B., Chalmers T.C., Hunick M.G., Turner J.A. et al. A survey of current problems in meta-analysis. Discussion from the Agency for Health Care Policy and Research Inter-PORT Work Group on Literatura Review/Meta-Analysis. *Medical Care* 1995; 33: 202-220.

## **Anexo VI. Directriz para la buena práctica clínica**

Adaptado de ICH Harmonized tripartite guidelines: guideline for Good Clinical Practice (Directriz tri-partita armonizada: directriz sobre la buena práctica clínica), Ginebra (Suiza). 1996.

### **Generalidades del protocolo.**

1. Título y número de identificación del protocolo.
2. Nombre y dirección del patrocinador y el supervisor (si no son la misma persona).
3. Nombre y cargo del autorizado para firmar el protocolo y las modificaciones del patrocinador.
4. Nombre, cargo, dirección y número(s) de teléfono del experto médico competente en el ensayo.
5. Nombre y cargo del (o los) investigador(es) encargado(s), dirección y número(s) de teléfono del (o los) lugar(es) en que se realizará el ensayo.
6. Nombre, cargo, dirección y número(s) de teléfono del médico competente encargado de adoptar todas las decisiones médicas relacionadas con el lugar en el que se realizará el ensayo.
7. Nombres y direcciones de los laboratorios clínicos y otros departamentos o centros médicos o técnicos que participen en el ensayo.

### **Los antecedentes**

1. Nombre y descripción del (o los) producto(s) investigado(s).
2. Resumen de las conclusiones de estudios no clínicos que tengan posible importancia clínica y de ensayos clínicos pertinentes para el ensayo.
3. Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y posibles, si los hay, para los sujetos humanos.
4. Descripción y justificación de la vía de administración, la dosis, y posología
5. Descripción de la población que se estudiará.
6. Referencias a la bibliografía y a los datos pertinentes y de antecedentes para el ensayo.

### **Redacción de los objetivos y propósito del ensayo**

Descripción detallada de los objetivos y del propósito del ensayo, delimitados en espacio tiempo y persona.

### **Diseño del ensayo**

1. La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en él dependen fundamentalmente de su diseño. Una descripción del diseño del ensayo debe comprender los siguientes elementos: Una declaración concreta de los puntos finales primarios y, en su caso, de los secundarios que se medirán durante el ensayo.

2. Una descripción del tipo o diseño de ensayo que se realizará (por ejemplo, doble ciego, con testigos tratados con placebo, diseño paralelo) y un diagrama esquemático del diseño, los procedimientos y las fases.
3. Una descripción de las medidas adoptadas para reducir al mínimo o evitar el sesgo, incluidas las siguientes:
  - a. aleatorización
  - b. anonimato.
4. Una descripción del o los tratamientos, la dosis y la posología del producto investigado, descripción de la forma farmacéutica, del envasado y del etiquetado del producto investigado.
5. La duración prevista de la participación de los sujetos y descripción de la secuencia y duración de las etapas del ensayo, incluido el seguimiento.
6. Una descripción de las normas o los criterios para la interrupción correspondientes a sujetos particulares, a partes del ensayo y a la totalidad del ensayo.
7. Los procedimientos de rendición de cuentas correspondientes al producto investigado, incluido el placebo y comparador, en caso de que los haya.
8. El mantenimiento de los códigos de aleatorización y los procedimientos para descifrarlos.
9. La identificación de datos que se registran directamente en los formularios de informes sobre casos (es decir, sin registro previo escrito o electrónico) y que se deban considerar las fuentes.

### **Selección y retirada de los sujetos**

1. Criterios para la inclusión de sujetos.
2. Criterios para la exclusión de sujetos.
3. Criterios y procedimientos para la retirada de sujetos (interrupción del tratamiento investigado/tratamiento del ensayo) especificando lo siguiente:
  - a. Cuándo y cómo retirar a sujetos del ensayo/tratamiento con el producto investigado;
  - b. Tipo y momento de recogida de datos correspondientes a sujetos retirados;
  - c. Si se debe sustituir a los sujetos y cómo;
  - d. Seguimiento de los sujetos retirados del tratamiento del ensayo.

### **Tratamiento de los sujetos**

1. Tratamiento que se administrará, incluido el nombre del producto, la dosis, la pauta de dosificación, la vía de administración, periodo de tratamiento y seguimiento en cada uno de los tratamientos
2. Medicaciones/tratamientos permitidos (incluida la medicación de rescate) y no permitidos antes ni durante el ensayo.
3. Procedimientos de vigilancia del cumplimiento por parte de los sujetos.

## **Evaluación de la eficacia**

1. Especificación de los parámetros de eficacia.
2. Métodos y momentos para evaluar, registrar y analizar los parámetros en materia de eficacia.

## **Evaluación de la inocuidad**

1. Especificación de los parámetros de inocuidad.
2. Métodos y momentos para evaluar, registrar y analizar los parámetros en materia de inocuidad.
3. Procedimientos sobre los incidentes que deben dar lugar a un informe y para el registro de episodios adversos y enfermedades intercurrentes.
4. Tipo y duración del seguimiento de los sujetos después de que se produzcan episodios adversos.

## **Aspectos estadísticos**

1. Descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, inclusive, en su caso, los momentos en que se harán los análisis intermedios previstos.
2. Número de sujetos que se piensa reclutar. En el caso de ensayos multicéntricos, especificar el número de sujetos reclutados en cada lugar. Razones para la elección del tamaño de la muestra, con cálculos sobre el alcance del ensayo y la justificación clínica.
3. Nivel de significación que se utilizará.
4. Criterios para la interrupción del ensayo.
5. Procedimiento para explicar los datos ausentes, no utilizados o espurios.
6. Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico original
7. Selección de sujetos que se incluirán en los análisis (todos los sujetos aleatorizados, sujetos que hayan recibido dosis, sujetos admisibles, evaluables, etc.)

## **Acceso directo a las fuentes (datos/documentos)**

El patrocinador debe velar por que en el protocolo se especifique que los investigadores, las instituciones permitirán la vigilancia relacionada con el ensayo, auditorías, un examen por parte del consejo institucional de revisión/comité independiente de ética e inspecciones reglamentarias, facilitando el acceso directo a las fuentes (datos y documentos).

## **Control y garantía de la calidad**

1. Descripción de consideraciones éticas relativas al ensayo.
2. Financiación y seguro, en caso de que no se aborden en un acuerdo por separado.
3. Política en materia de publicación, en caso de que no se aborde en un acuerdo por separado.

## **Anexo VII. Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida: definiciones de facetas y escalas de respuestas**

Reproducido de WHOQOL user manual (Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1998: 61-71 (documento inédito WHO/MNH/MHP/98.3; se puede solicitar al Programa de Salud Mental, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27 (Suiza).

### **Introducción**

Se puede caracterizar cada una de las facetas de la calidad de la vida definidas por la OMS como una descripción de una conducta, un estado, una capacidad o potencial o una percepción o experiencia subjetivas. Por ejemplo, el dolor es una percepción o experiencia subjetiva; se puede definir la fatiga como un estado; se puede definir la movilidad como una capacidad (para moverse) o como un comportamiento (el de caminar propiamente).

### **Calidad general de la vida y la salud**

Con estas preguntas se examinan las formas en que una persona evalúa la calidad general de su vida, su salud y su bienestar.

### **Ámbito I - Ámbito físico**

#### **1. Dolor y malestar**

En esta faceta se exploran las sensaciones físicas desagradables experimentadas por una persona y en qué medida son penosas y constituyen trabas para su vida. Las preguntas en relación con esta faceta se refieren a la capacidad de la persona para controlar el dolor y la facilidad con que se puede lograr el alivio del dolor. Se supone que cuanto más fácil resulte aliviar el dolor, menores serán el temor que inspira y su efecto resultante en la calidad de vida. Aun cuando una persona no sienta dolor en realidad, ya sea por haber tomado medicamentos o porque el dolor sea por naturaleza esporádico (por ejemplo, la migraña), su calidad de vida puede resultar afectada por el miedo constante al dolor. Se reconoce que las personas reaccionan de diferentes formas ante el dolor y es probable que las diferencias en tolerancia y aceptación del dolor influyan en los efectos de éste en su calidad de vida.

Se incluyen sensaciones físicas desagradables como rigidez, achaques, dolor de corta o larga duración o comezones. Si la persona dice que lo siente, aun cuando no haya una razón médica que lo explique, se considera que el dolor está presente.

## **2. Energía y fatiga**

En esta faceta se explora la energía, el entusiasmo y la resistencia que tiene una persona para realizar las tareas necesarias en la vida cotidiana, además de otras actividades elegidas, como las recreativas. Puede abarcar desde cansancio incapacitante hasta niveles adecuados de energía y sensación real de estar vivo. El cansancio puede ser consecuencia de varias causas: por ejemplo, enfermedad, problemas como la depresión o esfuerzos excesivos.

## **3. Sueño y descanso**

Esta faceta versa sobre el grado en que el sueño y el descanso y los problemas al respecto afectan a la calidad de vida. Algunos de los problemas del sueño: dificultad para conciliar el sueño, despertarse durante la noche, despertarse demasiado temprano, sueño no reparador. Esta faceta se centra en si resulta o no perturbado el sueño; puede deberse a cualquier razón, relacionada con la persona o con el medio. La pregunta sobre si una persona depende de sustancias (por ejemplo, somníferos) que la ayuden a dormir corresponde a otra faceta.

## **Ámbito II - Psicológico**

### **4. Sensaciones positivas**

En esta faceta se examina hasta qué punto una persona experimenta sensaciones positivas de satisfacción, equilibrio, paz, felicidad, esperanza, alegría y disfrute de las cosas buenas de la vida. Se considera parte importante de esta faceta la opinión y las ideas de una persona sobre el futuro. Se puede considerar esta faceta análoga a la calidad de vida. No figuran las sensaciones negativas, pues corresponden a otra faceta.

### **5. Pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración**

En esta faceta se explora la opinión de una persona sobre su pensamiento, aprendizaje, memoria, concentración y capacidad para adoptar decisiones. Comprende también la rapidez y la claridad de pensamiento. Se reconoce que algunas personas con dificultades cognitivas pueden no comprender sus dificultades y en esos casos puede ser necesario sumar a la evaluación subjetiva de la persona otras ajenas.

### **6. Autoestima**

En esta faceta se examinan los sentimientos que abrigan las personas hacia sí mismas. Pueden ser desde sentimientos positivos hasta sentimientos extraordinariamente negativos.

Se explora la sensación que tiene una persona de su valía como tal. También forma parte de esta faceta el aspecto de la autoestima en relación con la propia eficacia, la satisfacción consigo misma y el control.

Es probable que las preguntas versen sobre los sentimientos de la persona hacia sí misma en una diversidad de ámbitos: cómo se llevan con otras personas, su grado de instrucción, su evaluación de su capacidad para cambiar o para realizar determinadas tareas o adoptar determinadas conductas, sus relaciones familiares y su sensación de dignidad y auto aceptación. En algunas culturas la autoestima depende de la estima dentro de la familia más que de la estima individual. Se da por sentado que los entrevistados interpretarán las preguntas de forma pertinente respecto de su vida.

En las preguntas no se hacen referencias particulares a la idea de la persona sobre su cuerpo y las relaciones sociales, que corresponden a ámbitos diferentes. Sin embargo, las preguntas se referirán a la sensación de la propia valía resultante de esos ámbitos, pero en un nivel más general.

### **7. Concepto que la persona tiene de su cuerpo y su aspecto**

En esta faceta se examina el concepto que una persona tiene de su cuerpo. Se incluye la cuestión de si ve el aspecto de su cuerpo de forma positiva o negativa. Se centra en la satisfacción de la persona con su aspecto y su efecto en el concepto que tiene de sí misma, incluida la cuestión de hasta qué punto se pueden corregir defectos corporales reales o «percibidos», en caso de que existan (por ejemplo, mediante maquillaje, ropa, prótesis, etc.). Es probable que la forma en que los demás reaccionan ante la apariencia de una persona afecte en muy gran medida al concepto que ésta tiene de su cuerpo. Las preguntas van encaminadas a animar a los entrevistados a decir lo que en verdad sienten, en lugar de lo que consideren que deben contestar.

### **8. Sentimientos negativos**

Esta faceta se refiere al grado en que una persona experimenta sentimientos negativos, incluidos abatimiento, culpa, tristeza, desesperación, nerviosismo, ansiedad y falta de placer en la vida. Considera también hasta qué punto resultan angustiosos cualesquiera sentimientos negativos y sus efectos en el funcionamiento diario de la persona. La formulación de las preguntas permite incluir a personas con dificultades psicológicas muy discapacitantes, como depresión grave, psicomanía o ataques de pánico. Las preguntas no indagan sobre la falta de concentración ni sobre la relación entre el afecto negativo.

## Ámbito III – Grado de independencia

### 9. Movilidad

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre su capacidad para trasladarse de un lugar a otro, moverse por su casa, moverse por el lugar de trabajo o llegar a los servicios de transporte. Se centra en la capacidad general de la persona para ir a donde quiera sin ayuda de otros, independientemente de los medios utilizados para ello. Además, en las preguntas se aborda el caso de personas con dificultades de movilidad, independientemente de si éstas se presentaron de forma repentina o gradual, si bien se reconoce que es probable que este aspecto influya en gran medida en su calidad de vida. La discapacidad de una persona no necesariamente afecta a su movilidad

### 10. Actividades de la vida diaria

En esta faceta se explora la capacidad de una persona para realizar actividades habituales de la vida diaria, incluidas el cuidado de sí misma y el cuidado idóneo de su casa. Se centra en la capacidad de una persona para llevar a cabo actividades que probablemente necesite realizar diariamente. Las preguntas no comprenden aspectos de la vida diaria de ámbitos, a saber, actividades específicas afectadas por la fatiga, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, movilidad y demás.

### 11. Dependencia de una medicación o de tratamientos

En esta faceta se examina la dependencia de una persona de una medicación o de medicinas alternativas (tales como acupuntura y remedios herbarios) para respaldar su bienestar físico y psicológico. Las medicaciones pueden afectar en algunos casos a la calidad de la vida de una persona de forma negativa (por ejemplo, efectos secundarios de la quimioterapia), mientras que en otros pueden mejorarla (por ejemplo, pacientes cancerosos que tomen analgésicos). Esta faceta comprende las intervenciones médicas no farmacológicas. Las preguntas no versan sobre tipo de medicación en detalle.

### 12. Capacidad de trabajo

En esta faceta se examina la utilización por una persona de su energía para trabajar. Se define el «trabajo» como cualquier actividad importante en la que participe. Entre las actividades importantes pueden figurar el trabajo remunerado, el trabajo no remunerado, el trabajo voluntario para la comunidad, etc.

Como las preguntas se refieren a esos posibles tipos de actividades más importantes, independientemente del tipo de trabajo. Las preguntas no versan sobre las impresiones de las personas respecto de la naturaleza del trabajo que hacen, ni sobre la calidad de su trabajo.

## Ámbito IV - Relaciones sociales

### 13. Relaciones personales

En esta faceta se examina hasta qué punto las personas sienten la compañía, el amor y el apoyo que desean de las personas próximas en su vida. También se aborda el compromiso y la experiencia actual de cuidar y mantener a otras personas. Esta faceta comprende la capacidad y la oportunidad de amar, ser amado y mantener relaciones estrechas, tanto afectivas como físicas. Se incluyen también los aspectos físicos de las relaciones con los seres queridos, tales como abrazarse y tocarse.

Las preguntas abordan el grado de satisfacción que una persona obtiene del cuidado de otras o si tiene problemas para cargar con el peso que ello entraña. En esta faceta se abordan todos los tipos de relaciones amorosas, tales como amistades íntimas, matrimonios y parejas.

### 14. Apoyo social

En esta faceta se examina hasta qué punto siente una persona el compromiso, la aprobación y la disponibilidad de asistencia práctica por parte de su familia y sus amigos. En las preguntas se explora hasta qué punto la familia y los amigos comparten responsabilidades y trabajan en común para resolver los problemas personales y familiares. Esta faceta se centra en la cuestión de hasta qué punto la persona siente que tiene el apoyo de su familia y sus amigos, hasta qué punto podría depender de su apoyo en caso de crisis.

Abarca también la cuestión de hasta qué punto siente la persona que recibe aprobación y aliento de su familia y sus amigos. En esta faceta se incluye el papel potencialmente negativo de la familia y los amigos en la vida de una persona y la formulación de las preguntas permite registrar los efectos negativos de la familia y los amigos, como, por ejemplo, los malos tratos de palabra o de obra.

### 15. Actividad sexual

Esta faceta se refiere al impulso y el deseo sexuales de una persona y al grado en que la persona puede expresar y gozar su deseo sexual apropiadamente. Para muchas personas, la actividad sexual y las relaciones de intimidad con otras personas están vinculadas entre sí. Sin embargo, las preguntas versan sólo sobre el apetito, la expresión y la satisfacción sexuales. En algunas culturas, la fertilidad es fundamental para esta faceta y la maternidad es una función extraordinariamente valorada. Las preguntas no incluyen los juicios de valor relativos a la vida sexual, sino sólo la importancia de la actividad sexual para la calidad de la vida personal.

## Ámbito V - Medio

### 16. Seguridad física

En esta faceta se examina la sensación de seguridad de una persona respecto del daño físico. Las amenazas para la seguridad pueden provenir de cualquier fuente, como otras personas o de la opresión política. En vista de ello, es probable que esta faceta se refiera directamente a la sensación de libertad de la persona. Por esa razón, las preguntas están formuladas para permitir una diversidad de respuestas: desde que una persona tenga oportunidades para vivir sin restricciones hasta que viva en un Estado o en un barrio opresivo y se sienta insegura en él. Es probable que esta faceta tenga particular importancia para ciertos grupos, tales como víctimas de catástrofes, personas sin hogar, personas con profesiones peligrosas, familiares de delincuentes y víctimas.

Las preguntas no exploran a fondo los sentimientos de quienes podrían padecer enfermedades mentales graves y tener la sensación de que su seguridad está amenazada por «estar perseguidos por alienígenas», por ejemplo.

### 17. Medio doméstico

En esta faceta se examina el lugar principal en el que vive la persona (y, como mínimo, duerme y guarda la mayoría de sus pertenencias) y la forma en que ello repercute en su vida. Se evaluaría la calidad del hogar en el sentido de que sea cómodo y brinde a la persona un lugar seguro para residir.

Otros aspectos que van incluidos implícitamente son los siguientes: hacinamiento; cantidad de espacio disponible; limpieza; oportunidades para estar a solas; servicios disponibles (tales como electricidad, inodoro, agua corriente) y la calidad de la construcción del edificio (como, por ejemplo, goteras y humedad). La calidad del vecindario es importante para la calidad de la vida, por lo que en las preguntas figuran referencias al respecto. En la formulación de las preguntas figura la palabra correspondiente a «hogar», donde la persona vive habitualmente con su familia. Por lo general, no sería posible formular preguntas que permitieran a las personas sin hogar contestar de forma coherente.

### 18. Recursos financieros

En esta faceta se explora la opinión de la persona sobre sus recursos financieros (y otros recursos intercambiables) y hasta qué punto satisfacen dichos recursos las necesidades de un estilo de vida saludable y confortable. Se centra en lo que la persona puede comprar y en lo que no, en la medida en que ello afecte a la calidad de su vida.

Las preguntas versan sobre la sensación de satisfacción o insatisfacción de la persona con las cosas que sus ingresos le permiten obtener y también sobre la sensación de dependencia o independencia que le brindan sus recursos financieros (o recursos intercambiables) y la sensación de tener suficiente.

### 19. Salud y atención social: disponibilidad y calidad

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre la salud y la asistencia social en su zona de residencia, en el sentido de que no haga falta mucho tiempo para recibir asistencia en caso necesario. Las preguntas versan sobre cómo ve la persona la disponibilidad de servicios sanitarios y sociales y la calidad y la cabalidad de la asistencia que recibe o espera recibir, también sobre la ayuda voluntaria en la comunidad (organizaciones religiosas de beneficencia, templos...). Las preguntas no se refieren a aspectos de la asistencia sanitaria, que tienen poco significado o importancia para la persona que responderá a la pregunta.

### 20. Oportunidades para obtener nueva información y adquirir nuevas aptitudes

En esta faceta se examina la oportunidad y el deseo de una persona de adquirir nuevas aptitudes y nuevos conocimientos y de sentirse en contacto con lo que sucede. Esta faceta comprende el contacto y la recepción de noticias sobre lo que sucede, que para algunas personas son amplios (las «noticias del mundo») y para otras más limitados (chismorreo de aldea). No obstante, para muchas personas es importante la sensación de estar en contacto con lo que sucede a su alrededor. Se centra en las posibilidades de una persona para satisfacer una necesidad de información y conocimientos, ya se trate de conocimientos en sentido educativo o de noticias locales, nacionales e internacionales que sean de algún modo pertinentes para la calidad de su vida. Se da por sentado que los interrogados darán respuestas coherentes y pertinentes para su situación en la vida.

### 21. Participación en actividades recreativas y de ocio y oportunidades al respecto

En esta faceta se explora la capacidad de una persona para participar en actividades de ocio, pasatiempos y relajación y las oportunidades que se le brindan al respecto. En las preguntas figuran todas las formas de pasatiempos, relajación y esparcimiento: ver a amigos, practicar deportes, leer, ver la televisión o pasar tiempo con la familia o sin hacer nada. Las preguntas se centran en tres aspectos: la capacidad de la persona para dedicarse a actividades de esparcimiento y relajación y disfrutarlas y las oportunidades que se le brindan al respecto.

## 22. Medio físico (contaminación/ruido/tráfico/clima)

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre su medio, incluidos el ruido, la contaminación, el clima y la estética general del medio, y la cuestión de si todo ello sirve para mejorar su calidad de vida o la afecta negativamente. En algunas culturas algunos aspectos del medio, como el carácter fundamental de la disponibilidad de agua o la contaminación del aire, pueden tener una influencia muy particular en la calidad de la vida. En esta faceta no figuran el medio doméstico ni el transporte, que corresponden a otras facetas.

## 23. Transporte

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre la disponibilidad o la facilidad para encontrar y utilizar servicios de transporte a fin de ir de un lado para otro. Las preguntas comprenden cualquier modo de transporte a disposición de la persona (bicicleta, automóvil, autobús...). Esta faceta se centra en cómo permite la disponibilidad de transporte realizar las tareas necesarias de la vida diaria y la libertad para realizar actividades elegidas. Las preguntas no versan sobre el tipo de transporte ni sobre los medios utilizados para moverse por la casa propia. Por lo demás, no se incluye la movilidad personal, porque corresponde a otra faceta (Movilidad).

## Ámbito VI Espiritualidad / religión / creencias personales

### 24. Espiritualidad /religión /creencias personales

En esta faceta se examinan las creencias de la persona y cómo afectan a la calidad de su vida. Puede ser que la ayuden a afrontar las dificultades de su vida, estructuren su experiencia, infundan significado a las cuestiones espirituales y personales y, más en general, brinden a la persona una sensación de bienestar. Esta faceta comprende tanto a personas con creencias religiosas diferentes (por ejemplo, budistas, cristianos, hindúes, musulmanes) como a personas con creencias personales y espirituales que no vivan con arreglo a una orientación religiosa determinada. La formulación de las preguntas permite que salga a relucir ese aspecto de esta faceta.

### Escalas de respuestas

Las preguntas que componen el Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida - 100 surgieron de un proceso encaminado a captar la interpretación propia de cada cultura de las facetas de la calidad de vida y la expresión lingüística. Así pues, era inevitable cierta diversidad en la naturaleza y la estructura de las preguntas.

En consecuencia, hubo que encontrar un equilibrio entre un número mínimo de modalidades de escalas de respuestas normalizadas. Para dar cabida a todo ello, hay cuatro escalas de respuestas de cinco puntos relativas a la intensidad, la capacidad, la frecuencia y la evaluación de estados o comportamientos.

La *escala de respuestas en materia de intensidad* se refiere al grado o amplitud en que una persona experimenta un estado o una situación, por ejemplo la intensidad del dolor. Las preguntas pueden referirse también al vigor o la fuerza de una conducta. Algunos ejemplos de preguntas son los siguientes: «¿Le preocupa a usted algún dolor o molestia?» y «¿Tiene alguna dificultad para dormir?» Se utiliza una escala de respuestas para evaluar la intensidad. Los puntos extremos de la escala son los siguientes: «En absoluto» y «Extraordinariamente» o «Muchísimo».

La *escala de respuestas correspondiente a la capacidad* se refiere a la capacidad para experimentar un sentimiento, un estado o una conducta. Se da por sentado que una capacidad mayor va asociada a cambios correspondientes en la calidad de la vida. Ejemplos de preguntas son los siguientes: «¿Tiene usted energía suficiente para su vida cotidiana?» y «¿Hasta qué punto puede usted llevar a cabo sus actividades diarias?» Los puntos extremos son: «En absoluto» y «Completamente».

Los emparejamientos de las *escalas de respuestas correspondientes a la frecuencia* se refieren al número, la frecuencia, la habitualidad o la tasa correspondiente a un estado o conducta. El marco cronológico es decisivo para estas preguntas, hasta el punto de que la frecuencia se refiere a la que se dé en el periodo de tiempo especificado. Se da por sentado que un número mayor de apariciones del estado o del comportamiento va asociado a cambios correspondientes en la calidad de vida. Ejemplos de preguntas son los siguientes: «¿Con qué frecuencia tiene usted sentimientos negativos, tales como estado de ánimo deprimido, desesperación, ansiedad, depresión?» y «¿Con qué frecuencia padece usted dolor (físico)?» Los puntos extremos son: «Nunca» y «Siempre».

La *escala de respuestas correspondiente a la evaluación* se refiere a la evaluación de un estado, capacidad o comportamiento. Se da por sentado que una evaluación más positiva va asociada a un aumento correspondiente de la calidad de la vida de quien responde. Ejemplos de preguntas son los siguientes: «¿Hasta qué punto está usted satisfecho/a con su capacidad de trabajo?» y «¿Hasta qué punto está usted satisfecho/a con sus relaciones personales?» Se emplean varias escalas de evaluación.

## **Anexo VIII. Declaración de Helsink de la Asociación Médica Mundial**

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.

Enmendada por la 29ª, 35ª, 41ª, 52ª, 59ª Asamblea Médica Mundial. Última modificación en 2008

### **A. Introducción**

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptarlos.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico se subordinarán a su cumplimiento.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina e investigación, la mayoría de las intervenciones implican riesgos y costos.

9. 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. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

### **B. Principios para toda investigación médica**

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. 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 y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo incluirá información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas. 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. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificada apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico será inscrito en base de datos disponible pública antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios 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 inmediatamente 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.

21. 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 la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal, reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir informaciones adecuadas acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos 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 conflictos 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**

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias: El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente y cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada.

34. 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 o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones 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, puesta a disposición del público.