

GLOSARIO

TÉRMINOS UTILIZADOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Abandono. (Inglés, *dropout*). Participante en un ensayo clínico (generalmente un paciente) que no puede ser sometido a seguimiento o supervisión, a menudo porque no se ha presentado a una cita previamente acordada.

Abierto, ensayo. Véase *Ensayo clínico abierto*.

Absorción. Proceso por el que un fármaco penetra en la circulación sanguínea desde su lugar de administración. Véanse también *Biodisponibilidad* y *Bioequivalencia*.

Aclaramiento. Medida de la velocidad de eliminación de un fármaco del organismo, expresada como proporción de su volumen de distribución teórico. Se expresa en unidades de capacidad por unidades de tiempo (generalmente en ml/min). Véanse también *Farmacocinética*, *Semivida de eliminación* y *Volumen aparente de distribución*.

Acontecimiento adverso. Véase *Efecto indeseado*.

Actividad intrínseca. En farmacología experimental, medida de la respuesta máxima a un agonista. Intensidad de la respuesta producida por la ocupación de un receptor por un agonista.

Adhesión. Véase *Observancia*.

ADN recombinante. Ácido desoxirribonucleico (ADN) procedente de diferentes fuentes y reaclado en un orden deliberado. También, ADN en el que se ha introducido nuevo material genético (procedente de otras especies), o redistribución de los genes en el cromosoma, en un orden diferente del de los dos progenitores. Puede ser espontáneo o inducido (por ingeniería genética). Esta técnica se usa, entre otras cosas, para producir hormonas proteicas (por ej., insulina, hormona del crecimiento), y para producir grandes cantidades de un determinado receptor, que puede luego ser insertado en un modelo conceptualmente simple, para investigar las propiedades de posibles fármacos. Véanse también *Biología genética* e *Ingeniería genética*.

AEM. Véase *Agencia Española del Medicamento*.

Afinidad. En farmacología experimental, tendencia de un fármaco a formar un complejo con un receptor o un punto de fijación. Véase también *Constante de afinidad*.

Agencia Española del Medicamento. Organismo autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo. Tiene 31 funciones atribuidas por la legislación vigente (Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo); las más relevantes para la práctica médica son las siguientes: inscribir, mantener y actualizar el Registro de Especialidades Farmacéuticas de uso humano y veterinario; conceder, modificar, denegar, suspender o revocar la autorización de medicamentos y vacunas, equipos, reactivos, medicamentos homeopáticos y especialidades farmacéuticas de plantas medicinales; someter a limitaciones, reservas o requisitos de prescripción las autorizaciones de especialidades farmacéuticas; autorizar la elaboración y distribución de muestras gratuitas; determinar las especialidades farmacéuticas de uso humano que pueden ser objeto de publicidad dirigida al público; proceder a la renovación, actualización, revisión o adecuación de las autorizaciones y registros de medicamentos de uso humano; ordenar o promover la pervivencia o rehabilitación de una especialidad farmacéutica por causa de interés sanitario o de elevado interés terapéutico; colaborar y participar en la planificación, evaluación, supervisión y control de medicamentos que autorice la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos; evaluar, autorizar y calificar productos en fase de investigación clínica; evaluar, autorizar o limitar los ensayos clínicos y estudios y ensayos complementarios; planificar, coordinar, evaluar y desarrollar el Sistema Español de Farmacovigilancia; desarrollar las funciones y responsabilidades estatales en materia de tráfico y uso lícitos e ilícitos de estupefacientes y sustancias psicotrópicas; autorizar y realizar los controles de las importaciones y exportaciones de medicamentos. Se puede encontrar información adicional en <http://www.agemed.es>. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *Ley del Medicamento* y *Sistema Español de Farmacovigilancia*.

Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (*European Medicines Evaluation Agency, EMEA*). Organismo constituido en 1995, radicado en Londres, dependiente de la Dirección General de Industria de la Unión Europea (UE) (no existe una DG —equivalente a los "ministerios" nacionales— de Sanidad) y de la Comisión Europea, responsable de la regulación de los medicamentos. Progresivamente, se está haciendo cargo de la responsabilidad del registro de medicamentos en el mercado único europeo. También es responsable de coordinar la recogida, por los estados miembros, de notificaciones de sospechas de reacciones adversas, y de la inspección de las instalaciones de fabricación de medicamentos en la UE. Los estados miembros retienen las competencias de la regulación de los ensayos clínicos, la supervisión de los productos comercializados, la difusión de consejos y advertencias y la vigilancia de las actividades de promoción de las compañías farmacéuticas. Para el registro de medicamentos en la UE existen tres mecanismos: los llamados procedimiento centralizado y procedimiento descentralizado, y el registro nacional en cada país. Este último debía terminar en 1998, pero ha sido prorrogado indefinidamente. Se puede encontrar información adicional en <http://www.eudra.org>. Véanse también *Procedimiento centralizado*, *Procedimiento descentralizado* y *Registro*.

Agonista. Fármaco que potencia o activa el efecto de una sustancia natural del organismo o de otro fármaco. Véanse también *Agonista parcial* y *Antagonista*.

Agonista parcial. En farmacología experimental, fármaco capaz de producir un efecto inferior al efecto máximo alcanzable, cuando todos los receptores están ocupados por él. En esta situación el estímulo sobre el tejido u órgano es insuficiente para generar una respuesta máxima. En consecuencia, cuando moléculas de un agonista parcial y de un agonista pleno compiten por los mismos receptores, la respuesta será inferior a la ocasionada por un agonista pleno que ocupara la misma proporción de receptores.

Ajuste. Proceso por el que se modifica el resultado de un ensayo clínico (generalmente el estimador del efecto de un tratamiento), para que incluya la consideración de las diferencias en las características de los pacientes de cada uno de los grupos comparados.

Aleatorio. Regido por la casualidad; no determinado por otros factores. Véase también *Asignación aleatoria*.

Aleatorización. Véase *Asignación aleatoria*.

Alfa de Cronbach. Medida de la consistencia interna en una prueba psicológica. Véase también *Consistencia interna*.

Algoritmo. Proceso sistematizado de decisión, que consiste en una secuencia ordenada de pasos, en el que cada uno de éstos depende del resultado del precedente. El uso de algoritmos para tomar decisiones clínicas tiende a disminuir la variabilidad entre observadores.

Allocation concealed. Véase *Asignación oculta*.

Allocation not concealed. Véase *Asignación no oculta*.

Análisis. Proceso consistente en resumir y describir claramente los datos e interpretarlos para sacar conclusiones.

Análisis bayesiano. El análisis bayesiano integra la suma del conocimiento pasado (basado en la distribución anterior) y los nuevos datos (mediante la función de probabilidad) del teorema de Bayes, con el fin de alcanzar nuevos conocimientos sobre los fenómenos estudiados (resumidos por la distribución posterior). Véase también *Teorema de Bayes*.

Análisis coste-beneficio. Medición de los costes y beneficios de una intervención en términos comensurables, generalmente monetarios. Permite determinar en primer lugar si una intervención concreta ofrece un beneficio global neto de bienestar, y en segundo lugar cómo se compara la ganancia de bienestar obtenida con esta intervención, con la obtenida con intervenciones alternativas. Un mayor uso relativo de las intervenciones con mayor ganancia neta determina una mayor eficiencia. Al valorar todos los costes y beneficios en las mismas unidades, el análisis coste/beneficio compara diversas intervenciones con el criterio del beneficio neto. Por lo tanto, analiza simultáneamente cuestiones de

productividad y de distribución de recursos. Las objeciones a la valoración de efectos beneficiosos sobre la salud en términos monetarios, así como las dificultades prácticas que entraña, han limitado el uso del análisis coste-beneficio en salud, aunque recientemente nuevas variantes de este análisis, como la medición de la "disposición a pagar", han reavivado el interés por este método. Véanse también *Análisis coste-efectividad*, *Análisis coste-utilidad*, *Análisis de minimización de costes*, *Disposición a aceptar*, *Disposición a pagar*, *Eficiencia*, *Evaluación contingente*, *Farmacoeconomía*, *Función de coste* y *QALY*.

Análisis coste-efectividad. Modalidad de estudio económico en la que las consecuencias de diferentes intervenciones pueden ser diferentes, pero pueden ser medidas en unidades naturales idénticas. Mide los beneficios sanitarios en términos de unidades naturales, como años de vida salvados o mejoras del estado funcional. Dado que los costes no se expresan en las mismas unidades que los beneficios, su razón (*ratio*) constituye una herramienta que permite valorar la eficiencia (productiva) relativa. Una de sus principales debilidades es que no compara intervenciones con efectos naturales diferentes, y en consecuencia no se puede usar para tomar decisiones en la distribución de recursos. Véanse también *Análisis coste-beneficio*, *Análisis coste-utilidad*, *Análisis de minimización de costes*, *Eficiencia*, *Farmacoeconomía* y *QALY*.

Análisis coste-utilidad. Adaptación del análisis coste-beneficio que mide el efecto de una intervención a la vez sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos de la salud (morbilidad y mortalidad), mediante el uso de una variable como la cantidad de años ajustados de vida (QALY). También evalúa la eficiencia relativa con una razón (*ratio*) incremental, que en este caso se denomina razón coste-utilidad. Se considera que una intervención es más eficiente que otra cuando produce beneficios mayores (o iguales) a un coste menor. El uso de una sola unidad de medida para evaluar diversos tipos de intervenciones posibilita la comparación entre ellas, de modo que el análisis coste-utilidad permite estudiar tanto la eficiencia productiva como la distributiva. Una aplicación (más teórica que práctica) del análisis coste-utilidad consiste en clasificar las intervenciones y seleccionar las que presentan razones más bajas (las más eficientes) hasta que se agota el presupuesto disponible. Véanse también *Análisis coste-beneficio*, *Análisis coste-efectividad*, *Análisis de minimización de costes*, *Eficiencia*, *Farmacoeconomía* y *QALY*.

Análisis de la covarianza (ANCOVA). Método de análisis estadístico que es una extensión del análisis de la varianza, que permite ajustar los estimadores del efecto de un tratamiento según posibles covariables y factores.

Análisis de la varianza (ANOVA). Conjunto de técnicas estadísticas para conocer el modo en que el valor medio de una variable es afectado por diferentes tipos de clasificaciones de los datos. Con el análisis de la varianza se pueden ajustar las estimaciones del efecto de un tratamiento según otros factores como sexo, edad, gravedad, etc.

Análisis de minimización de costes. Tipo de análisis comparativo que tiene por objeto identificar la intervención menos cara entre las que producen beneficios iguales. Dado que los resultados son los mismos, lo que se compara son los ingredientes necesarios. Véanse también *Función de coste* y *Minimización de costes*.

Análisis de regresión. En un conjunto de datos sobre la variable dependiente y y sobre una o más variables independientes, x_1, x_2, \dots, x_p , consiste en determinar el modelo matemático más ajustado que describa y como una función de las x o para predecir y a partir de las x . Los tipos más corrientes son el modelo lineal y el modelo logístico. Véanse también *Modelo lineal*, *Modelo logístico*, *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Análisis de regresión múltiple. Análisis simultáneo de regresión de las relaciones entre varias variables dependientes y varias independientes. Véanse también *Regresión logística*, *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Análisis de sensibilidad. En economía de la salud, técnica por la que se repiten las comparaciones entre recursos necesarios (*inputs*) y resultados (*outputs*), pero con sucesivas modificaciones de las suposiciones en las que se basan los cálculos. De este modo, el análisis de sensibilidad pone a prueba la robustez de las conclusiones mediante variaciones de los ingredientes sobre los que existe incertidumbre.

Análisis de subgrupos. Análisis comparativo de los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos probados en subgrupos de pacientes que presentan alguna característica particular (por ej., diabéticos en un ensayo sobre hipertensión). No es un método óptimo de evaluación de resultados. Véanse *Análisis estratificado*, *Dragado de datos* y *Paradoja de Simpson*.

Análisis de supervivencia. Véase *Función de supervivencia*.

Análisis estratificado. Análisis de los resultados de un ensayo clínico o un estudio observacional, con el fin de examinar si hay diferencias de respuestas asociadas a alguna característica (por ej., edad o sexo). Véanse *Análisis de subgrupos* y *Estratificación*.

Análisis explicativo. Véanse *Análisis por protocolo* y *Análisis por intención de tratar*.

Análisis marginal. Proceso que examina el efecto de pequeñas modificaciones en el patrón actual de gastos en salud en cualquier contexto.

Análisis multivariado. Cualquier método analítico que permite el estudio simultáneo de dos o más variables dependientes. Véanse también *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Análisis por intención de tratar. En un ensayo clínico, análisis de los datos según el tratamiento asignado inicialmente por distribución aleatoria, en contraposición con el análisis explicativo, que se realiza según el tratamiento recibido. El análisis por intención de tratar tiende a medir la efectividad derivada de

ofrecer un tratamiento a un paciente, independientemente de si después este tratamiento es realmente tomado, tiene que ser interrumpido, etc. Véanse también *Efectividad*, *Eficacia*, *Ensayo clínico explicativo* y *Ensayo clínico pragmático*.

Análisis por protocolo. En un ensayo clínico, análisis de los datos según el tratamiento tomado, en contraposición al análisis por intención de tratar, que se realiza según el tratamiento asignado en el proceso de asignación aleatoria. El análisis por protocolo tiende a medir la eficacia de la intervención, para cuya evaluación conviene incluir sólo a los pacientes que han estado realmente expuestos a los tratamientos planificados. Véanse también *Análisis por intención de tratar*, *Efectividad*, *Eficacia*, *Ensayo clínico explicativo* y *Ensayo clínico pragmático*.

Análisis post hoc. Véase *Falacia post hoc, ergo propter hoc*.

Animales transgénicos. Criaturas a las que se han insertado genes de otras especies. Los que se usan para la producción de productos medicinales son generalmente animales de granja portadores de genes humanos programados de manera selectiva para segregar proteínas terapéuticas humanas por la leche. El tejido mamario de los animales de granja utilizados con esta finalidad (ganado ovino, bovino y porcino) es mucho más productivo que los cultivos de tejidos utilizados hasta la actualidad. Véanse también *Biotecnología genética* e *Ingeniería genética*.

Anova. Véase *Análisis de la varianza*.

Antagonista. Fármaco que impide o revierte el efecto de una sustancia natural del organismo o de otro fármaco. Véase también *Agonista*.

Anticuerpo. Proteína producida por células del sistema inmunitario como respuesta a la exposición a una sustancia extraña (no “propia”), llamada antígeno. El anticuerpo tiene una estructura complementaria con una parte de la molécula del antígeno, y por esta estructura puede fijarse a él, con lo que hace que el sistema inmunitario lo reconozca y reaccione con él. Véanse también *Antígeno* y *Hapteno*.

Anticuerpo monoclonal. Cuando un animal es expuesto a una proteína extraña (antígeno), su sistema inmunitario pone en marcha una respuesta que se inicia con el reclutamiento de linfocitos para que fabriquen un anticuerpo contra este antígeno. Si se extrae una muestra de estas células productoras de anticuerpos del animal y se cultiva, el anticuerpo puede ser producido *in vitro*. Si el cultivo es suficientemente diluido y se toman muestras que se vuelven a cultivar, se puede generar una colonia de linfocitos productores de anticuerpos que han derivado de una misma célula; esto es un clon. El anticuerpo producido por un clon es homogéneo, es decir que todas sus moléculas (proteicas) son idénticas, y se llama anticuerpo monoclonal. En consecuencia, es altamente específico. Los anticuerpos monoclonales se usan en las técnicas de radioinmunoensayo y de histoquímica, y los anticuerpos monoclonales humanizados, preparados en animales, se usan en terapéutica. Véanse también *Anticuerpo*, *Antígeno*, *Clon* y *Clonar*.

Antígeno. Molécula que es capaz de estimular la producción de un anticuerpo, el cual tiene puntos específicos de fijación al antígeno. La mayoría de los fármacos por sí solos son incapaces de comportarse como antígenos, porque son de tamaño demasiado pequeño para ser reconocidos como "extraños" por el organismo. Para que un fármaco desencadene la formación de anticuerpos, debe antes unirse a una macromolécula (proteína, polisacárido o nucleótido) mediante un enlace de alta energía (covalente); en este caso se dice que el fármaco se comporta como un hapteno. Véanse también *Anticuerpo* y *Hapteno*.

ARR. *Absolute risk reduction.* Véase *Reducción absoluta del riesgo*.

Artefacto. Dato concreto o aspecto de los datos generales que no es confirmado por otro grupo de datos y que no refleja un efecto real.

ASCII. *American Standard Code for Information Exchange.* Catálogo estándar de caracteres alfanuméricos que es fácil de transferir de un ordenador a otro.

Asignación. En el contexto de un ensayo clínico, proceso de distribución de los sujetos participantes a cada una de las modalidades de tratamiento. Por definición, en un ensayo clínico la asignación es aleatoria (al azar). Véanse también *Características basales* y *Asignación aleatoria*.

Asignación aleatoria. En un estudio en el que se comparan dos o más modalidades de tratamiento, es conveniente que los grupos formados sean parecidos en todas las características pronósticas excepto en el tratamiento recibido, de modo que cualquier diferencia de curso clínico que se registre podrá ser atribuida a los diferentes tratamientos administrados (y sólo a ellos). La asignación aleatoria consiste en distribuir a cada participante a uno de los grupos de tratamiento por un método disciplinado de azar, de modo que cada sujeto tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo de tratamiento. Los pacientes de un grupo tienen, por término medio, la misma probabilidad de poseer una característica determinada que los de otro grupo; esto ocurre con todos los factores pronósticos, conocidos o no. Cuando el número de pacientes incluidos en un ensayo clínico es limitado, la asignación aleatoria puede determinar la formación de grupos algo diferentes; esto es tanto menos probable cuanto mayor sea el número de pacientes. Con el fin de valorar si ha habido suerte en la asignación aleatoria, al final del ensayo es preciso comparar la distribución de las características pronósticas conocidas en cada grupo. La mayoría de las publicaciones sobre ensayos clínicos contienen una tabla de comparación de estas características. Con el fin de evitar la distribución desigual de las características pronósticas en cada grupo, se puede realizar una asignación por bloques o bien se pueden corregir las diferencias conocidas con un análisis estratificado o con un análisis de regresión. La asignación aleatoria es la característica definitoria de los ensayos clínicos controlados, y diferencia a éstos de los estudios de cohortes. Véanse también *Asignación aleatoria*, *Asignación aleatoria por bloques*, *Asignación aleatoria por minimización* y *Características basales*.

Asignación aleatoria estratificada. Método por el que, antes de la asignación aleatoria, los pacientes son incluidos en subgrupos (estratos) de características pronósticas similares y después son asignados de manera aleatoria, por separado para cada estrato, a cada una de las modalidades de tratamiento. De este modo los grupos y subgrupos finales de tratamiento formados son comparables, por lo menos en cuanto a los factores que han sido considerados en la formación de bloques o estratos. Por ejemplo, el riesgo de complicaciones cardiovasculares asociadas a la hipertensión arterial es mayor en pacientes diabéticos, pero también puede ocurrir que algún grupo de fármacos antihipertensivos dé lugar a más efectos indeseados entre los pacientes diabéticos; en un ensayo clínico sobre fármacos antihipertensivos, se puede proceder a una asignación aleatoria general, o bien a asignar a los pacientes diabéticos y no diabéticos por separado a cada modalidad de tratamiento; en ambos casos se podrán analizar por separado los resultados en pacientes diabéticos y no diabéticos; no obstante, los resultados tendrán mayor validez si la asignación ha sido realizada por separado, que si se hiciera simplemente un análisis de subgrupos. Véanse también *Análisis de subgrupos* y *Asignación aleatoria*.

Asignación aleatoria por bloques. Asignación aleatoria aplicada a grupos sucesivos de pacientes (por ej., grupos de cuatro, grupos de diez, etc.), con el fin de evitar desequilibrios entre grupos en caso de análisis intermedio o de interrupción del ensayo.

Asignación aleatoria por minimización. Método de asignación aleatoria que consiste en (a) identificar las variables relevantes que se desea distribuir equilibradamente a ambos grupos de tratamiento (por ej., en un ensayo clínico sobre tratamiento del infarto agudo de miocardio, edad, hábito de fumar, antecedente de cardiopatía isquémica y diabetes); (b) formar estratos según las variables de interés (en el ejemplo, pacientes de menos de 70 años o de 70 o más, fumadores o no fumadores, con antecedente de cardiopatía isquémica o sin él, y diabéticos o no diabéticos); (c) contar, para cada estrato, cuántos pacientes han sido asignados a cada una de las modalidades de tratamiento; (d) sumar los pacientes incluidos en cada uno de los estratos en una y otra modalidad de tratamiento, y (e) asignar el nuevo paciente a la modalidad de tratamiento en la que los sujetos de sus características estén menos representados. Véanse también *Asignación aleatoria* y *Asignación aleatoria por bloques*.

Asignación alterna. En un ensayo clínico con dos grupos, método de asignación de tratamientos en el que el primer paciente recibe un tratamiento A, el segundo el alternativo (B), el tercero el A, el cuarto el B, y así sucesivamente, de manera predecible. Este tipo de asignación no es óptimo (generalmente implica que el investigador conoce qué fármaco, A o B, le corresponde al próximo paciente) y por lo tanto puede dar lugar a grupos desiguales y es raramente compatible con el mantenimiento del carácter doble ciego de un ensayo). Véase también *Asignación no oculta*.

Asignación no oculta. Proceso de asignación descrito de tal modo, que hace pensar que no se tomaron medidas suficientes para ocultar la asignación de los

pacientes a los grupos de tratamiento a los investigadores responsables de evaluar a los pacientes para decidir su inclusión en un ensayo (por ej., no se aplicaron procedimientos de ocultación, sobres cerrados que no eran opacos, u otras descripciones que contienen elementos que no convencen de la ocultación). Véase también *Asignación oculta*.

Asignación oculta. Proceso de asignación descrito de tal modo, que hace pensar que se tomaron medidas adecuadas para ocultar las asignaciones de los pacientes a cada grupo a los responsables de la evaluación de los pacientes (por ej., asignación aleatoria centralizada, uso de sobres numerados, opacos y cerrados contenidos en una bolsa cerrada, uso de frascos y otros envases numerados o codificados u otras descripciones con elementos que convengan de la ocultación. Véase también *Asignación no oculta*.

Asociación. Dependencia estadística entre dos o más hechos, características u otras variables. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford-Hill* y el último apartado del Capítulo II.

ATC. Véase *Clasificación ATC*.

Auditoría. En un ensayo clínico, comparación de los datos originales (y otros registros relacionados) con el informe intermedio o final, con el objeto de determinar si aquéllos han sido correctamente transcritos y notificados, determinar si las pruebas y visitas se han realizado según lo previsto en el protocolo y los procedimientos normalizados de trabajo y saber si se aplicaron prácticas en el desarrollo del ensayo que pudieran invalidar los datos obtenidos.

Autonomía. Capacidad de una persona para decidir por ella misma. Véanse *Bioética*, *Consentimiento informado*, *Informe Belmont* y *Respeto por las personas*.

Autor fantasma. Persona que consta como autor de un artículo pero en realidad no lo ha escrito. Recientemente se ha puesto de manifiesto que algunos autores de artículos originales, artículos de revisión y editoriales de una prestigiosa revista médica eran en realidad autores fantasmas, y que estos artículos habían sido escritos por personal de una compañía farmacéutica o fabricante de productos sanitarios.

Bayes. El Reverendo Thomas Bayes (1701-1761), estadístico aficionado, propuso el teorema de Bayes en su ensayo *Essay towards solving a problem in the doctrine of chances*, que fue publicado tras su muerte, en 1763. Véanse también *Análisis bayesiano* y *Teorema de Bayes*.

Beneficencia. Principio de bioética según el cual se debe tratar a las personas protegiéndolas de daños y asegurando su bienestar, lo que implica no hacer daño, maximizar el beneficio y minimizar el riesgo. Véanse también *Bioética*, *Declaración de Helsinki*, *Declaración de Tokio*, *Equipoise* e *Informe Belmont*.

Beneficio. Término no técnico que se refiere a un efecto beneficioso. Véase *Efecto beneficioso*.

Beneficio marginal. En economía (de la salud), valor del beneficio derivado de producir una unidad adicional.

Beta. Véanse *Probabilidad beta* y *Error de tipo II*.

Biodisponibilidad. En sentido estricto, en un momento dado, proporción de la dosis administrada de un fármaco que se encuentra en el organismo. En general, en farmacocinética, fracción de la dosis de fármaco administrada que llega a la circulación general, entendiéndose por ésta toda la circulación arterial y la circulación venosa, a excepción del sistema porta. Para que un fármaco administrado por vía oral llegue a la circulación general, es necesario que se absorba y que no sea metabolizado en su primer paso por el hígado. Véanse también *Absorción*, *Biodisponibilidad específica*, *Biodisponibilidad farmacéutica* y *Metabolización de primer paso*.

Biodisponibilidad específica. Fracción de la dosis administrada de un fármaco que llega al lugar donde ejerce su acción. Por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson la biodisponibilidad específica de la levodopa aumenta cuando es administrada junto a un inhibidor de la dopadescarboxilasa que no atraviese la barrera hematoencefálica: se destruirá menos levodopa fuera del sistema nervioso (por acción de la dopadescarboxilasa, que estará inhibida) y una mayor cantidad o proporción de levodopa alcanzará el sistema nervioso, donde será convertida en dopamina por la dopadescarboxilasa cerebral; así, se reducen la incidencia y la intensidad de los efectos adversos de la levodopa en periferia y aumenta la disponibilidad (y la intensidad del efecto) de la levodopa en los ganglios basales.

Biodisponibilidad farmacéutica. Cantidad de fármaco en una formulación que se libera y queda disponible para su absorción. Véase también *Absorción*.

Bioequivalencia. Generalmente, grado en el que dos especialidades farmacéuticas con el mismo fármaco dan lugar a una misma biodisponibilidad y efecto farmacológico. En sentido estricto, dado que el término se refiere a medicamentos, grado en el que dos especialidades farmacéuticas dan lugar a un mismo efecto terapéutico; cuando se comparan dos especialidades con los mismos principios activos, la legislación admite que la bioequivalencia sea establecida por similitud farmacocinética (del perfil de la curva de concentraciones plasmáticas), y no exige la demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico controlado. Véase también *Absorción*.

Bioestadística. Aplicación de la teoría y los métodos de la estadística a las ciencias biológicas.

Bioética. Ética de la investigación clínica. Para que un ensayo clínico u otro estudio sea ético, es necesario (1) que haya razones para dudar de cuál es la estrategia con una relación beneficio/riesgo más favorable (*equipoise*), o que, en caso de que sólo se pruebe un tratamiento, haya razones para suponer que sus beneficios son superiores a sus riesgos; (2) que el diseño sea correcto y los investigadores cuali-

ficados, (3) que los participantes lo sean con conocimiento de causa y libre y voluntariamente. Los cuatro principios básicos de la bioética son el respeto por las personas, la beneficencia, la justicia (enunciadas en el Informe Belmont) y la no maleficencia, enunciada por D Gracia. Véanse también *Beneficencia, Equipoise, Informe Belmont, Justicia, No maleficencia y Respeto por las personas*.

Biofarmacia. Estudio de la influencia de la forma y la formulación química y física de un medicamento sobre los acontecimientos farmacodinámicos y farmacocinéticos consecutivos a su administración. Véase también *Forma farmacéutica*.

Bioingeniería genética. Véase *Ingeniería genética*.

Biotecnología. Aplicación de los procesos biológicos a la fabricación o a otros procesos industriales (por ej., tratamiento de basuras). En sentido estricto incluye procesos como la fermentación (para obtener vino, queso o antibióticos). Véanse también *Biotecnología genética* e *Ingeniería genética*.

Biotecnología genética. Uso de tecnología de ADN recombinante con el fin de alterar células, sobre todo bacterias, para producir proteínas y modificadores de la respuesta biológica. Véanse también *ADN recombinante, Animales transgénicos, Biotecnología, Gen, Ingeniería genética y Modificadores de la respuesta biológica*.

Biotransformación. Véase *Metabolización*.

Bloques (asignación aleatoria por). Véase *Asignación aleatoria por bloques*.

BMI. Body-mass index. Véase *Índice de masa corporal*.

Bonferroni, corrección de. Véase *Corrección de Bonferroni*.

BPC. Véase *Buenas prácticas clínicas*.

BPL. Véase *Buenas prácticas de laboratorio*.

Brazo. En un ensayo clínico paralelo, sinónimo de grupo. Véase *Ensayo clínico paralelo*.

Buenas prácticas clínicas (BPC). Conjunto de normas administrativas que deben respetar los promotores, investigadores y monitores de los ensayos clínicos, a fin de asegurar que se han respetado los derechos de los participantes y que los resultados obtenidos puedan considerarse válidos y fiables y sean aceptados por las agencias reguladoras de medicamentos. Véase también el Capítulo IV.

Buenas prácticas de laboratorio (BPL). Código relativo a la conducción y el registro de pruebas preclínicas de nuevos fármacos para someter a la consideración de las autoridades reguladoras. Directrices y regulaciones preparadas generalmente por organismos reguladores oficiales, cuya finalidad es asegurar que los estudios de laboratorio presentados para apoyar solicitudes son de calidad adecuada. Las BPL ponen énfasis especial en la organización de los registros de actividades, de modo que las afirmaciones de los informes destinados a las autoridades puedan ser comprobadas, si fuera necesario, por examen del registro

original de la actividad del laboratorio. En todos los casos el objeto es asegurar elevados estándares de calidad en el trabajo de laboratorio.

Cabeza de serie. Primero de una serie de fármacos de estructura química y perfil farmacológico similares. Véase también *Fármaco yo también*.

Cadena del medicamento. Secuencia de pasos interrelacionados que describe la vida de un medicamento —su paso por la comunidad— desde que es concebido y desarrollado hasta que es utilizado. Incluye el desarrollo experimental y clínico del medicamento, su registro, comercialización, promoción, distribución, prescripción, dispensación y uso.

Cadena terapéutica. Véase *Cadena del medicamento*.

Calidad de vida. En sentido general, lo que hace que valga la pena vivirla. En los últimos años ha aumentado mucho el interés por la calidad de vida, en contraposición con el incremento de la esperanza de vida. (En 1980 *Index Medicus* incluía 207 artículos con la palabra clave "calidad de vida" y en 1990 incluyó 846). Aristóteles ya escribió que "cuando se trata de decir en qué consiste la felicidad, las opiniones difieren... y a menudo la misma persona puede cambiar de opinión. Cuando enferma dice que es su salud y cuando no tiene un céntimo dice que es el dinero". De ahí que se hayan propuesto múltiples métodos de valoración y cuantificación de la calidad de vida. Véase también *QALY*.

Capital humano. En economía de la salud, método de valoración en el que se considera que el valor de una persona es el de su capacidad de producir ganancias en lo que le queda de vida.

Características basales. Conjunto de datos iniciales sobre un paciente o grupo de pacientes, recogidos durante la fase previa a la asignación por grupos y antes de la intervención, con objeto de verificar la comparabilidad de los diferentes grupos de un estudio controlado.

Carcinogénesis. Producción de cáncer. Véanse también *Carcinógeno* y *Mutagénesis*.

Carcinógeno. Sustancia que da lugar a un incremento significativo del riesgo de cáncer cuando es administrada a cualquier dosis, por cualquier vía de administración, durante cualquier tiempo a cualquier especie animal. La definición es tan amplia, que se ha dicho que si no se consigue producir cáncer con una sustancia determinada en alguna especie de animal de experimentación, es porque no se ha insistido suficientemente. Véanse también *Genotoxicidad* y *Mutagénesis*.

Case-fatality rate. Véase *Tasa de letalidad*.

Case report form (CRF). Véase *Cuaderno de recogida de datos*.

Casos y controles, estudio. Véase *Estudio de casos y controles*.

Categorica, categórico. Véase *Datos categóricos*.

Causalidad. Relación entre las causas y los efectos por ellas producidos. Véanse también *Asociación, Coherencia, Consistencia, Criterios de Bradford Hill, Especificidad, Experimentación, Fuerza de una asociación, Plausibilidad biológica, Postulados de Koch, Relación dosis-respuesta, Secuencia temporal* y el último apartado del Capítulo II.

CEIC. Véase *Comité Ético de Investigación Clínica*.

Centilo. Véase *Percentilo*.

Chi cuadrado (χ^2). Véase *Ji cuadrado*.

Ciego simple. Véase *Ensayo clínico a ciego simple*.

Cinética de eliminación de primer orden. Véase *Cinética de primer orden*.

Cinética de Michaelis-Menten. La ecuación de Michaelis-Menten que rige la cinética enzimática indica que $v = V_{max} \times [S] / (K_m + [S])$, donde v es la velocidad a la que transcurre la reacción, V_{max} es la velocidad máxima del sistema, $[S]$ es la concentración de sustrato y K_m es la llamada constante de Michaelis-Menten, diferente para cada par enzima-sustrato y que equivale a la concentración de sustrato con la que la velocidad de la reacción es de la mitad de la velocidad máxima del sistema. Con valores muy bajos de $[S]$, se puede despreciar el valor $[S]$ del denominador, de manera que $v \approx V_{max} \times [S] / K_m = k \times [S]$, en donde $k = V_{max} / K_m$. Por el contrario, con valores muy altos de $[S]$, se puede despreciar el valor K_m del denominador, de modo que $v = V_{max} \times [S] / [S]$, es decir, $v = V_{max}$, lo que refleja que con concentraciones altas del sustrato, el sistema funciona a una velocidad constante, que es equivalente a la velocidad máxima. En farmacocinética, la cinética de Michaelis-Menten describe procesos en los que la eliminación del fármaco sigue una cinética de orden cero a concentraciones altas ($v \approx V_{max}$, con caída rectilínea, a velocidad constante, de las concentraciones plasmáticas), y una cinética de primer orden a concentraciones bajas ($v \approx k \times [S]$, con caída exponencial de las concentraciones). Para los fármacos eliminados por procesos cinéticos de Michaelis-Menten (como por ej., ácido salicílico o fenitoína), no se puede definir una semivida de eliminación, pues el valor de ésta dependería de las concentraciones plasmáticas. Véanse también *Cinética de orden cero, Cinética de primer orden* y *Semivida de eliminación*.

Cinética de orden 0. Proceso cuya velocidad es constante e independiente de la concentración. En farmacocinética, cinética de eliminación o de transferencia de fármacos que opera a velocidad constante. Esta cinética describe por ejemplo la eliminación del alcohol por metabolización, a las concentraciones habituales. Véanse también *Cinética de Michaelis-Menten* y *Cinética de primer orden*.

Cinética de orden 1. Véase *Cinética de primer orden*.

Cinética de primer orden. Cualquier proceso en el que la variable dependiente y guarda relación proporcional con la primera potencia de la variable dependiente x . En farmacocinética, proceso cuya velocidad es proporcional a la concentración de fármaco. Así por ejemplo, la velocidad de la caída de las con-

concentraciones plasmáticas de un fármaco eliminado por un proceso de primer orden es proporcional a su concentración. Si la velocidad de la caída de las concentraciones plasmáticas se expresa como $-dC/dt$ (es decir, la derivada de la concentración plasmática dividida por la derivada de tiempo, con signo negativo porque las concentraciones plasmáticas disminuyen), en un proceso de primer orden $-dC/dt = k_{el} \times C_t$, donde k_{el} es la constante de eliminación, y C_t es la concentración plasmática en el tiempo t después de la administración del fármaco. Véanse también *Cinética de eliminación de orden cero*, *Cinética de Michaelis-Menten* y *Semivida de eliminación*.

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). Organización con sede en Ginebra que agrupa las principales sociedades científicas médicas de ámbito global. Véase también *Impreso CIOMS*.

Citocinas. Polipéptidos mediadores de la inflamación. Se clasifican en seis grupos: interferones, interleucinas, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento humanos, quimiocinas y varios. Las citocinas actúan reclutando y activando células específicas del sistema inmunitario. Véanse también *Efectores inmunitarios* y *Modificadores de la respuesta biológica*.

Citocromo P450. Conjunto de cerca de 100 isoenzimas de estructura derivada del núcleo hem, conocido con este nombre porque tras ser “envenenado” con monóxido de carbono absorbe la luz a una longitud de onda de 450 nm. Estos isoenzimas constituyen sistemas oxidativos de función mixta. El citocromo P450 se denomina CYP. Los diversos isoenzimas que lo constituyen se clasifican en familias, subfamilias y enzimas. Las familias son los citocromos que tienen más de un 40% de coincidencia en su secuencia de aminoácidos, y se designan con un número en un primer nivel de clasificación (por ej., CYP1, CYP2, CYP3, etc.). Las subfamilias son los conjuntos de citocromos que tienen por lo menos un 55% de coincidencia en su secuencia de aminoácidos, y son designados en un segundo nivel con una letra (por ej., CYP2C, CYP2D y CYP3A). En un tercer nivel de su clasificación, cada enzima es designado con un número (por ej., CYP2D6). Los citocromos P450 se encuentran a concentraciones particularmente elevadas en hígado, y también en otros órganos, sobre todo pulmón, mucosa gastrointestinal, riñón, piel e incluso cerebro; en estos otros órganos pueden tener también actividad metabolizadora de fármacos. Véanse también *Metabolización* y *Metabolización de primer paso*.

Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un primer nivel, incluye 14 grandes grupos: A: Aparato digestivo y metabolismo; B: Sangre y órganos hematopoyéticos; C: Sistema cardiovascular; D: Dermatología; G: Sistema genitourinario y hormonas sexuales; H: Preparados hormonales de acción sistémica, excepto hormonas sexuales; J: Antiinfecciosos generales para uso sistémico; L: Antineoplásicos e inmunomoduladores; M: Sistema musculoesque-

lético; N: Sistema nervioso; P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes; R: Aparato respiratorio; S: Órganos de los sentidos, y V: Varios. Cada uno de estos grupos (primer nivel) está subdividido hasta cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco. Así por ejemplo, la cimetidina se clasificaría en el primer nivel en el grupo A (Aparato digestivo y metabolismo); en el segundo nivel sería incluida en el subgrupo A02 (Antiácidos y otros fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica y la flatulencia); en el tercero en el A02B (fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica); en el cuarto en el A02B A (Antihistamínicos H₂), y en el quinto como A02B A1 (cimetidina). La OMS recomienda el uso de esta clasificación, que es gestionada por el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología en Estadísticas sobre Medicamentos (se puede encontrar información detallada en <http://www.whocc.nmd.no>). Véase también *Clasificación EPhMRA*.

Clasificación ATC. Véase *Clasificación Anatómica Terapéutica y Química*.

Clasificación EPhMRA. Sistema de codificación de los fármacos y medicamentos, según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. Los fármacos y medicamentos son clasificados en grupos en tres niveles diferentes. Aunque coincide básicamente en el primer nivel con la Clasificación ATC, existen diferencias entre ambos sistemas de clasificación, y en consecuencia los datos preparados con uno de ellos no pueden ser directamente comparados con datos preparados con el otro. Desafortunadamente, en ocasiones se usa la abreviatura ATC para designar la Clasificación de la EPhMRA, y esto puede ser causa de confusión. La Clasificación EPhMRA es utilizada por IMS (*Intercontinental Medical Statistics*) en la preparación de estadísticas de mercado para la industria farmacéutica. Véanse también *Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química, EPhMRA* e *IMS*.

Clever Hans. Caballo famoso a principios del siglo XX en Estados Unidos. Véase el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III.

Clinical investigational brochure. Véase *Manual del investigador*.

Clinical Research Organization (CRO). Véase *Organización de investigación clínica*.

Clon. Célula o células derivadas de una célula única por reproducción asexual, de modo que todas ellas tienen idéntica constitución genética. Véanse *Anticuerpo monoclonal* y *Clonar*.

Clonar. Producir clones. Véase *Clon*.

Codón. Secuencia de tres bases (triplete) de una cadena de ADN que codifica un aminoácido.

Coefficiente de correlación. Medida de asociación que indica el grado en el que dos variables continuas x e y poseen una relación lineal ($y = a \pm bx$). Se designa

con la letra r , y su valor puede situarse entre -1 y $+1$. Los valores -1 y $+1$ indican que existe una relación lineal perfecta, negativa o positiva respectivamente, entre ambas variables, y en una representación en ejes de coordenadas los datos se distribuyen en forma de recta, con pendiente negativa o positiva, respectivamente. Cuando $r = 0$, los datos se disponen en forma de círculo y no existe ningún grado de correlación. Véase también *Correlación*.

Coefficiente de variación. Desviación estándar expresada como porcentaje de la media, es decir $(DE/\bar{x}) \times 100$.

Coherencia. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, se dice que hay coherencia cuando las asociaciones no entran en conflicto con los hechos conocidos sobre la historia natural y la biología de la enfermedad. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Cohorte. En la milicia romana una centuria estaba formada por 60 soldados. Dos centurias formaban un manípulo. Los manípulos podían ser de *hastati* (soldados jóvenes y menos experimentados, lanceros o con espada con armamento semiligero), de príncipes (soldados con varios años de servicio y varias campañas) o bien de *triarii* (veteranos). En campamentos y durante la marcha formaban cohortes, compuestas de un manípulo de *hastati*, un manípulo de príncipes y una centuria de *triarii*, es decir un total de 300 soldados. La epidemiología adoptó este término para referir la idea de avance simultáneo, en el tiempo, de un grupo de individuos definidos por poseer una característica o grupo de características comunes. La característica común suele ser la exposición a un factor (ambiental, farmacológico, laboral, etc.).

Cohortes, estudio. Véase *Estudio de cohortes*.

Colaboración Cochrane. Organización internacional sin ánimo de lucro, cuyo objetivo es ayudar a tomar decisiones bien informadas sobre cuidados de salud, mediante la preparación, mantenimiento y promoción del acceso a revisiones sistemáticas (metaanálisis) sobre los efectos de las intervenciones sobre la salud. Su trabajo se basa en la colaboración interna y externa, la toma transparente de decisiones, el trabajo en equipo, la multidisciplinariedad, la evitación de las duplicaciones, la minimización de sesgos basada en el rigor científico, la evitación de los conflictos de intereses, una constante puesta al día, la relevancia de las variables examinadas, la amplia disseminación de los resultados y la garantía de la calidad. Se puede encontrar información adicional en <http://www.cochrane.co.uk>. Véase también *Metaanálisis*.

Combinación a dosis fijas. Producto farmacéutico que contiene más de un principio activo.

Comité de Ensayos Clínicos. En España, antigua denominación de los comités que en cada centro evaluaban los protocolos de ensayos clínicos, los cuales eran posteriormente enviados a la Dirección General de Farmacia y Productos

Sanitarios para su ulterior evaluación y eventual aprobación. Véase *Comité Ético de Investigación Clínica*.

Comité Ético de Investigación Clínica. Según los artículos 39 a 42 del Real Decreto 561/1993, es el Comité encargado de evaluar la idoneidad de los protocolos de ensayos clínicos y del equipo investigador propuesto, así como más específicamente de la información escrita que se dará a los posibles sujetos de la investigación. También debe comprobar la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerán a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización prevista. Además, debe realizar el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final. Debe estar formado como mínimo por siete miembros, de los que al menos dos deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno debe ser farmacólogo clínico, otro farmacéutico de hospital y otro miembro del personal de enfermería. Su ámbito de actuación es determinado por la Comunidad Autónoma correspondiente. Es acreditado por la autoridad sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma, que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo. Véanse también *Bioética, Protocolo, Regulación legal y Seguro*.

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Organismo que agrupa a los directores de las principales publicaciones periódicas médicas del mundo. Ha establecido requisitos uniformes que deben cumplir los artículos presentados para publicación en estas revistas, y directrices relativas a publicaciones duplicadas, publicaciones redundantes, publicidad comercial en revistas médicas, conflictos de intereses (más de los autores que de los directores o la casa editora), relaciones con los medios de comunicación (sobre todo relativas a la publicación de algunos resultados antes de la distribución de la revista) y publicaciones electrónicas. Véanse también *Conflicto de intereses y Publicación duplicada*.

Comparabilidad. Véase *Características basales*.

Compliance. Véase *Observancia*.

Conferencia Internacional de Armonización. La Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano es un organismo que fue fundado en 1989 por asociaciones de la industria farmacéutica y autoridades reguladoras de Estados Unidos, la Unión Europea, Japón y Canadá. Organiza conferencias y grupos técnicos de trabajo para preparar documentos de consenso técnico que den lugar a directrices de investigación y desarrollo de fármacos para el registro de nuevos medicamentos. Su secretaría es la Federación Internacional de Asociaciones de la Industria Farmacéutica, y la OMS fue invitada a asistir simplemente como observadora cuando sus actividades ya habían comenzado. La intención es que las directrices aprobadas sean aceptadas por las autoridades reguladoras como método común, para que la industria las use para preparar solicitudes de registro dirigidas a las autoridades reguladoras de cada país. Sus objetivos declarados son reducir la necesidad de pruebas preclínicas y clínicas

duplicadas, maximizar un empleo eficiente de los recursos humanos, animales y materiales, mantener niveles científicos elevados para salvaguardar la salud pública y promover la colaboración y la comunicación mundial sobre cuestiones científicas. La ICH ha sido criticada por no intercambiar experiencias con prescriptores y consumidores, por dedicar más esfuerzos a la aprobación de nuevos productos que a la revisión de la efectividad, seguridad y buen uso de los ya comercializados, y por interesarse básicamente por la introducción lo más rápida posible de nuevos medicamentos en el mercado, sin prestar la debida atención a la farmacovigilancia, la revisión de los medicamentos ya comercializados, la auditoría del uso y la información sobre medicamentos, así como por su falta de transparencia. La ICH no ha abordado cuestiones de interés global evidente, tales como los certificados de garantía de calidad para el comercio internacional, directrices armonizadas sobre información para prescriptores y consumidores, uso internacional de las denominaciones comunes de fármacos, transparencia sobre precios, implantación de normas internacionales de control de la publicidad, mayor transparencia en farmacovigilancia y mecanismos armonizados para acceder a la información usada en la decisión de registrar un medicamento. Véase también *Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos*.

Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos. Constitucionalmente la OMS está obligada a "desarrollar, establecer y promover normas internacionales sobre alimentos, productos biológicos, productos farmacéuticos y similares". Actualmente 160 países se han comprometido a diseminar los consejos técnicos recibidos de la OMS sobre la seguridad y eficacia de los fármacos y a informarla de sus decisiones reguladoras. La Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (*International Conference of Drug Regulatory Authorities, ICDRA*), que reúne cada dos años a representantes de estos países, tiene por objeto promover la colaboración entre autoridades reguladoras nacionales, forjar consensos sobre asuntos de interés mutuo, facilitar el intercambio rápido y adecuado de información y discutir cuestiones de interés internacional, como por ejemplo el comercio de medicamentos falsificados y de mala calidad, la promoción del respeto internacional por las buenas prácticas de manufactura, el establecimiento de métodos eficientes para el registro de medicamentos y otros aspectos del control en cada país, la promoción de las buenas prácticas clínicas y las buenas prácticas de laboratorio con especial interés en su adaptación a las necesidades y posibilidades de cada país, y el establecimiento de criterios éticos comunes sobre la promoción de productos farmacéuticos. Véanse también *Buenas prácticas clínicas*, *Buenas prácticas de laboratorio* y *Conferencia Internacional de Armonización*.

Confianza, intervalo. Véase *Intervalo de confianza*.

Confidencialidad. En relación con los sujetos participantes en un ensayo clínico, preservación de su intimidad, incluidos su identidad y la información médica que a ellos se refiere. Si los procedimientos de verificación de datos exigen la

inspección de estos detalles, ésta sólo puede ser realizada por una persona convenientemente autorizada. Los detalles personales que pueden identificar a las personas deben ser siempre mantenidos de manera que se preserve su confidencialidad. Antes de su inclusión en el ensayo, se debe obtener el consentimiento del sujeto participante para el empleo de la historia clínica y otros registros con el fin de verificar datos y se debe asegurar que se mantendrá confidencialidad sobre su origen. Estas normas de respeto a las personas chocan con el hecho no raro de que en ascensores, pasillos, bares u otros sitios públicos de un hospital se haga a menudo referencia a la identidad de pacientes ingresados.

Conflicto de intereses. Situación en la que un individuo u organización pueden tener dificultades para hacer afirmaciones no sesgadas. Un ejemplo sería la revisión de un protocolo de investigación por quien lo ha presentado o por un comité del que forme parte un investigador interesado en este proyecto. Los conflictos de intereses tienen límites difusos y son en parte inevitables. Sin embargo, es conveniente evitarlos en los casos más evidentes. Se ha observado que los autores de trabajos favorables a la seguridad de un determinado grupo de fármacos tenían claramente más relaciones financieras con los fabricantes de estos fármacos que los autores de los trabajos que no apoyaban su seguridad. También se ha observado que los resultados favorables a un nuevo tratamiento, comparado con uno «tradicional», eran más probables si el estudio había sido financiado por el fabricante del nuevo medicamento. También se ha comprobado que los artículos de simposia financiados por una compañía farmacéutica tienen mayor probabilidad de presentar resultados favorables al patrocinador que los no financiados. Un ejemplo análogo es que sólo un 5% de los estudios farmacoeconómicos sobre quimioterápicos antineoplásicos financiados por la industria llegan a conclusiones desfavorables sobre estos productos, porcentaje que se compara con un 38% entre los estudios no financiados por fabricantes.

Confusión, factor. Véase *Factor de confusión*.

Consentimiento informado. Procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía. Debe reunir por lo menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión. La voluntariedad implica que los sujetos puedan decidir libremente si quieren participar en un estudio, sin que haya persuasión (es decir, cuando se induce a “aceptar libremente” actitudes, valores, intenciones o acciones), manipulación (es decir, influencia intencionada y efectiva para alterar las opciones reales o su percepción de elección) ni coerción (es decir, cuando se exageran ciertos elementos informativos con el fin de obtener el consentimiento). El carácter voluntario del consentimiento puede resultar vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de la investigación y cuando no se da un tiempo “suficiente” para que el sujeto pueda reflexionar, consultar y decidir. La información debe ser comprensible y debe incluir el objetivo del estudio y su procedimiento, los beneficios y riesgos potenciales, las posibles incomodidades derivadas de la participación y la posibilidad de retirarse del estudio en

cualquier momento sin que ello dé lugar a perjuicio. En este contexto es básica la comprensión de la información, que no sólo depende de ésta, sino también de la competencia de quien la recibe, es decir de su capacidad para comprender. Véanse también *Respeto por las personas*, el apartado *Aspectos éticos* en el Capítulo III y el artículo 12 del Real Decreto 561/1993.

Consentimiento por sustitución. Consentimiento que se obtiene de los representantes del sujeto de la investigación cuando éste no es plenamente autónomo (niños, personas inconscientes, ciertos enfermos psiquiátricos, etc.).

Consistencia. Correspondencia y homogeneidad entre los resultados obtenidos en diferentes muestras o estratos de una población o en diferentes poblaciones en estudios diferentes. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Consistencia interna. Grado en que los diferentes apartados o secciones de un cuestionario o de una hoja de recogida de datos miden lo mismo. Para valorar la consistencia interna se mide la intercorrelación entre los resultados de diferentes pruebas o preguntas que supuestamente reflejan el mismo concepto. Véanse también *Alfa de Cronbach* y *Estadístico kappa*.

CONSORT (*Consolidation of the Standards of Reporting Trials*). Conjunto de orientaciones, adoptadas por numerosas revistas médicas, sobre la manera de describir y publicar los resultados de ensayos clínicos. Consisten en una lista de comprobación (reproducida en la pág. 50) y un diagrama de flujos de pacientes, en cuyo comienzo se indica el número de pacientes elegibles y en cuyo final se informa de los números de pacientes que terminaron el ensayo en cada grupo, con especificación del número y las razones por las que algunos no fueron aleatorizados, no recibieron el tratamiento asignado, se retiraron (con mención de las razones de la retirada), se perdieron para el seguimiento, etc. Véase también *QUORUM*.

Constante de afinidad. En farmacología experimental, cantidad numérica que describe las proporciones relativas de un fármaco, su receptor y el complejo fármaco-receptor en estado de equilibrio. Cuanto más alto es su valor, mayor es la afinidad del fármaco por el receptor. Véase también *Afinidad*.

Contingencia, tabla de. Clasificación tabular cruzada de las frecuencias observadas (en números) de individuos incluidos en diferentes categorías. Véase también *Tabla de 2 × 2*.

Contraindicación. Situación en la que en principio la administración de un determinado fármaco tiene mayor probabilidad de producir un efecto perjudicial que de producir un efecto beneficioso, o en la que la administración del fármaco tiene posibles efectos indeseados inciertos, y en consecuencia aquel no debe ser administrado.

Control. Término que tiene por lo menos cuatro significados en investigación clínica. 1) En un ensayo clínico es el grupo que no ha recibido la intervención de

interés y que sirve como patrón de comparación para valorar los efectos de un tratamiento. 2) En un estudio de cohortes es el grupo no expuesto al factor de interés objeto del estudio. 3) En un estudio de casos y controles es el grupo de pacientes que no tienen la enfermedad de interés objeto del estudio. 4) En cualquier estudio epidemiológico analítico, es el proceso consistente en tratar las variables extrañas y evitar sus posibles efectos sobre los resultados.

Control activo. En un ensayo clínico, grupo de referencia que recibe un tratamiento activo. Véase también *Grupo de referencia*.

Control concurrente. En ensayos clínicos, control seleccionado al mismo tiempo que el grupo de intervención.

Control histórico. Los resultados de un tratamiento administrado en la actualidad pueden ser comparados con la experiencia acumulada con pacientes similares en el pasado. Estos pacientes se denominan controles históricos. Aunque el uso de controles históricos puede ser suficiente para demostrar la eficacia de un tratamiento que produzca beneficios adicionales muy obvios (por ejemplo, insulina en el tratamiento del coma diabético con cetoacidosis), en general sólo puede usarse como método generador de hipótesis, porque con el tiempo no sólo cambia el tratamiento objeto de interés, sino también muchos otros determinantes pronósticos (diagnóstico e intervención médica más precoces, cuidados de enfermería, enfermedades asociadas, etc.).

Copago. Pago de una cantidad o porcentaje fijo por el paciente al proveedor de servicios en el momento de la prestación de un servicio.

Corrección de Bonferroni. Ajuste que se aplica cuando se interpretan múltiples pruebas de significación que examinan una cuestión similar. Cuando dos variables han sido evaluadas por separado, en lugar de considerar que el nivel de p debe ser por ejemplo de 0,05, el valor de p calculado debe compararse con un nivel de 0,025. En general, si se han calculado k valores de p , no se puede declarar que existe significación estadística a no ser que uno o más de estos valores de p sea inferior a $0,05/k$.

Corrección de Yates. Ajuste en el cálculo del estadígrafo χ^2 en tablas de 2×2 , que se aplica a menudo con muestras pequeñas. Véanse también *Prueba de significación estadística* y *Ji cuadrado*.

Correlación. Grado en que dos variables se asocian entre ellas. Véase también *Coefficiente de correlación*.

COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Types*). Diccionario de terminología de efectos indeseados de fármacos. Véanse también *MedDRA* y *WHO-ART*.

Coste. En economía de la salud, valor de las oportunidades perdidas por usar recursos en un servicio (también conocido como coste oportunidad). Generalmente es cuantificado considerando el beneficio que se obtendría invirtiendo

los mismos recursos en la mejor alternativa posible. El concepto de coste oportunidad, que es central en economía, deriva de la noción según la cual los recursos son escasos. Véanse también *Análisis coste-beneficio*, *Análisis coste-efectividad*, y *Análisis coste-utilidad*.

Coste-beneficio. Véase *Análisis coste-beneficio*.

Coste-efectividad. Véase *Análisis coste-efectividad*.

Coste-utilidad. Véase *Análisis coste-utilidad*.

Covariable. Variable que no es de interés principal, pero que puede afectar la respuesta al tratamiento. Ejemplos frecuentes son edad, sexo u otras características basales de los participantes en un ensayo clínico u otro tipo de estudio comparativo.

Covarianza. Véase *Análisis de la covarianza*.

CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Comité de Productos Farmacéuticos de Marca, organismo de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) que aconseja a la autoridad reguladora europea, que es la Comisión. Sus miembros son expertos en evaluación de medicamentos procedentes de los organismos reguladores nacionales de cada estado miembro. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *Procedimiento centralizado* y *Procedimiento descentralizado*.

CRF (Case report form). Véase *Cuaderno de recogida de datos*.

Criterios de Bradford Hill. El hallazgo de una asociación estadística no implica necesariamente que ésta sea de causa a efecto. En 1945 Sir Austin Bradford Hill, padre de la estadística médica moderna, propuso ocho criterios para decidir hasta qué punto las asociaciones pueden ser de causalidad: *fuerza de la asociación* (indicada por el valor de la razón de ventajas o del riesgo relativo), *consistencia*, *especificidad*, *secuencia temporal*, *relación dosis-respuesta* (gradiente biológico), *plausibilidad biológica*, *coherencia*, *experimentación* y *razonamiento por analogía*. Véanse las correspondientes entradas y *Causalidad*, *Razón de ventajas* y *Riesgo relativo*. Véase también el último apartado del Capítulo II.

CRO. Véase *Organización de investigación clínica*.

Cross-sectional study. Véase *Estudio transversal*.

Cruzado, ensayo. Véase *Ensayo clínico cruzado*.

Cuaderno de recogida de datos. Matriz (en forma impresa o electrónica) en la que se consignan de manera sistemática y estructurada las variables recogidas a lo largo de un estudio. Las variables pueden recogerse por entrevista del paciente, de la historia clínica, de otras fuentes o de varias de estas fuentes. Habitualmente en un ensayo clínico el cuestionario de recogida de datos tiene forma de cuadernillo, a menudo con varias copias de cada hoja en papel autocalcable.

El uso de hojas de recogida de datos estructuradas mejora la calidad de la información, disminuye el número de variables desconocidas, y en los estudios sujetos a sesgo de información disminuye las posibilidades de que éste ocurra. Véase también *Cuestionario estructurado*.

Cuadrado latino. Diseño estadístico en el cual, con el fin de eliminar el error experimental debido al orden de administración de diferentes tratamientos a un mismo grupo de personas, la asignación se realiza de modo que cada paciente o subgrupo de pacientes reciba los tratamientos en un orden diferente. Para cuatro tratamientos el diseño determinaría los órdenes de tratamientos siguientes: (1) A B C D; (2) B A D C ; (3) C D A B; y (4) D C B A, en donde A, B, C y D son cuatro tratamientos diferentes y cada secuencia representa el orden de administración para cada paciente o grupo de pacientes.

Cuartilo. Véase *Percentilo*.

Cuestionario de recogida de datos. Véase *Cuaderno de recogida de datos*.

Cuestionario estructurado. Protocolo sistematizado de entrevista de los sujetos incluidos en un estudio. Es especialmente necesario en los estudios de casos y controles, con el fin de limitar o evitar el sesgo de entrevistador y el sesgo por sensibilización de memoria. Véanse también *Cuestionario de recogida de datos*, *Estudios de casos y controles*, *Sesgo*, *Sesgo de entrevistador*, *Sesgo de información* y *Sesgo de memoria*.

Cumplimiento. Véase *Observancia*.

Curiosis. Grado de estrechez de una distribución unimodal. Las distribuciones con picos más altos que la distribución normal se denominan leptocúrticas, y las que son más planas se denominan platicúrticas; a veces se dice que la distribución normal es mesocúrtica.

Curva dosis-respuesta. Véase *Relación dosis-respuesta*.

CYP. Véase *Citocromo P450*.

DALY. *Disability-adjusted life year*, año de vida ajustado por incapacidad. Un DALY es el valor actual de los futuros años de vida libres de incapacidad, que se pierden o se ganan a causa de muerte prematura o de incapacidad en un año determinado. Véanse también *QALY* y *Relación beneficio/riesgo*.

Data dredging. Véase *Dragado de datos*.

Datos basales. Véase *Características basales*.

Datos binarios. Datos que sólo pueden tomar dos valores, como por ej., Sí/No, Mujer/Hombre, Muerto/Vivo. Son datos de tipo categórico. Véase también *Datos categóricos*.

Datos categóricos. Datos que no derivan de mediciones, sino que se organizan bajo epígrafes, como por ejemplo por países, por centros hospitalarios, etc. Véase también *Variable categórica*.

Datos continuos. Datos que no se limitan a un valor determinado (como ocurre con los categóricos), sino que pueden tomar un número infinito de valores (por ej., algunas variables que dan lugar a datos continuos son edad, altura o presión arterial). Véanse también *Datos categóricos* y *Variable continua*.

DCI. Denominación común internacional (de los fármacos). Véase *Nombre genérico*.

DDD. Véase *Dosis diaria definida*.

Declaración de Edimburgo. Quinta revisión de la Declaración de Helsinki, efectuada en 2000. Insiste en términos más claros sobre las obligaciones que el médico tiene en relación con los sujetos de la investigación. Se dice que todos los participantes deben otorgar su consentimiento informado, preferiblemente por escrito, y que las personas que no puedan darlo, sólo deben ser incluidas en investigaciones en circunstancias excepcionales. También se dice que la investigación sólo está justificada si se espera que las poblaciones objeto de estudio se beneficiarán de aquella; en particular, y como reflejo de la preocupación por la protección de los sujetos de investigaciones en países en desarrollo, se especifica que tras la finalización de un estudio, todos los participantes deberán tener acceso al mejor tratamiento identificado por el propio estudio. Asimismo, se dice que los nuevos tratamientos deben ser evaluados por comparación con el mejor método conocido, cuando exista, y no con placebo. También se dice que los médicos que participen en un estudio tienen la obligación de declarar todos los conflictos de intereses financieros o de otro tipo. El texto completo se encuentra en el web de la Asociación Médica Mundial (www.wma.net). Véase también *Declaración de Helsinki*.

Declaración de Helsinki. Norma ética de la Asociación Médica Mundial, elaborada en 1964, para orientación de los investigadores clínicos. Consta de 12 principios fundamentales, seis normas sobre investigación clínica y cuatro sobre investigación biomédica no clínica. Según sus principios, la investigación biomédica en humanos (1) debe ajustarse a principios científicos y basarse en un conocimiento profundo de las publicaciones científicas; (2) debe estar claramente formulada en un protocolo que será examinado y enjuiciado por un comité independiente; (3) ha de estar sólo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de un médico; (4) sólo se realizará si el objetivo propuesto justifica el riesgo a que se expone el paciente; (5) en todo caso el interés del sujeto debe prevalecer por encima de los intereses de la ciencia y la sociedad; (6) deberá respetar el derecho de cada participante a salvaguardar su integridad personal; (7) deberá ser interrumpida si se comprueba que los riesgos superan las posibles ventajas; (8) en la publicación de los resultados se deberá respetar la exactitud; (9) los sujetos participantes deberán ser informados de los objetivos, métodos, ventajas previstas, posibles riesgos e incomodidades y tendrán derecho a otorgar libremente su consentimiento a participar; (10) no se podrá pedir el consentimiento por coacción ni el de cualquier sujeto que se encuentre en una situación de dependencia; (11)

en caso de incapacidad del sujeto el consentimiento debe ser otorgado por un representante legal, y (12) en el protocolo figurará siempre una declaración sobre las consideraciones éticas inherentes al caso. Véanse también *Declaración de Edimburgo* y *Declaración de Tokio*.

Declaración de Tokio. Revisión de la Declaración de Helsinki, aprobada por la 29 Asamblea Médica Mundial en octubre de 1975.

Deducción. Véase *Razonamiento deductivo*.

Denominación común internacional. Véase *Nombre genérico*.

Dependencia. Estado resultante de la administración crónica o continuada de un fármaco o droga, por el que su retirada brusca da lugar a la aparición de signos y síntomas somáticos o psicológicos que resultan rápidamente aliviados por la readministración del fármaco o droga. Véase también *Tolerancia*.

Depuración. Véase *Aclaramiento*.

Desenlace. (Sinónimo: resultado). Todas las posibles consecuencias sobre el estado de salud que pueden derivarse de la exposición a un factor, o las que son consecuencia del cuidado de un problema sanitario.

Desviación. Diferencia entre un valor observado y la media aritmética de las observaciones ($\bar{x}-x$).

Desviación estándar. Medida de la dispersión de una muestra. Es la raíz cuadrada positiva de la varianza. Si la muestra consiste en n valores de una variable y , es decir y_1, y_2, \dots, y_n , la desviación estándar de y en la muestra será:

$$S(y) = \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2 / (n-1)},$$

donde \bar{y} es la media de la muestra. Entre -1 y $+1$ desviaciones estándar se incluye un 68,3% de las observaciones; entre -2 y $+2$, un 95,4% y entre -3 y $+3$ prácticamente un 99,7%; por lo tanto, en una distribución normal se espera que sólo un 0,3% de las observaciones realizadas difieran de la media en más de tres desviaciones estándar. Véanse también *Curtosis*, *Distribución normal*, *Media aritmética*, *Mediana*, *Moda* y *Percentilo*.

Diseño factorial. Diseño aplicado en ensayos en los que dos o más tratamientos son probados por separado o al unísono, de modo que se pueden medir interacciones entre ellos. Si el ensayo incluye dos fármacos o intervenciones terapéuticas A y B , se forman cuatro grupos: uno tratado con A y placebo de B , otro tratado con B y placebo de A , otro tratado simultáneamente con A y B , y otro tratado con placebo de A + placebo de B . Por ejemplo, el ensayo clínico ISIS-2, sobre el efecto del ácido acetilsalicílico (AAS) y de la estreptoquinasa (SK) tras un infarto agudo de miocardio incluyó 4 grupos en un diseño factorial: (a) AAS + SK; (b) AAS + placebo de SK; (c) placebo de AAS + SK y (d) placebo de AAS + placebo de SK. Se registró una mortalidad de causa cardiovascular acumulada en 5 semanas de un 8% entre los tratados con AAS + SK, 9,2%

entre los que recibieron SK, 9,4% entre los que recibieron AAS y 13,2% entre los que no recibieron ni SK ni AAS.

Disposición a aceptar. Cantidad mínima de dinero que un individuo está dispuesto a aceptar como compensación por padecer un determinado efecto adverso o por someterse a su riesgo. Véanse también *Disposición a pagar* y *Valoración contingente*.

Disposición a pagar. Cantidad máxima de dinero que un individuo está dispuesto a pagar para asegurar que se le aplica una determinada intervención. Véase *Valoración contingente*.

Distribución aleatoria. Véase *Asignación aleatoria*.

Distribución bimodal. Distribución de frecuencias con dos zonas de densidad de frecuencia (las cuales determinan dos modas) separadas por una zona intermedia de baja frecuencia de observaciones.

Distribución binomial. Distribución de la probabilidad de observar x acontecimientos en el curso de n observaciones independientes en la que se supone, en cada observación, una probabilidad p idéntica de aparición del acontecimiento. El resultado de cada prueba debe ser dicotómico, es decir, con dos posibilidades que se excluyen mutuamente (por ej., presencia o ausencia de enfermedad). La ley binomial se utiliza sobre todo en farmacovigilancia para calcular la probabilidad de observar un número dado de acontecimientos en una muestra de n efectivos; la administración del medicamento a n sujetos es considerada como una observación independiente, y la probabilidad p de aparición del acontecimiento se supone idéntica en cada uno de los n sujetos. Véase también *Distribución de Poisson*.

Distribución de frecuencias. Gráfica o tabla en la que se muestra la frecuencia con la que un valor o característica se presenta en una población o muestra por categorías o subgrupos. Su posición general en una escala se describe con una medida de tendencia central; hay tres medidas de tendencia central: la media, la mediana y la moda. La desviación estándar informa sobre la dispersión del valor medido en la población estudiada. Véanse también *Desviación estándar*, *Media aritmética*, *Mediana* y *Moda*.

Distribución de Poisson. Distribución de la probabilidad de observar x episodios de un acontecimiento cuando se esperan m en un período dado. $P(x) = e^{-m} \times m^x / x!$. La distribución de Poisson deriva de la distribución binomial cuando el número n de observaciones tiende a infinito (en la práctica, cuando es superior a 100) y la probabilidad (que se supone constante en cada observación) de aparición del acontecimiento P tiende a cero. La distribución de Poisson se utiliza a menudo en farmacovigilancia y farmacoepidemiología cuando se estudian riesgos bajos en poblaciones de más de 100 efectivos, con el fin de calcular la probabilidad de aparición de un determinado acontecimiento, calcular el intervalo de confianza de una tasa, estimar el número de individuos que deben ser incluidos en un estudio, etc. Véase también *Distribución binomial*.

Distribución leptocúrtica. Véase *Curtosis*.

Distribución normal. Distribución de frecuencias continua, simétrica, con dos colas que se extienden hacia el infinito, en la que la media, la mediana y la moda tienen el mismo valor y cuya forma viene determinada por la media y la desviación estándar. Véanse también *Curtosis*, *Desviación estándar*, *Media aritmética*, *Mediana*, *Moda* y *Percentilo*.

Distribución platicúrtica. Véase *Curtosis*.

Doble ciego. Véase *Ensayo clínico a doble ciego*.

Doble simulación. Medidas que se toman para disimular la naturaleza de cada medicación y preservar el carácter de doble ciego en un ensayo en el que se comparen tratamientos con diferentes vías de administración o pautas de dosificación. Si se compara un fármaco *A* administrado una vez al día con otro *B* administrado cada 8 h, el grupo tratado con el fármaco *A* recibirá placebo idéntico al fármaco *B* en las horas de toma prevista del fármaco *B*. Análogamente, si se compararan un fármaco *A* administrable por vía intramuscular con un fármaco *B* administrable por vía oral, los pacientes asignados al fármaco *A* recibirán placebo de *B* por vía oral, y los asignados al fármaco *B* recibirán placebo de *A* por vía intramuscular. Véase también *Ensayo clínico a doble ciego*.

Dosis. Cantidad de fármaco administrada.

Dosis diaria definida (DDD). Dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco en pacientes adultos. Se usa para cuantificar el consumo de medicamentos, sobre todo cuando se compara el consumo de diversos fármacos de un mismo grupo, o cuando se realizan comparaciones internacionales. En estas últimas la dosis diaria definida no es afectada por diferencias de precios o de tamaño de las presentaciones, las cuales pueden sesgar las comparaciones efectuadas en términos monetarios o en términos de unidades vendidas o consumidas. El consumo se suele expresar en número de DDD por 1.000 habitantes y por día, y esta medida da una idea del número promedio de personas tratadas diariamente con un fármaco o grupo de fármacos en una región o país.

Dosis mínima eficaz. Dosis necesaria para dar lugar a una respuesta determinada.

Double dummy. Véase *Doble simulación*.

Dragado de datos. Dragar significa excavar y limpiar puertos o ríos con una máquina que extrae los materiales no deseados del fondo o de los lados. El dragado de datos de un ensayo clínico consiste en buscar las diferencias que son significativas y despreciar las demás comparaciones. Es una forma premeditada de error de tipo I. Véase *Error de tipo I*.

Dropout. Véase *Abandono*.

Dummy. Término inglés que entre otras cosas significa irreal pero usado, realizado o llevado a cabo como si lo fuera, es decir, ficticio; en la jerga de los ensayos clínicos se suele traducir por enmascaramiento.

EAV. Véase *Escala analógica visual*.

EBM (*Evidence-based medicine*). Véase *Medicina basada en pruebas*.

Efectividad. Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada. Véanse también *Eficacia* y *Eficiencia*. No siempre cabe suponer que los resultados obtenidos en el marco de un ensayo clínico se pueden extrapolar a las condiciones de la práctica habitual. Así por ejemplo, los resultados obtenidos con una nueva técnica quirúrgica en un ensayo clínico no se pueden extrapolar directamente a la práctica habitual en otros centros que no han participado en el ensayo, porque el cirujano no es el mismo, ni tampoco son iguales la calidad del servicio de enfermería, las poblaciones tratadas, etc. Con los fármacos sucede algo parecido, porque las condiciones de un ensayo clínico (centros participantes, tipo de relación con los pacientes, criterios diagnósticos aplicados, supervisión clínica de los pacientes, etc.) no son los mismos que en la práctica habitual. En principio la efectividad sólo puede medirse con ensayos clínicos de orientación totalmente pragmática. Véase también el Capítulo V.

Efecto adverso. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto beneficioso. Efecto de una intervención terapéutica que se considera ventajoso para el paciente. Los efectos beneficiosos pueden haber sido buscados o ser inesperados.

Efecto colateral. Tipo de efecto indeseado que es consecuencia directa de la acción farmacológica. Ejemplo: sequedad de boca por un fármaco anticolinérgico. Véanse también *Efecto indeseado*, *Efecto secundario* e *Idiosincrasia*.

Efecto de cohorte. Diferencia sistemática entre los sujetos incluidos en un estudio, según la fecha o el orden de su inclusión. Por ejemplo, los primeros pacientes incluidos en un ensayo pueden presentar síntomas menos (o a veces más) graves que los incluidos al final.

Efecto de tipo A. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto de tipo B. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto de tipo C. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto de tipo D. Véase *Efecto indeseado*.

Efecto Hawthorne. Tendencia de las personas a modificar sus hábitos porque son objeto de interés y atención especial en un estudio, independientemente de la naturaleza específica de la intervención que reciben. Este término tiene su origen en estudios realizados en los años veinte en las obras de la Compañía

Western Electric en Hawthorne, Illinois. Los trabajadores expuestos a niveles variables de intensidad de la luz incrementaban su productividad independientemente de que la intensidad hubiera aumentado, disminuido o no hubiera variado. Se consideró que determinadas características de la situación del estudio, independientes de la iluminación, fueron la causa de los cambios de productividad. En un ensayo sin grupo de control es imposible distinguir el efecto Hawthorne del efecto del tratamiento. El efecto Hawthorne contribuye al efecto placebo general. Véase también *Efecto placebo*.

Efecto indeseado. Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Nótese que esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción. En la actualidad se prefiere “efecto no deseado atribuible a la administración de...” y reservar la definición original de la OMS para el concepto de *acontecimiento adverso*, el cual no implica necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto. Nótese además que esta definición excluye las intoxicaciones o sobredosis. Los efectos indeseados se clasifican en dos grandes grupos: los de tipo A (del inglés *augmented*), que son predecibles en experimentación animal, derivan de la acción farmacológica, tienen relación con la dosis (en frecuencia y en intensidad), constituyen la mayoría de los efectos indeseados y son en general leves, y los de tipo B (del inglés *bizarre*, raro), que no suelen ser predecibles, no derivan de la acción farmacológica buscada, no tienen relación con la dosis, son raros y en general son más graves. Los efectos indeseados de tipo A pueden identificarse en las primeras fases del desarrollo de un fármaco; los de tipo B suelen identificarse después de la comercialización. Se ha propuesto también incluir otros dos tipos de efectos indeseados en esta clasificación: los de tipo C, que serían los consecutivos a exposiciones prolongadas y los de tipo D, que incluirían la carcinogénesis y la teratogénesis. El término *efecto indeseado* es sinónimo de *reacción adversa* y de *efecto adverso*. Véanse también *Efecto colateral*, *Efecto secundario*, *Farmacovigilancia* e *Idiosincrasia*.

Efecto placebo. Resultado, atribuido a la esperanza producida por el poder de sugestión, de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser favorable o desfavorable. El efecto placebo también es parte del efecto global de un fármaco activo, y por extensión de cualquier intervención médica, atribuido al mismo mecanismo. Véanse también *Efecto Hawthorne*, *Falacia post hoc, ergo propter hoc*, *Placebo* y *Regresión a la media*.

Efecto secuencia. En ensayos clínicos cruzados, diferencias en los efectos de cada tratamiento que dependen del orden de su administración. Así por ejemplo, en un ensayo clínico cruzado en el que se compararan dos tratamientos *A* y *B*, habría efecto secuencia si el resultado en la secuencia $A \rightarrow B$ fuera diferente del resultado en la secuencia $B \rightarrow A$. Según la naturaleza de las intervenciones probadas y de la enfermedad tratada, en ciertos casos el efecto secuencia se

puede eliminar con un período de lavado entre ambos tratamientos. Véanse también *Ensayo clínico secuencial* y *Período de lavado*.

Efecto secundario. Tipo de efecto indeseado que es consecuencia del efecto farmacológico que a su vez deriva de la acción farmacológica (por ej., reacción de Jarish-Herxheimer consecutiva a la liberación masiva de endotoxinas treponémicas en el tratamiento de una sífilis secundaria con cualquier antibiótico treponemicida; diarrea por disbacteriosis intestinal causada por un antibiótico de amplio espectro). Véanse también *Efecto colateral*, *Efecto indeseado* e *Idiosincrasia*.

Efecto sinérgico. Véase *Sinergia*.

Efectores inmunitarios. Mediadores químicos que participan en la respuesta orgánica a proteínas extrañas, como por ej., moléculas de adhesión, citocinas y eicosanoides. Véase también *Modificadores de la respuesta biológica*.

EFG. Véase *Especialidad farmacéutica genérica*.

Eficacia. Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un fármaco es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ej., aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de un paciente hipertenso). Véanse también *Efectividad*, *Eficiencia* y el Capítulo V.

Eficiencia. Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo. Véanse también *Relación beneficio/riesgo* y *Relación coste/beneficio*.

EFP. Véase *Especialidad farmacéutica publicitaria*.

Eliminación. Desaparición de un fármaco del organismo. Puede ser debida a metabolización o bien a excreción del fármaco en forma inalterada. Véanse también *Citocromo P450*, *Excreción*, *Metabolización* y *Metabolización de primer paso*.

EMEA. Véase *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*.

Emparejamiento. Método utilizado para evitar la interferencia de factores de confusión, que consiste en seleccionar el grupo de referencia (un sujeto no expuesto si se trata de un estudio de cohortes, un sujeto sin la enfermedad si se trata de un estudio de casos y controles) en función de la variable de confusión. Así por ejemplo, si en un estudio la edad puede ser un factor de confusión, se seleccionan controles (grupo de referencia) del mismo grupo de edad que los casos correspondientes. Véanse también *Factor de confusión*, *Restricción* y *Prueba de McNemar*.

Enantiómero. Véase *Isómero óptico*.

End-point. Criterio definido de medida de una variable que permite cuantificar el efecto de una intervención. El *end-point* puede referirse a una variable categórica o dicotómica (por ej., fallecimiento, infarto de miocardio, hospitalización) o bien puede ser un valor determinado de una variable continua (por ej., diuresis de más de 2 litros al día, más de 30 días libres de síntomas, menos de 4 puntos en una escala analógica visual de dolor, presión arterial diastólica de menos de 95 mm de Hg). Posibles equivalencias en castellano serían variable medida, término, punto de corte o hito.

Enfermedad huérfana. Véase *Medicamento huérfano*.

Enmascaramiento. Procedimiento por el que se asegura que los sujetos participantes en un ensayo clínico, los observadores o ambos, no conocen el tratamiento u otra característica que pudiera sesgar los resultados. Véanse también *Dummy*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego* y *Sesgo de observación*.

Ensayo clínico. Experimento cuidadosa y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención de manera simultánea (en el mismo período de tiempo), y aleatoria y son también supervisados de manera simultánea. Dado que la distribución aleatoria es el mejor método para determinar que los grupos formados son comparables en todas las características pronósticas excepto en la intervención que reciben, se considera que el ensayo clínico es el método epidemiológico más riguroso para comprobar hipótesis. Por extensión, a veces se denomina ensayo clínico a cualquier procedimiento de desarrollo clínico de un fármaco. La Ley del Medicamento y el Real Decreto 561/1993 definen el ensayo clínico como: “1) Toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad. 2) Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual. 3) Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distintas de las autorizadas”. Naturalmente esta definición es mucho más amplia que la estrictamente epidemiológica. Véanse también *Asignación aleatoria*, *Ensayo clínico abierto*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego*, *Ensayo clínico cruzado*, *Ensayo clínico de n=1*, *Ensayo clínico explicativo*, *Ensayo clínico paralelo*, *Ensayo clínico pragmático*, *Ensayo clínico secuencial*, *Ensayo clínico a triple ciego*, *Fase I*, *Fase II*, *Fase III* y *Fase IV*, así como el artículo 2 del Real Decreto 561/1993.

Ensayo clínico abierto. Término confuso, usado para indicar que un ensayo clínico no tiene alguna característica metodológica determinada. Un ensayo clínico abierto es un ensayo clínico sin grupo de control, por contraposición a un ensayo clínico controlado. También puede ser un ensayo clínico sin enmascaramiento, por contraposición al ensayo clínico a ciego simple o a doble ciego. Véanse también *Enmascaramiento*, *Ensayo clínico a ciego simple* y *Ensayo clínico a doble ciego*.

Ensayo clínico a ciego simple. Ensayo en el que el sujeto, pero no el observador, ignora cuál de los posibles tratamientos recibe. Véase también el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III.

Ensayo clínico a doble ciego. Ensayo en el que sujeto y observador ignoran el tratamiento administrado. Véanse también *Doble simulación* y el apartado *Enmascaramiento* en el Capítulo III.

Ensayo clínico a triple ciego. Ensayo clínico en el que sujeto participante, el investigador observador y el investigador que analiza de datos ignoran el tratamiento recibido. Se realiza cuando las variables clínicas examinadas son blandas, es decir, que pueden ser interpretadas de maneras diferentes. Véanse también *Double dummy*, *Dummy*, *Enmascaramiento*, *Ensayo clínico a ciego simple*, *Ensayo clínico a doble ciego*, *Variable blanda* y *Variable dura*.

Ensayo clínico cruzado. Ensayo clínico en el que cada individuo recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio. Véanse también *Efecto secuencia* y *Período de lavado*.

Ensayo clínico de $n = 1$. Ensayo en el que toda la población se limita a un paciente y en el que el orden de administración de los tratamientos comparados se determina de manera aleatoria. Véase el Capítulo VII.

Ensayo clínico en un solo paciente. Véase *Ensayo clínico de $n = 1$* .

Ensayo clínico explicativo. Dícese del ensayo cuyo objetivo es fundamentalmente adquirir conocimientos científicos y explicaciones biológicas sobre eficacia. Suele realizarse en las fases más tempranas del desarrollo de un fármaco, con criterios de inclusión restrictivos, con el fin de obtener una muestra de participantes homogénea, representativa sólo de determinados subgrupos de población y de tamaño limitado. Los principales parámetros medidos son de carácter más bien biológico (por ej., desobstrucción de las arterias coronarias en pacientes que han padecido un infarto de miocardio). Se suele realizar en condiciones distintas de las de la práctica habitual y en ellos tiene sentido el análisis de los pacientes que completan el ensayo, por oposición al análisis por intención de tratar. En los ensayos clínicos explicativos suele ser más fácil evitar los errores de tipo I y II, pero su poder de inferencia es menor que en los ensayos pragmáticos. Véanse también *Análisis por intención de tratar*, *Eficacia*, *Efectividad*, *Ensayo clínico pragmático*, *Validez externa* y el Capítulo V.

Ensayo clínico factorial. Véase *Diseño factorial*.

Ensayo clínico multicéntrico. Según el Real Decreto 561/1993, “El realizado en dos o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados”.

Ensayo clínico paralelo. Ensayo clínico en el que cada grupo de pacientes recibe simultáneamente un solo tratamiento. Véase *Ensayo clínico cruzado*.

Ensayo clínico pragmático. Dícese del ensayo cuyo objetivo es fundamentalmente conocer el lugar en terapéutica de un fármaco o estrategia, en las condiciones de su aplicación clínica habitual (para medir la efectividad y optimizar la toma de decisiones). Suele realizarse en las fases más avanzadas del desarrollo de un fármaco (a menudo en la fase IV) con criterios de inclusión laxos, lo que origina una muestra de participantes amplia y heterogénea, más representativa de la población potencialmente receptora del tratamiento que la participante en ensayos clínicos en fase III. Los parámetros principales medidos son de carácter eminentemente clínico (por ej., mortalidad por cualquier causa tras un infarto de miocardio). Se suele realizar en condiciones lo más parecidas posible a las de la práctica habitual y en ellos tiene pleno sentido el análisis por intención de tratar. Véanse también *Análisis por intención de tratar*, *Eficacia*, *Efectividad*, *Fase IV*, *Ensayo clínico explicativo*, *Validez externa* y el Capítulo V.

Ensayo clínico secuencial. Ensayo clínico en el que las observaciones se evalúan a medida que se van produciendo y el número total de participantes no está predeterminado, sino que depende de los resultados acumulados. Los sujetos del grupo experimental y del grupo control se disponen por pares (uno que recibe el tratamiento experimental y otro el tratamiento de referencia), se examinan y se añaden a los resultados obtenidos hasta el momento. Véase también la fig. 8.

Ensayo clínico unicéntrico. El realizado por un solo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.

Ensayo comunitario. Ensayo clínico en el que los elementos asignados de manera aleatoria son comunidades o poblaciones, en lugar de individuos. Se suele realizar cuando se desea evaluar el impacto de una intervención comunitaria, como por ejemplo fluoración de las aguas (en cuyo caso se aleatorizan poblaciones) o cuando se desea evitar la contaminación, de un grupo por otro (por ej., administración periódica de suplementos de vitamina A a niños desnutridos, en países en desarrollo).

Ensayo terapéutico. Ensayo clínico en el que se evalúa la eficacia de una intervención aplicada con finalidad terapéutica.

Entrecruzado. En ensayos clínicos y en estudios de cohortes, paso de sujetos del grupo en el que estaban al inicio de la observación a otro grupo. En ambos tipos de diseño, el entrecruzado es causa de una infraestimación de las eventuales diferencias entre los grupos comparados. Véase también *Sesgo de migración*.

EPhMRA. *European Pharmaceutical Market Research Association.*

Epidemiología. Estudio de la distribución y los determinantes de los estados o acontecimientos relacionados con la salud de poblaciones. Ciencia que investiga las causas y la historia de las enfermedades y el desarrollo de éstas en relación con determinadas intervenciones o exposiciones. Los estudios epidemiológicos pueden ser descriptivos (por ej., recogida de datos sobre estadísticas de salud o consumo de medicamentos) o analíticos (cuando investigan la posible relación de causa a efecto entre dos factores). Véanse también *Estudio analítico* y *Estudio descriptivo*.

Epidemiología del medicamento. Estudio del consumo y los efectos de los fármacos en la comunidad. Incluye estudios de utilización de medicamentos, ensayos clínicos y farmacovigilancia. Véanse también *Estudios de utilización de medicamentos*, *Farmacovigilancia*, *Fase IV* y el Capítulo V.

Equidad. En economía de la salud, distribución justa de los recursos y los beneficios.

Equipoise. Término inglés de difícil traducción, que significa "equilibrio entre varias influencias o aspectos de una situación, de modo que ninguno es más importante que otro", que se traduce generalmente por "contrapeso" o "equilibrio". En el contexto del ensayo clínico, describe aquella situación en la que se tiene una opinión indiferente sobre las ventajas relativas entre dos (o más) tratamientos alternativos. Éticamente, en un ensayo clínico un sujeto sólo debería poder ser aleatorizado si el médico que lo trata no tiene pruebas claras de la superioridad de un tratamiento sobre el otro. Si estas pruebas existen, la asignación aleatoria no se considera ética. Véanse también *Beneficencia*, *Bioética* y *No maleficencia*, y el apartado *Aspectos éticos* en el Capítulo III.

Error alfa. Véase *Probabilidad alfa*.

Error beta. Véase *Probabilidad beta*.

Error de primera especie. Véase *Error de tipo I*.

Error de segunda especie. Véase *Error de tipo II*.

Error de tipo I. Error consistente en rechazar una hipótesis nula, siendo ésta verdadera. Véase también la fig. 6.

Error de tipo II. Error consistente en aceptar una hipótesis nula, siendo ésta falsa. Véase también la fig. 6.

Error de tipo III. Error consistente en considerar superior un tratamiento que en realidad es inferior.

Error estándar. Medida de la precisión con la que se ha estimado un parámetro. En caso de distribución normal, es igual a la desviación estándar dividida por la raíz cuadrada del número de observaciones, n . Es directamente proporcional a la variabilidad e inversamente proporcional a n .

Error sistemático. Véase *Sesgo*.

Escala analógica visual. Escala simple para cuantificar sensaciones subjetivas, como dolor o estado de humor. Consiste en una línea recta (generalmente de 100 mm) que es presentada en forma horizontal, en cuyos extremos se escriben los estados máximo y mínimo (denominados *términos de anclaje*), por ej., "el peor dolor que pudiera imaginar" en el extremo derecho, y "sin dolor" en el izquierdo. La elección de los términos de anclaje requiere experiencia. El sujeto del estudio debe marcar en la línea el punto que cree que refleja su estado (se recomienda no marcar los centímetros ni añadir otras leyendas, aparte de los términos de anclaje en cada extremo).

Escala de Glasgow. Sistema de puntuación de la gravedad de pacientes en coma, con buena sensibilidad y reproducibilidad, no del todo evaluado en cuanto a su valor predictivo. Consta de tres subescalas: abertura de ojos (espontánea 4 puntos, al ruido 3, al dolor 2, nunca 1); mejor respuesta motora (de las extremidades del mejor lado: obedece órdenes 6 puntos, localiza el dolor 5, flexión de retirada 4, flexión anormal 3, extensión 2, sin respuesta 1), y mejor respuesta verbal (orientado 5 puntos, confusión en la conversación 4, palabras inapropiadas 3, ruidos incomprensibles 2, nada 1). Véanse también *Reproducibilidad, Sensibilidad y Valor predictivo*.

Escala de Griffiths. Sistema de puntuación para evaluar el desarrollo psicofísico en pediatría. Consta de cinco subescalas, relativas a (a) funciones locomotoras, (b) personales y sociales, (c) de audición y lenguaje, (d) de coordinación de ojos y manos y (e) de rendimiento y precisión en la manipulación de objetos.

Escala de Hamilton de ansiedad. Sistema de puntuación para la evaluación de síntomas en pacientes con ansiedad neurótica. Consta de 14 apartados: humor ansioso, tensión, miedos, insomnio, función cognitiva, humor deprimido, síntomas somáticos generales (musculares), síntomas somáticos generales (sensoriales), síntomas cardiovasculares, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales, síntomas genitourinarios, síntomas vegetativos y comportamiento durante la entrevista. Cada síntoma puede ser puntuado entre 0 (ausente) y 4 (intensidad máxima). Las sucesivas modificaciones y enriquecimientos de la nosología de los trastornos de ansiedad (actualmente se diferencian trastornos de ansiedad de diversos tipos, trastornos de estrés, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico con o sin agorafobia, fobias específicas y fobia social) han motivado que esta escala haya caído en desuso. No obstante, algunos investigadores la siguen utilizando, sobre todo con el fin de comparar resultados actuales con los obtenidos hace años, cuando esta escala era de uso generalizado en ensayos clínicos.

Escala de Hamilton de depresión. Sistema de puntuación para la evaluación de la depresión, diseñado para ser completado al final de una entrevista semiestructurada. No está diseñada como instrumento diagnóstico, sino para medir la intensidad de la depresión y evaluar su evolución. Concede mayor importancia a los síntomas somáticos y comportamentales, que a las manifestaciones psicológicas y cognitivas. La versión original consta de 21 apartados:

humor deprimido, sensación de culpa, ideas suicidas, insomnio precoz, insomnio intermedio, insomnio tardío, dificultades laborales y sociales, inhibición, agitación, ansiedad psíquica, ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, generales y genitales, hipocondría, pérdida de peso, conciencia de sí mismo, variación diurna, despersonalización, síntomas paranoides, síntomas obsesivos y compulsivos y otros. Una versión modificada de 1978, aceptada por los Institutos Nacionales de Salud Mental de Estados Unidos para su aplicación en ensayos clínicos en psicofarmacología, contiene tres apartados adicionales: sentimiento de impotencia, pérdida de esperanza y desvalorización, todos ellos puntuados de 0 a 4. Los demás síntomas pueden ser puntuados entre 0 (ausente) y 3 o 5 puntos. Generalmente se aplica un punto de corte de 18 puntos en la versión de 21 apartados, para diferenciar (arbitrariamente) a los sujetos sanos de los deprimidos, y se suele aceptar que la "depresión moderada/intensa" equivale a una puntuación de 18 a 22 puntos. Véase también *Subescala de melancolía de Beck*.

Especialidad farmacéutica. Medicamento en su forma final de presentación, que puede ser sometido a control y legislación. Según la Ley del Medicamento, "el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y composición determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado otorga autorización sanitaria e inscribe en el Registro de especialidades farmacéuticas". Véanse también *Especialidad farmacéutica copia*, *Especialidad farmacéutica genérica*, *Especialidad farmacéutica licenciada*, *Especialidad farmacéutica original* y *Especialidad farmacéutica publicitaria*.

Especialidad farmacéutica copia. Especialidad farmacéutica comercializada por un laboratorio farmacéutico que no ha recibido la cesión de derechos de comercialización. Esto sólo es posible cuando no existe una legislación vigente sobre derechos de propiedad intelectual (patentes), tal como ocurría en España hasta octubre de 1992. Básicamente, las protecciones legales de las patentes en materia de medicamentos pueden ser de producto o de procedimiento; hasta la fecha citada, en España las patentes fueron de procedimiento, de modo que un laboratorio podía fabricar cualquier medicamento protegido por una patente de procedimiento, siempre que el método de obtención fuera sustancialmente distinto del descrito por el inventor y fabricante original. En España la legislación no ha obligado al fabricante de estos productos a presentar pruebas directas de biodisponibilidad, eficacia o seguridad, porque se asumía que estas pruebas procedían de los estudios realizados por el fabricante original. Las especialidades farmacéuticas copia se denominan con un nombre comercial de fantasía. Véanse también *Especialidad farmacéutica*, *Especialidad farmacéutica genérica* y *Especialidad farmacéutica original*.

Especialidad farmacéutica genérica (EFG). Según la Ley española del Medicamento, modificada por la Ley 13/96 de Acompañamiento de los Presupuestos

Generales del Estado de 1997, "especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia". Dado que la legislación española no exige la demostración de "equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia" para las demás copias o repeticiones de productos originales, en principio las especialidades farmacéuticas genéricas deben ser consideradas como más fiables (en términos de propiedades biofarmacéuticas) que las copias que no son EFG. La legislación española establece que el nombre de las EFG debe corresponder a la denominación oficial española, o en su defecto a la denominación común internacional. Véanse también *Biodisponibilidad*, *Bioequivalencia*, *Biofarmacia*, *Especialidad farmacéutica*, *Especialidad farmacéutica copia*, *Especialidad farmacéutica original* y *Nombre genérico*.

Especialidad farmacéutica licenciada. Especialidad farmacéutica igual a la original, comercializada por otra compañía farmacéutica, con autorización expresa de la que ha desarrollado la primera. Esta compañía ha proporcionado a la compañía licenciataria la información relativa al proceso de fabricación y la documentación de desarrollo preclínico y clínico. A menudo es fabricada parcial o totalmente por la compañía propietaria de la especialidad original; en cualquier caso, el titular de la licencia asume la responsabilidad de la calidad, seguridad y eficacia de la especialidad. Véanse también *Especialidad farmacéutica* y *Especialidad farmacéutica original*.

Especialidad farmacéutica original. La que contiene una entidad química de investigación original desarrollada por el laboratorio fabricante o titular. El desarrollo incluye los ensayos preclínicos y clínicos pertinentes que documentan su eficacia y seguridad para las indicaciones y en las condiciones autorizadas, y los estudios que avalan su calidad. Véase también *Especialidad farmacéutica*.

Especialidad farmacéutica publicitaria. Según la Ley del Medicamento española, las especialidades farmacéuticas que pueden ser objeto de publicidad deben cumplir por lo menos los siguientes requisitos: que no se destinen a la prevención o curación de patologías que requieran diagnóstico o prescripción facultativa, que estén destinadas a la prevención, alivio o tratamiento de síndromes o síntomas menores, que se formulen con principios activos expresamente establecidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo en una lista positiva actualizada periódicamente, que hayan demostrado, con amplia experiencia, ser seguras y eficaces para la indicación terapéutica correspondiente, y que no sean administrables por vía parenteral. Las especialidades publicitarias pueden ser objeto de publicidad directa al público, y no pueden ser objeto de financiación pública.

Especificidad. Referida a una prueba diagnóstica, es la proporción de personas verdaderamente no enfermas que son catalogadas como tales por medio

de la prueba; véanse también *Sensibilidad* y *Valor predictivo*. Referida a las relaciones de causalidad, es el grado en que una sola causa supuesta se asocia a un solo efecto; en la actualidad la especificidad del efecto no se considera un criterio aceptable para la evaluación de relaciones de causalidad, porque se conocen muchos casos de posibilidad de varios efectos debidos a la misma causa. Véanse también *Causalidad* y *Criterios de Bradford Hill*.

Esperanza de vida. Número medio de años que se espera que viva un individuo de una determinada categoría (de edad, clase social, sexo, estado actual de salud, etc.) si se mantienen las tasas de mortalidad actuales para los individuos de su misma categoría.

Estadística. Recopilación y organización de hechos o datos numéricos, sobre todo cuando hay muchos. Conjunto de métodos que ayudan a la toma de decisiones frente a la incertidumbre. La estadística no ofrece pruebas ni certidumbre, sino probabilidades.

Estadístico. Variable aleatoria cuyos valores pueden ser determinados a partir de las observaciones de una muestra aleatoria.

Estadístico kappa. Medida del acuerdo, corregida por el azar, aplicada a datos binarios u ordinales. Se calcula como la proporción de acuerdo, aparte del que ya sería de esperar por azar, que ha sido observado entre dos repeticiones del mismo instrumento (por ej., un juicio realizado por dos observadores por separado). Los valores de kappa pueden variar entre -1 y $+1$. Se suele convenir que los valores superiores a 0,8 reflejan un acuerdo excelente, los de 0,6 a 0,8 un "buen" grado de acuerdo, los de 0,4 a 0,6 un acuerdo moderado y los de menos de 0,4 poco acuerdo. Véase también *Consistencia interna*.

Estereoespecificidad. Véase *Estereoselectividad*.

Estereoisomería. Si los cuatro radicales unidos a un átomo de carbono de una molécula son diferentes, la molécula puede existir en dos formas, llamadas isómeros ópticos, que son imágenes especulares y por lo tanto no superponibles (como las dos manos). Los procesos ordinarios de síntesis química suelen dar lugar a cantidades iguales de los isómeros, lo que se denomina forma racémica o mezcla racémica. Véanse también *Forma racémica*, *Estereoisómero*, *Estereoselectividad*, *Isomería cis/trans*, *Isómero óptico* y *Racemato*.

Estereoisómero. Sustancia química en la que los grupos estructurales pueden disponerse en diferentes configuraciones tridimensionales. Generalmente esto no modifica las propiedades químicas de la sustancia, pero sus propiedades biológicas pueden ser muy diferentes. Los estereoisómeros pueden ser isómeros ópticos o bien isómeros conformacionales (por ej., *cis* o *trans*). Hay numerosos ejemplos de fármacos de uso común con más de un estereoisómero: antibióticos (cloranfenicol, clinofloxacina), analgésicos (tramadol), anestésicos locales (bupivacaína), bloqueadores neuromusculares (atracurio), antiinflamatorios no esteroides (ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno,

ketorolac), anticoagulantes orales (acenocumarol, fenprocumona, warfarina), estimulantes β -adrenérgicos (salbutamol), bloqueadores β -adrenérgicos (carvedilol, metoprolol, sotalol), antiarrítmicos (flecainida), barbitúricos (tiopental, mefobarbital, hexobarbital), retinoides (acitretina, isotretinoína), omeprazol, mefloquina, fenfluramina y talidomida. Cada uno de los estereoisómeros se denomina *R* (*rectus*, derecha) o *S* (*sinister*, izquierda). Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoselectividad*, *Isomería cis/trans*, *Isómero*, *Isómero óptico*, *Racemato* y *Racémico*.

Estereoselectividad. Cuando un fármaco o sustancia endógena puede existir en forma de dos o más estereoisómeros, la estructura del receptor en el que se fija puede ser tal, que sólo reconozca a uno de los isómeros. Este isómero tendrá mayor potencia que los demás. Si los demás isómeros no dan lugar a un efecto medible (cosa que ocurre raramente o nunca), se puede usar el término estereoespecificidad. Véanse también *Estereoisómero*, *Isomería cis/trans*, *Isómero óptico*, *Racemato* y *Racémico*.

Estimación. Cálculo basado en datos precisos al que se supone o del que se sospecha una cierta probabilidad o grado de error.

Estratificación. División de una población en subgrupos o estratos, en función de determinadas características (por ej., sexo, intervalo de edad, clase social, centro hospitalario, gravedad de la enfermedad o cualquier otra característica sociodemográfica o clínica). La estratificación permite identificar las características modificadoras del efecto de una intervención o un factor de riesgo. Véanse también *Análisis de subgrupos* y *Análisis estratificado*.

Estudio abierto. Véase *Ensayo clínico abierto*.

Estudio analítico. Estudio diseñado para examinar asociaciones, cuyo objeto final suele ser identificar o medir los efectos de factores de riesgo o de intervenciones específicas sobre la salud. Los estudios analíticos pueden ser ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o estudios transversales. Véanse las entradas correspondientes.

Estudio de casos y controles. Estudio en el que personas con una determinada enfermedad o síntoma (casos) son comparadas con otras que no presentan la enfermedad o síntoma en estudio (controles), en cuanto a exposiciones previas a factores de riesgo. Ha sido mal denominado Estudio retrospectivo. En un estudio de casos y controles se examina una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones. Véanse también *Estudio de cohortes* y el apartado correspondiente en el Capítulo II.

Estudio de cohortes. Estudio en el que personas sometidas a una determinada exposición o tratamiento son comparadas con personas no sometidas ni expuestas. El término cohorte (del latín *cohors*) significa compañía de soldados. Hay estudios de cohortes prospectivos y estudios de cohortes retrospectivos; por eso el término no es sinónimo de "Estudio prospectivo". En un estudio de

cohortes se examinan un solo fármaco o grupo de fármacos, pero varias enfermedades. Véanse también *Cohorte*, *Estudio de casos y controles* y el apartado correspondiente en el Capítulo II.

Estudio de factibilidad. Estudio preliminar cuyos objetivos son determinar si un programa, procedimiento o protocolo de estudio es practicable, así como conocer datos que permitan determinar el tamaño de la muestra de un estudio definitivo. Véase también *Estudio piloto*.

Estudio descriptivo. Estudio diseñado únicamente con el fin de describir la distribución de ciertas variables, pero que no se ocupa de las asociaciones entre ellas. Generalmente es de diseño transversal. Véanse *Estudio analítico*, *Estudios de utilización de medicamentos* y *Estudio transversal*.

Estudio de toxicidad aguda. Estudio en el que se investiga la toxicidad inmediata de un fármaco, generalmente tras la administración de una dosis única, en animales de experimentación.

Estudio de viabilidad. Véase *Estudio de factibilidad*.

Estudio experimental. En epidemiología, ensayo clínico controlado o ensayo comunitario con distribución aleatoria. Véase *Asignación aleatoria*.

Estudio observacional. Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal. Véanse las entradas correspondientes, *Estudio analítico* y *Estudio experimental*.

Estudio piloto. Aplicación inicial, a pequeña escala, de un protocolo de estudio, con el fin de comprobar si el diseño es adecuado, establecer su viabilidad o recabar información que permita determinar el tamaño de la muestra del estudio definitivo. Véase también *Estudio de factibilidad*.

Estudio prospectivo. Estudio en el que los pacientes son incluidos a partir del momento en que se decide su comienzo. Véanse *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes* y *Estudio retrospectivo*.

Estudio retrospectivo. Estudio en el que los datos recogidos se refieren a acontecimientos que han ocurrido antes del momento en que se decide comenzarlos. Véanse *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes* y *Estudio prospectivo*.

Estudio transversal. Estrategia epidemiológica en la que se registran observaciones sobre numerosos factores en el mismo momento y luego se comparan entre ellas. La presencia o ausencia de una enfermedad y de otras variables (o bien, si son cuantitativas, su nivel) son determinadas en cada sujeto. El análisis de los resultados se puede hacer en dos sentidos: por comparación de todas las variables en los individuos que padecen la enfermedad de interés, comparados con los que no la padecen, o bien por comparación de la prevalencia de la enfermedad en diferentes subgrupos de población, defini-

dos según la presencia o ausencia de ciertas variables. En un estudio transversal no se puede determinar la secuencia temporal de los hechos, de modo que no se puede saber si apareció antes la enfermedad de interés o cada una de las variables consideradas.

Estudios de utilización de medicamentos. Según la definición de la OMS, los que tratan de la comercialización, distribución y uso de fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

Ética. Parte de la filosofía que trata de la moral y de las obligaciones del ser humano. Véase *Bioética*.

EUM. Véase *Estudios de utilización de medicamentos*.

European Medicines Evaluation Agency (EMA). Véase *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*.

Evaluación ciega por terceros. Véase *Ensayo clínico a triple ciego*.

Evaluación contingente. Véase *Valoración contingente*.

Excipiente. 1) Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un fármaco con el fin de darle una forma, consistencia, olor, sabor o cualquier otra característica que lo haga adecuado para su administración. En ocasiones los excipientes son causa de efectos indeseados, sobre todo de tipo alérgico. 2) Según la Ley del Medicamento, “aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a las sustancias medicinales o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad”.

Excreción. Proceso de desaparición de un fármaco del organismo en forma inalterada, sin que medie biotransformación o metabolización. Generalmente se efectúa por la orina, pero también puede ocurrir por la bilis, sudor, leche, lágrimas, etc.

Expedición de pesca. Término a menudo peyorativo para designar los estudios exploratorios, sin hipótesis previa. Aunque en ocasiones estos estudios pueden dar datos orientativos sobre una cuestión, no hay que olvidar que “quien no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra”.

Experimentación. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, demostración experimental de que la asociación es verdaderamente causal. La realización de un estudio experimental (es decir un ensayo clínico) puede confirmar o desmentir las asociaciones registradas en estudios observacionales (de cohortes, de casos y controles o transversales). Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill*, *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes*, *Estudio experimental*, *Estudio observacional*, *Estudio transversal* y el último apartado del Capítulo II.

Expresión. En genética, producción de una proteína por un gen determinado. Véanse también *Farmacogenética, Fenotipo, Genotipo, Terapia génica, Traducción y Transcripción.*

Extrapolación. Predicción del valor de una variable que se encuentra fuera del intervalo de observaciones. Véase también *Interpolación.*

Factor de confusión. Variable que está simultánea e independientemente asociada al factor de riesgo estudiado y a la enfermedad estudiada, que puede modificar el resultado del estudio. Tal variable debe ser identificada y se debe evitar su influencia. Así por ejemplo, en un estudio que tuviera por objeto evaluar la relación entre el uso de antidiabéticos orales durante la gestación y un posible incremento del riesgo de malformaciones congénitas, la diabetes constituiría un factor de confusión, porque está simultáneamente asociada con el uso de antidiabéticos orales y con un incremento del riesgo de malformaciones (en este caso ocurriría una "confusión por indicación"). Cuando en el momento de diseñar un estudio se considera que una determinada variable puede ser un factor de confusión, su interferencia se puede evitar antes de la recogida de datos (mediante el emparejamiento o la restricción) o bien en la fase de análisis, mediante el análisis estratificado y la regresión múltiple. Véanse también *Emparejamiento, Restricción, Análisis estratificado y Regresión múltiple.*

Factor de riesgo. Característica —congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida— que se asocia a la aparición de una enfermedad.

Falacia post hoc, ergo propter hoc. Falacia consistente en sacar una conclusión sobre causalidad a partir de la observación de un cambio clínico en un paciente que ha sido sometido a una intervención terapéutica de cualquier tipo. Esta falacia ha conducido al uso en terapéutica de muchos fármacos sin eficacia demostrada, antes de la introducción del ensayo clínico controlado: si los pacientes mejoraban después de que se les administrara una medicación, se concluía que ésta era eficaz. Véanse también *Efecto Hawthorne, Efecto placebo y Regresión a la media.*

Fármaco. Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas.

Farmacocinética. 1) Conjunto de los procesos que ejerce el organismo sobre el fármaco: absorción, distribución, metabolización y excreción. 2) Su estudio.

Farmacodinamia. 1) Acciones que ejerce un fármaco sobre el organismo, a través de su interacción con receptores más o menos específicos. 2) Su estudio. 3) Estudio del mecanismo de acción de los fármacos.

Farmacoepidemiología. Estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones. Véase *Epidemiología del medicamento.*

Farmacogenética. Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias. Véanse también *Genotipo y Polimorfismo genético.*

Farmacogenómica. Diseño de fármacos guiado por el conocimiento de los posibles genotipos modificadores de la respuesta, con el fin de aumentar su eficacia y su seguridad.

Farmacopea. Tratado de referencia sobre fármacos y medicamentos empleados en medicina y veterinaria, en el que se describen pruebas químicas para determinar la identidad y la pureza, recetas para la formulación, dosis medias y nomenclatura. En 1988 el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó la versión española de la Farmacopea Europea, que había sido publicada anteriormente por el Consejo de Europa.

Farmacovigilancia. Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación, la evaluación cuantitativa del riesgo y la valoración cualitativa clínica de los efectos del uso agudo o crónico de los fármacos en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.

Fármaco yo también. Fármaco similar a otro ya disponible anteriormente, generalmente desarrollado por modificación de la molécula de aquél. El desarrollo de fármacos yo también no suele deparar grandes progresos terapéuticos, pero en ocasiones algún fármaco yo también ha resultado ser (marginalmente) superior al cabeza de serie. Véase también *Cabeza de serie*.

Fase I. Primer estadio de la prueba de un nuevo fármaco en la especie humana. Su objetivo principal es verificar que el fármaco es tolerado de manera satisfactoria, aunque a veces también se pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se suele realizar en voluntarios sanos, aunque no siempre (por ej., con quimioterápicos antineoplásicos las primeras pruebas se realizan en pacientes con cáncer). Generalmente no se realiza con grupos de comparación, aunque se suele administrar el nuevo fármaco a diferentes grupos de individuos, quienes lo reciben en dosis crecientes y por períodos cada vez más largos.

Fase II. Convencionalmente, segundo estadio de la evaluación de un nuevo fármaco en la especie humana. Su principal objetivo es establecer el margen de dosis del nuevo fármaco que se van a estudiar en la fase III, a partir del conocimiento de su farmacocinética (absorción, distribución, metabolización y excreción) y de su farmacodinamia (naturaleza de la acción farmacológica y relaciones dosis/respuesta). Se realiza en pacientes potenciales, aunque inicialmente también puede llevarse a cabo en voluntarios sanos, según la naturaleza del efecto farmacológico (por ej., se puede demostrar el efecto de un diurético tiazídico en un voluntario sano, pero sólo se podría demostrar un efecto antiinflamatorio en pacientes con cuadros inflamatorios). A menudo se ha infravalorado la importancia de esta fase y, después de la comercialización del fármaco, ha habido que disminuir las dosis inicialmente recomendadas (éste ha sido el caso con numerosos fármacos, como diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión, contraceptivos hormonales monofásicos, numerosos antiinflamatorios no esteroideos, captopril, cleboprida y triazolam). Véase también *Relación dosis-respuesta*.

Fase III. Tercera y última etapa de la evaluación de un medicamento antes de su comercialización. Generalmente es un conjunto de ensayos clínicos propiamente dichos. El objetivo principal es establecer una relación beneficio/riesgo, en comparación con otras alternativas terapéuticas disponibles, o con placebo si no hay tratamiento disponible. La fase III permite por lo tanto establecer la eficacia del nuevo fármaco e identificar y cuantificar los efectos indeseados más frecuentes.

Fase IV. Tras el estudio preliminar en las fases I, II y III, el laboratorio que ha desarrollado un fármaco somete la documentación reunida a las autoridades sanitarias y éstas aceptan eventualmente el registro y la comercialización del nuevo medicamento. Tras la comercialización pueden evaluarse posibles nuevas indicaciones, eficacia en combinación con otros fármacos, el perfil de efectos adversos o la eficacia en las condiciones habituales de uso, es decir la efectividad. Son estudios en fase IV todos los realizados sobre un fármaco después de su comercialización. Véanse también *Efectividad, Eficacia, Farmacovigilancia, Fase I, Fase II, Fase III* y el Capítulo V.

FDA. Véase *Food and Drug Administration*.

Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos. Federación mundial de las asociaciones nacionales de fabricantes de medicamentos.

Fenotipo. Conjunto de características que son consecuencia de la expresión del genotipo. Véanse también *Expresión, Farmacogenética y Genotipo*.

Fibonacci. Véase *Progresión de Fibonacci*.

Ficha técnica. Documento que contiene toda la información (resumida) aprobada con el registro de un medicamento, sobre efecto farmacológico, indicaciones, dosificación, contraindicaciones, efectos adversos, precauciones, etc.

Fisher. Véase *Prueba exacta de Fisher*.

Fishing expedition. Véase *Expedición de pesca*.

Food and Drug Administration. Agencia reguladora de los medicamentos y alimentos en Estados Unidos. La FDA tiene más de 10.000 trabajadores en plantilla, distribuidos en decenas de sedes en diversos estados. Se puede encontrar más información en <http://www.fda.gov>.

Forma farmacéutica. Presentación de un medicamento completo (por ej., cápsula, jarabe, supositorio, crema), con la que se suministra un principio activo al organismo. Véanse *Fármaco, Especialidad farmacéutica y Principio activo*. Según la Ley del Medicamento, "la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir un medicamento".

Forma racémica. Mezcla equimolecular de dos o más estereoisómeros (*dextro* y *levo*), denominada con el prefijo *dl*. Si los isómeros son ópticamente activos (es decir, que desvían en sentidos contrarios el plano de la luz polarizada), la

mezcla no tiene actividad óptica. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Isomería cis/trans*, *Isómero óptico* y *Racemato*.

Formulación *depot*. Medicamento para administración por vía intramuscular, preparado de tal modo que el fármaco que contiene se absorbe lentamente desde su punto de inyección, lo que permite disminuir la frecuencia de su administración. Véase también *Formulación retard*.

Formulación farmacéutica. Véase *Forma farmacéutica*.

Formulación *retard*. Medicamento para administración por vía oral, preparado de tal modo que el fármaco que contiene se absorbe lentamente, lo que permite disminuir la frecuencia de su administración. Algunas formulaciones retard consisten en un fármaco asociado a un polímero que se disuelve y libera progresivamente el fármaco a medida que avanza por el tubo digestivo.

Fórmula galénica. Véase *Forma farmacéutica*.

Fórmula magistral. Según la Ley del Medicamento, "el medicamento destinado a un paciente individualizado preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 35.4". (El artículo 35.4 dice "Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización").

Fórmula oficial. Véase *Preparado oficial*.

Formulario nacional. Texto periódicamente puesto al día, que, según la Ley del Medicamento, contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquellos.

Fracción etiológica. Véase *Riesgo atribuible*.

Frecuencia. Véanse las entradas *Tasa...*

Fuerza de una asociación. Expresión de la disparidad entre la frecuencia con la que un factor se encuentra en un grupo de personas con una característica común (por ej., una enfermedad) y aquella con la que se registra en otro grupo de personas sin la característica. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Función de coste. Ecuación que calcula el coste total de tratar a un paciente. Típicamente incluye valores positivos (como coste de la medicación, de farmacia, de hospitalización, productividad laboral perdida, etc.), así como valores

negativos (reducción del número de días de estancia hospitalaria, aumento de productividad derivado de una alta laboral más rápida, etc.). Véanse también *Análisis de minimización de costes* y *Minimización de costes*.

Función de Kaplan-Meier. Véase *Función de supervivencia*.

Función de supervivencia (sinónimo: función de Kaplan-Meier). Función de tiempo, que se aplica en una población a cualquier acontecimiento de tipo discontinuo. Comienza con una población en la que inicialmente el 100% de los individuos no presentan el acontecimiento en cuestión y en cada período de tiempo indica el porcentaje de sujetos que todavía no presentan el acontecimiento. Las variables discontinuas pueden ser muerte, aparición de un determinado signo, síntoma o estadiaje o incluso, en sentido contrario, recuperación de una enfermedad suponiendo que inicialmente el 100% de los individuos la presentarían.

Funnel plot. Véase *Gráfico en embudo*.

Garantía de calidad. Véase *Control de calidad*.

GCP. *Good clinical practice.* Véase *Buenas prácticas clínicas*.

Gen. Secuencia de bases de ADN que codifica una proteína completa o la subunidad de una proteína.

Genérico. Véase *Especialidad farmacéutica genérica*.

Genoma. Conjunto de genes que posee cada individuo, que determina sus características hereditarias (por ej., color de los ojos). Véanse también *Farmacogenética*, *Fenotipo* y *Genotipo*.

Genoma humano. Conjunto completo de genes que determinan las características de una especie. Secuencia y localización de cada uno de los genes que determina cada proteína. El genoma humano contiene 3.000 millones de pares de nucleótidos, de los que los seres humanos compartimos un 99,9% (el 0,1% restante determina las diferencias interindividuales). Véase también *Genoma*.

Genotipo. Conjunto de genes que cada individuo ha heredado. Si una característica está sujeta a polimorfismo genético, el fenotipo dependerá del genotipo y del modo de transmisión de los genes (por ej., autosómico recesivo). Véanse también *Farmacogenética*, *Fenotipo*, *Gen* y *Polimorfismo genético*.

Genotoxicidad. Capacidad de una sustancia para reaccionar químicamente con el ADN o para alterar el genoma por algún otro mecanismo. Véanse también *Carcinogénesis*, *Carcinógeno*, *Genoma*, *Mutagénesis* y *Teratogenia*.

Gradiente biológico. Véanse *Criterios de Bradford Hill* y *Relación dosis-respuesta*.

Grado de libertad. Los grados de libertad cuando se aplica una ecuación determinada como modelo para un experimento, son el número de observaciones independientes del estudio menos el número de parámetros independien-

tes estimados. En las pruebas de χ^2 de tablas de 2×2 hay un solo grado de libertad; la media de una muestra de n datos tiene $n-1$ grados de libertad.

Gráfico de L'Abbé. Representación de los resultados resumidos de varios estudios o ensayos, que se emplea para evaluar la consistencia entre ellos, en la que cada punto corresponde a un ensayo; se representan en abscisas el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento de referencia y en ordenadas el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento experimental. Si el tratamiento experimental fue más eficaz que el de referencia, los puntos se sitúan por encima de una recta bisectriz del eje de coordenadas, y si fue más efectivo el tratamiento de referencia, los puntos se sitúan por debajo de la bisectriz. Una dispersión de los puntos respecto a la bisectriz indica inconsistencia entre los resultados de los diversos ensayos. Véanse también *Metaanálisis* y *Gráfico en embudo*.

Gráfico en embudo. Tipo de gráfica en el que se representan los resultados resumidos de varios estudios diferentes. Es utilizado en los metaanálisis para detectar posible heterogeneidad y sesgo de publicación. Para cada ensayo o estudio incluido en el metaanálisis, se representan en el eje de abscisas el resultado resumido de cada estudio (en forma del valor de OR), y en ordenadas el número de pacientes incluidos. Cada ensayo clínico resulta pues representado por un punto. En principio, sería de esperar que los ensayos con mayor número de pacientes (los que resultan situados en la parte superior del gráfico) muestren menor dispersión respecto al valor promedio de OR, mientras que los ensayos clínicos con menor número de pacientes deberían mostrar mayor dispersión de sus resultados, con lo que en principio es de esperar una nube de puntos en forma de embudo puesto al revés. Cuando esto no ocurre, es probable el sesgo de publicación, pues es de temer que, de entre los ensayos con pocos pacientes, se hayan tendido a publicar los que dieron resultados más favorables al tratamiento experimental. Véanse también *Metaanálisis*, *Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

Grupo de control. Véase *Grupo de referencia*.

Grupo de referencia. Véase *Grupo experimental*. El artículo 6 de la Ley 25/1990 del Medicamento establece que "el método de los ensayos deberá ser tal que la evaluación de los resultados que se obtengan con la aplicación de la sustancia o medicamento objeto del ensayo quede controlada por comparación con el mejor patrón de referencia, en orden a asegurar su objetividad, salvo las excepciones impuestas por la naturaleza de su propia investigación". Véase también *Control activo*.

Grupo experimental. En un ensayo clínico, el grupo que recibe el tratamiento que se desea evaluar, en contraposición al grupo de referencia, que recibe placebo o bien un tratamiento activo ya conocido, aceptado y establecido.

Hapteno. Pequeña molécula que por sí sola no puede estimular la formación de anticuerpos pero que, cuando se fija a una molécula mayor (que actúa

como transportadora), es capaz de estimular la formación de anticuerpos. Los anticuerpos producidos se fijarán bien al hapteno o bien al transportador. La mayoría de los fármacos tienen moléculas pequeñas y no desencadenan reacciones de hipersensibilidad alérgica por sí solos, sino como haptenos; un ejemplo de hapteno es el radical bencilpeniciloil derivado de las penicilinas, que se fija a radicales amínicos ($-\text{NH}_2$) proteicos. Véanse también *Anticuerpo* y *Antígeno*.

H₀. Véase *Hipótesis nula*.

H₁. Véase *Hipótesis alternativa*.

Heterogeneidad. Diferencia entre la variabilidad de medidas en un grupo y la variabilidad de las mismas medidas en otro grupo.

Hipótesis. Suposición, fundada en observaciones o reflexiones, que puede conducir a predicciones refutables. También, conjetura elaborada de forma que pueda ser comprobada y refutada.

Hipótesis alternativa (H₁). Generalmente se define como que la hipótesis nula (no hay diferencias) no es cierta. Si el objetivo del ensayo es comparar un fármaco con placebo, la hipótesis nula consistiría en que no hay diferencias entre los dos grupos, y la hipótesis alternativa en que hay una diferencia. Véase también *Hipótesis nula*.

Hipótesis nula (H₀). Hipótesis de que no existe diferencia entre dos grupos (por ej., dos tratamientos). Cuando ambos grupos difieren en cuantía suficiente, la hipótesis nula es muy improbable. Véanse también *Hipótesis alternativa*, *P*, *Prueba de significación* y *Significación estadística*.

Huérfano. Véase *Medicamento huérfano*.

IAR. Véase *Incremento absoluto del riesgo*.

ICH (International Conference on Harmonization). Véase *Conferencia Internacional de Armonización*.

ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). Véase *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*.

Idiosincrasia. Tipo de efecto indeseado debido a una peculiar sensibilidad individual a los efectos de un fármaco. Puede tratarse de una sensibilidad de base genética (por ej., hemólisis por déficit en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). También puede ser determinado por una enfermedad concomitante (por ej., erupción cutánea por amoxicilina en un paciente con mononucleosis infecciosa). Véase también *Efecto indeseado*.

IFPMA. Véase *Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos*.

IMC. Véase *Índice de masa corporal*.

Impreso CIOMS. Modelo de impreso estandarizado para la notificación, por compañías farmacéuticas a autoridades reguladoras, de acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el uso de fármacos.

IMS. *Intercontinental Medical Statistics*, empresa global que elabora estadísticas de ventas, prescripción y otros aspectos comerciales del consumo de medicamentos; sus clientes son sobre todo los laboratorios farmacéuticos.

Incidencia. Número de nuevos casos de una enfermedad durante un período dado y en una población determinada. Véanse también *Prevalencia*, *Tasa de incidencia* y *Tasa de prevalencia*.

Incremento absoluto del riesgo (IAR). Cuando el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un acontecimiento adverso, diferencia absoluta entre las tasas de acontecimientos adversos. Se calcula como $IAR = I_e - I_c$. Véase también *Número necesario para dañar*.

Incremento relativo del riesgo (IRR). Cuando el tratamiento experimental aumenta la probabilidad de un acontecimiento adverso, aumento proporcional de la tasa de acontecimientos adversos en el grupo experimental (I_e) relativa a la tasa en el grupo de referencia (I_c). Se calcula como $IRR = I_e / I_c$.

IND. Véase *Investigational new drug*.

Indicador. Variable, susceptible de ser medida directamente, que refleja el estado de salud de una comunidad.

Índice de masa corporal (sinónimo: Índice de Quetelet). Peso (en kg) dividido por la talla al cuadrado (en m²).

Índice de Quetelet. Véase *Índice de masa corporal*.

Inducción. Véase *Razonamiento inductivo*.

Inerte. Que no tiene acción biológica. Placebo puro. Véase *Placebo*.

Inferencia. Proceso de pasar de las observaciones y axiomas a las generalizaciones. En estadística, desarrollo de la generalización a partir de los datos de la muestra, generalmente con un margen de incertidumbre. Véase también *Intervalo de confianza*.

Informe Belmont. Informe elaborado por una comisión del Congreso de EEUU sobre la protección de los seres humanos objeto de la experimentación biomédica y conductual. En él se enuncian los principios éticos básicos a partir de los cuales se puedan “formular, criticar e interpretar reglas o normas específicas, de aplicación práctica en la investigación clínica con seres humanos”. Los tres principios éticos básicos enunciados en el Informe Belmont fueron el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia. Véanse *Beneficencia*, *Bioética*, *Justicia*, *No maleficencia* y *Respeto por las personas*.

Infranotificación. En la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, fenómeno por el que sólo una fracción del número real de efectos

indeseados son notificados al centro correspondiente de farmacovigilancia. Se calcula que se notifica menos de un 5% (y probablemente incluso menos de un 1%) de los efectos indeseados graves. Véanse también *Efecto indeseado*, *Farmacovigilancia*, *Notificación espontánea de reacciones adversas*, *Notificación selectiva*, *Sistema Español de Farmacovigilancia y Tarjeta amarilla*.

Ingeniería genética. Uso de tecnología de recombinación de ADN para alterar la estructura de los genes y crear nuevos genes. Estas técnicas han contribuido a un mejor conocimiento de las funciones de enzimas y receptores, y abren nuevos caminos para el tratamiento de enfermedades genéticas como la fibrosis quística o la distrofia muscular. Véanse también *ADN recombinante*, *Biotecnología*, *Biotecnología genética* y *Gen*.

Ingrediente activo. Véase *Principio activo*.

Inspección. Acto mediante el cual la autoridad reguladora correspondiente realiza una revisión de los documentos, instalaciones, registros y cualquier otro material relacionados con un ensayo, y que pueden encontrarse en el centro en el que se realiza el ensayo o en otros lugares (sede del promotor, la organización de investigación clínica u otra).

Intención de tratar. Véase *Análisis por intención de tratar*.

Interacción. Actuación interdependiente de dos o más causas para producir o impedir un efecto. En estadística, factor que modifica el efecto de un supuesto factor causal.

Interleucinas. Véase *Citocinas*.

***International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*.** Véase *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas*.

***International Conference on Harmonisation (ICH)*.** Véase *Conferencia Internacional de Armonización*.

***International data sheet (IDS)*.** Ficha técnica internacional de un producto, utilizada generalmente por el promotor, o bien por las autoridades reguladoras, cuando todavía no existe una ficha técnica. Véase también *Ficha técnica*.

***International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)*.** Véase *Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos*.

Interpolación. Predicción del valor de una variable que se encuentra dentro del intervalo de observaciones. Véase también *Extrapolación*.

Intervalo. Recorrido entre los valores extremos (menor y mayor) registrados o detectados en una muestra de datos.

Intervalo de confianza. Margen o recorrido comprendidos entre dos valores extremos (el límite inferior y el superior), entre los que cabe esperar el valor medio real de la población. El intervalo de confianza al 95% de un determina-

do valor indica que, si fuera posible repetir el experimento varias veces en condiciones idénticas, en 95 de cada 100 experimentos la estimación central se encontraría en el intervalo de confianza.

Intervención. Cualquier acción (preventiva, diagnóstica, sintomática o curativa) aplicada con el fin de modificar el curso de una enfermedad potencial o manifiesta.

Investigador. Según el artículo 16 del Real Decreto 561/1993 "el investigador principal es quien dirige la realización práctica del ensayo y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él". Entre otras, son obligaciones de investigador conocer a fondo las propiedades de los medicamentos, obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo, y garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo. Véanse también *Monitor*, *Promotor*, *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Investigational new drug. Término usado por la FDA norteamericana para designar un producto que ha sido aprobado para la realización de estudios clínicos en la especie humana. Véanse también *Food and Drug Administration* y *Producto en fase de investigación*.

Isomería cis/trans. Cuando dos átomos de carbono están unidos por un doble enlace, no tienen la misma posibilidad de rotar que si estuvieran unidos por un enlace simple. Los radicales sustituidos en cada uno de estos dos átomos tienen por lo tanto su orientación fijada. Si dos radicales de los dos átomos están dispuestos en lados opuestos del doble enlace, la estructura es *trans*, y si están en el mismo lado la estructura es *cis*. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Forma racémica*, *Isómero óptico* y *Racemato*.

Isómero. Dos o más compuestos que tienen la misma fórmula empírica (es decir, la misma cantidad de cada uno de los átomos que conforman sus estructuras), estructuras químicas casi idénticas y propiedades biológicas diferentes, debido a la diferente disposición de los átomos de su molécula. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Isomería cis/trans* e *Isómero óptico*.

Isómero óptico. Cada una de las dos posibles estructuras especulares que puede tener un compuesto como consecuencia de la existencia de un átomo de carbono que está sustituido con cuatro radicales diferentes. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero* y *Isomería cis/trans*.

Ji cuadrado (χ^2). Prueba estadística utilizada para determinar el grado de asociación entre variables categóricas. Véase *Variable categórica*.

Justicia. Principio de bioética según el cual se debe tratar a todos los seres humanos con consideración y respeto, sin establecer otras diferencias entre ellos que las que redunden en beneficio de todos y en especial de los menos favorecidos. Para ello es necesario distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa. Véanse también *Bioética* e *Informe Belmont*.

Kaplan-Meier, función. Véase *Función de supervivencia*.

Kolmogorov-Smirnov. Véase *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*.

Kruskal-Wallis. Véase *Prueba de Kruskal-Wallis*.

Letalidad. Véase *Tasa de letalidad*.

Ley del Medicamento. En España, Ley 25/1990, de 20 de diciembre (BOE 306, de 22 de diciembre de 1990, págs. 38228-38426), que establece el principio de intervención pública en la comercialización de los medicamentos; una lista cerrada de las categorías de medicamentos legales; las condiciones a las que se debe ajustar la investigación de medicamentos (especialmente en personas); los criterios que deben regir el proceso de evaluación, previo a la autorización de la especialidad farmacéutica; las condiciones de fabricación y de tráfico exterior de medicamentos; la vigilancia de reacciones adversas; la financiación pública y la revisión periódica de los medicamentos disponibles. El Título Primero se refiere a disposiciones generales, el Segundo a los medicamentos, el Tercero a ensayos clínicos, el Cuarto a los fabricantes y distribuidores, el Quinto a las garantías sanitarias del comercio exterior de medicamentos, el Sexto al uso racional de los medicamentos, el Séptimo a las comisiones consultivas de la Administración Sanitaria del Estado, el Octavo a la intervención de los precios de los medicamentos, el Noveno al régimen sancionador y el Décimo a las tasas.

Ligando. Grupo estructural de una sustancia bioactiva (endógena o exógena) que contribuye a la fijación al receptor. Átomo o molécula que se fija a otro átomo o molécula; en este significado se suele aplicar a la más pequeña de las especies que interactúan. Fármaco (agonista o antagonista) marcado con un radioisótopo utilizado en farmacología experimental para medir el grado de fijación a receptores.

Liposoma. Pequeña vesícula de una membrana formada por una doble capa de fosfolípido y proteína, con interior acuoso, que puede transportar un fármaco. Los liposomas se preparan a partir de moléculas de fosfolípido que contienen a la vez una región hidrofílica y una hidrofóbica. Estas moléculas son sometidas a una energía sónica de alta frecuencia, en un medio que contiene el fármaco. Pueden usarse para permitir la absorción gastrointestinal de moléculas que aisladamente son digeridas y/o no se absorben (por ej., heparina, insulina), para reducir la toxicidad de fármacos administrados por vía intravenosa (por ej., anfotericina B), como transportadores de ácidos nucleicos en terapia génica y para estudiar flujos de membrana de iones. Véanse también *Oligonucleótidos antisentido* y *Terapia génica*.

Lote. Cantidad de un medicamento producida en un mismo ciclo de manufactura. El lote se caracteriza por su homogeneidad en relación con el contenido de fármaco(s) activo(s), excipientes, formulación y otros procedimientos, así como almacenamiento y en algunos casos transporte.

Mab. *Monoclonal antibody*. Véase *Anticuerpo monoclonal*.

MaLAM (*Medical Lobby for Appropriate Medicine*). Organización internacional de defensa del consumidor que vigila el comportamiento de las compañías farmacéuticas transnacionales, sobre todo en relación con sus prácticas de promoción en países en desarrollo.

Mann-Whitney. Véase *Prueba de Mann-Whitney*.

Manual del investigador. Documento que describe con detalle y de manera actualizada los conocimientos preclínicos y clínicos sobre un producto en fase de investigación. La ICH lo define como recopilación de los datos clínicos y no clínicos sobre los productos en investigación que son relevantes para el estudio del producto en sujetos humanos. Su propósito es suministrar a los investigadores y a otras personas implicadas en el ensayo la información que facilite la comprensión y/o la base de muchos de los puntos claves del protocolo (por ej., dosis, intervalos de administración, técnica de administración, procedimientos de seguimiento, etc.), además de su cumplimiento. Contiene ocho apartados: un prólogo con una declaración opcional de confidencialidad y una página opcional de firmas, seguido de índice, resumen, introducción, propiedades físicas, químicas y farmacéuticas, estudios no clínicos, estudios en seres humanos y resumen de los datos y orientación para el investigador. Véanse también *Conferencia Internacional de Armonización (ICH)* y *Producto en fase de investigación clínica*.

MCA. *Medicines Control Agency*. La agencia reguladora de los medicamentos en el Reino Unido.

McNemar. Véase *Prueba de McNemar*.

MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs*). Diccionario de términos de acontecimientos adversos. Véanse también *COSTART* y *WHO-ART*.

Media aritmética. En una población o en una muestra, es la suma de todas las observaciones dividida por el número de las mismas. Véanse también *Desviación estándar*, *Distribución de frecuencias*, *Mediana* y *Moda*.

Media geométrica. Medida de tendencia central, particularmente útil para datos sesgados, es decir que no se distribuyen del mismo modo por encima y por debajo del valor de la media aritmética. Es la raíz enésima del producto de n números, o también el antilogaritmo de la media de los logaritmos de todos los números.

Mediana. En una población o en una muestra, es el valor que ocupa la posición central cuando todos los valores se disponen en orden de mayor a menor. En una distribución normal la mediana corresponde al percentilo 50. Véanse también *Distribución de frecuencias*, *Distribución normal*, *Media*, *Moda* y *Percentilo*.

Medicación de rescate. Medicación utilizada para el tratamiento de signos y síntomas de una enfermedad, que se usa sobre todo cuando se evalúan inter-

venciones preventivas. Por ejemplo, en un ensayo clínico a doble ciego sobre el tratamiento del dolor postoperatorio, el protocolo suele prever el uso de medicación de rescate (un analgésico efectivo y conocido, de uso habitual y no comparado en el ensayo) en caso de que la respuesta clínica analgésica sea insuficiente; en estos ensayos clínicos la frecuencia de uso de la medicación de rescate se suele tomar como variable de evaluación de los resultados.

Medicamento. Sustancia o mezcla de sustancias utilizadas para prevenir o tratar una enfermedad o con finalidad diagnóstica. Véanse también *Especialidad farmacéutica*, *Fármaco*, *Forma farmacéutica* y *Principio activo*.

Medicamento genérico. Véase *Especialidad farmacéutica genérica*.

Medicamento huérfano. En una economía de mercado las enfermedades raras (por ej., algunas enfermedades genéticas) pueden no ser investigadas, y no se desarrollan tratamientos para ellas, simplemente porque no constituyen un mercado potencial suficiente. Lo mismo ocurre con enfermedades que no son raras, pero que ocurren en países pobres, en los que no existe un "mercado" potencial para nuevos fármacos específicos. Cuando un fármaco no es desarrollado porque el detentador de la patente considera que no recuperará los costes de este desarrollo, se lo denomina medicamento huérfano, y su indicación potencial se denomina enfermedad huérfana.

Medicina basada en la evidencia. Véase *Medicina basada en pruebas*.

Medicina basada en pruebas. Práctica de la medicina basada en la integración de la maestría clínica de cada médico (es decir, el dominio del conocimiento y el juicio adquirido por la experiencia) con las mejores pruebas clínicas externas disponibles obtenidas en investigaciones sistemáticas. También ha sido definida como la utilización consciente y juiciosa de las mejores demostraciones provenientes de la investigación clínica para la toma de decisiones en el cuidado de cada paciente. Concebida en estos términos, la medicina basada en pruebas no es (o no debería ser) una novedad conceptual. En España ha hecho fortuna el término "medicina basada en la evidencia". Sin embargo, el significado de la palabra *evidence* ("*anything that you see, experience, read or are told that causes you to believe that something is true or has really happened*") no equivale al de la palabra castellana *evidencia* ("certidumbre manifiesta y tan perceptible, que nadie puede racionalmente dudar de ella"). En consecuencia, la mala traducción de *evidence* por *evidencia* introduce una idea sesgada del concepto, dado que invita a interpretar que las conclusiones de la medicina basada en pruebas no pueden ser objeto de duda (por ser "evidentes").

Metaanálisis. Integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios sobre un problema determinado. Consiste en identificar y revisar los estudios controlados sobre un determinado problema, con el fin de dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles. Dado que incluye un número mayor de observaciones, un metaanálisis tiene un poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye. Los

dos principales problemas metodológicos de los metaanálisis de ensayos clínicos son (1) la heterogeneidad entre los ensayos incluidos (en términos de características clínicas y sociodemográficas de las poblaciones incluidas en cada ensayo, los métodos de evaluación clínica aplicados, la dosis, forma farmacéutica o pauta de dosificación del fármaco evaluado, etc.), y (2) el posible sesgo de publicación (derivado de que no todos los ensayos clínicos realmente realizados han sido publicados). Véanse también *Heterogeneidad, Metaanálisis acumulado, Overview, Poder estadístico, Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

Metaanálisis acumulado. Metaanálisis en el que se muestran estimaciones continuamente puestas al día a medida que se van completando y publicando los estudios que son su objeto. Véase también *Metaanálisis*.

Metabolismo. Término general referido a las reacciones químicas, generalmente catalizadas por enzimas, que ocurren en el organismo. Véase también *Metabolización*.

Metabolización. Transformación química de un xenobiótico por el organismo. Los sistemas enzimáticos que dan lugar a esta biotransformación no tienen la especificidad de sustrato propia de los procesos enzimáticos del metabolismo orgánico, y son generalmente sistemas de transporte de electrones mediados por citocromos. La mayor parte de las reacciones de metabolización de fármacos ocurren en el hígado. Véanse también *Citocromo P450* y *Xenobiótico*.

Metabolización de primer paso. Los fármacos absorbidos desde el estómago o la porción alta del intestino son drenados al sistema porta y deben pasar por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Algunos fármacos (por ej., ácido acetilsalicílico, petidina, propranolol) son ya metabolizados en proporción importante en ocasión de este primer paso por el hígado, lo que determina una disminución de su biodisponibilidad. Por extensión, en ocasiones también se refiere como metabolización de primer paso la que pueda tener lugar en la luz intestinal (a cargo de bacterias intestinales) o en la pared intestinal (generalmente a cargo del citocromo *P450*). Véanse también *Biodisponibilidad* y *Metabolización*.

Metodología. Estudio científico de los métodos. Vocablo objeto de mal uso y abuso, que a menudo se emplea simplemente para hacer referencia al método de un estudio.

Me-too drugs. Véase *Fármacos yo también*.

Mini Examen Cognoscitivo. Escala de puntuación de la función cognitiva utilizada en numerosos ensayos clínicos y otros estudios. Puede dar una puntuación máxima de 35 puntos, en los siguientes aspectos: orientación temporoespacial (hasta 10 puntos), fijación/retención (hasta 3), concentración y cálculo (hasta 8), memoria (hasta 3) y lenguaje y construcción (hasta 11). Se han propuesto puntos de corte de 27-28 puntos para pacientes no geriátricos y 23-24 para geriátricos. Sus principales ventajas son que es fácil de aplicar, mide as-

pectos relevantes de la función cognitiva y hay versiones en castellano validadas en España. Su principal desventaja es que tiene escasa sensibilidad para detectar modificaciones sutiles de la función cognitiva.

Mini-Mental State Examination. Véase *Mini Examen Cognoscitivo*.

Minimización de costes. Estrategia consistente en evaluar la cantidad óptima que se debe gastar con el fin de minimizar la función de coste global. Véanse también *Análisis de minimización de costes* y *Función de coste*.

MMSE. *Mini-Mental State Examination*, véase *Mini Examen Cognoscitivo*.

Moda. En una población o en una muestra, es el valor más frecuente de una serie de observaciones. Véanse también *Distribución de frecuencias*, *Media aritmética* y *Mediana*.

Modelo. Representación simplificada diseñada para facilitar la predicción y el cálculo.

Modelo bicompartimental. Modelo farmacocinético en el que se considera que el organismo está constituido por dos tipos de regiones, en las que el fármaco difunde de manera diferente, en velocidad y en concentración. La curva de caída de las concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis única por vía intravenosa muestra dos fases, una primera de caída más rápida de las concentraciones plasmáticas (denominada fase α), que refleja a la vez procesos de distribución y eliminación, y una segunda de caída más lenta (denominada fase β), que refleja procesos de eliminación. Véanse también *Modelo* y *Volumen aparente de distribución*.

Modelo de efectos al azar. Modelo estadístico (utilizado sobre todo en el análisis de datos de ensayos multicéntricos y de metaanálisis) en el que se supone que algunos de los elementos incluidos en el análisis han sido seleccionados al azar a partir de una población de referencia. Dos asunciones básicas frecuentes son que los pacientes constituyen una muestra seleccionada al azar de todos los pacientes con la enfermedad o síntoma de interés, y que los centros participantes en el estudio constituyen una muestra seleccionada al azar de todos los centros que tratan la enfermedad. Véanse también *Ensayo clínico multicéntrico*, *Modelo de efectos fijos*, *Modelo de efectos al azar* y *Metaanálisis*.

Modelo de efectos fijos. Modelo estadístico (utilizado sobre todo en el análisis de datos de ensayos multicéntricos y de metaanálisis) en el que se asume que se desea hacer inferencias sobre niveles determinados de un factor del estudio, y no sobre otros factores. Su utilización o no depende de si se considera que los resultados obtenidos son aplicables sólo a los centros que participaron en el estudio, o si se considera que estos centros constituyen una muestra seleccionada al azar de todos los centros que hubieran podido participar en el estudio, de modo que los resultados son aplicables a todos los centros posibles. El modelo de efectos fijos supone la primera de estas posibilidades; el modelo

de efectos al azar supone la segunda. Véanse también *Modelo de efectos al azar* y *Modelo de efectos mixtos*.

Modelo de efectos mixtos. Modelo estadístico que contiene una mezcla de diferentes tipos de parámetros; de manera específica, contiene efectos fijos y efectos al azar.

Modelo lineal. Modelo estadístico en el que el valor de un parámetro y es igual a $a + bx$, en donde a (ordenada en el origen) y b (pendiente, cuyo valor está incluido entre -1 y $+1$) son constantes.

Modelo logístico. Modelo estadístico de probabilidad de la enfermedad y en función de un factor de riesgo x , en el que $P(y/x) = 1/1 + e^{\alpha - \beta x}$, en donde $P(y/x)$ es la probabilidad de que aparezca y entre los expuestos al factor x y e es la función exponencial natural. En el modelo logístico múltiple el término βx es sustituido por un término lineal que comprende varios factores, por ejemplo $\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$, si existen dos factores x_1 y x_2 .

Modelo monocompartimental. Modelo farmacocinético en el que se considera que el fármaco difunde de manera instantánea y homogénea. Véanse también *Modelo y Volumen aparente de distribución*.

Modificadores de la respuesta biológica. Término propuesto por los Institutos Nacionales del Cáncer de Estados Unidos en 1978, que comprende las sustancias naturales o sintéticas que modifican las respuestas biológicas a las células tumorales o las respuestas inmunitarias. Véanse también *Citocinas* y *Efectores inmunitarios*.

Monitor. Según el artículo 15 del Real Decreto 561/1993, "es monitor del ensayo clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando estas condiciones no concurren en la misma persona". Véanse también *Investigador*, *Promotor*, *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Monitorización. Anglicismo que se usa con diferentes significados. Véase *Supervisión*.

Monofármaco. Dícese de los medicamentos que contienen un solo principio activo.

Monopsonia. Situación de mercado en la que hay un comprador único (por ej., una única organización proveedora de servicios de atención a la salud). Véase también *Oligopsonia*.

Mortalidad. Véase *Tasa de mortalidad*.

Muestra. Fracción seleccionada de una población determinada, idealmente representativa de la población de referencia y de tamaño suficiente. Véanse también *Sesgo*, *Sesgo de Berkson* y *Sesgo de selección*.

Muestras para investigación clínica. Son las muestras de medicamentos o de productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos. Según el artículo 18 del Real Decreto 561/1993, serán proporcionadas gratuitamente por el promotor. Su distribución al investigador debe hacerse a través del servicio de farmacia correspondiente, el cual se responsabilizará de su correcta conservación y dispensación. En la etiqueta deben constar como mínimo el código del protocolo, el número de unidades y su forma galénica, la vía de administración, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora, el nombre del director técnico responsable, el número de lote, la fecha de caducidad y las condiciones especiales de conservación si las hubiera, así como la inscripción "Muestra para investigación clínica". Véanse también *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Muestreo. Selección de los sujetos de una población que tomarán parte en un estudio. Una vez se ha definido de manera precisa la población a la que se refiere un ensayo clínico, los participantes deben ser idealmente seleccionados de manera aleatoria, es decir, de manera que cada participante potencial de la población estudiada tenga las mismas probabilidades de ser incluido en la muestra. Rara vez esto ocurre, porque las personas identificadas como elementos de la población de referencia pueden tener alguna característica que los hace precisamente identificables.

Mutagénesis. Producción de alteraciones del material genético celular (genes, cromosomas) que da lugar a una modificación permanente de la constitución hereditaria. Véanse también *Carcinogénesis*, *Carcinógeno*, *Genoma* y *Teratogenia*.

National Health Service. Servicio Nacional de Salud, en Gran Bretaña y en otros países anglosajones con sistemas públicos y universales de atención a la salud.

National Institute for Clinical Excellence. Instituto constituido por el Ministerio de Salud británico, para evaluar nuevos medicamentos y tecnologías y proponer protocolos de utilización diagnóstica y terapéutica. También tiene como función auditar el uso de ciertos medicamentos y el tratamiento de ciertas enfermedades en el marco del NHS británico.

NHS. Véase *National Health Service*.

NICE. Véase *National Institute for Clinical Excellence*.

Nivel beta. Probabilidad de cometer un error de tipo II. Véase *Error de tipo II*.

Nivel de significación. En las pruebas de significación estadística, es el valor de p , el cual, en sentido estricto, en un ensayo clínico debe ser preespecificado en la fase de diseño. El nivel aceptado con mayor frecuencia es de 0,05, pero también se pueden aplicar niveles de 0,01, 0,001, etc. Véanse también *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización*, *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *Prueba de Kruskal-Wallis*, *Prueba de la U de Mann-Whitney* y *Prueba de significación estadística*.

NNH. Number needed to harm. Véase *Número necesario para dañar*.

NNT. *Number needed to treat.* Véase *Número que es necesario tratar.*

No maleficencia. Principio de bioética que obliga a no hacer nada malo, aunque alguien lo pida. Es maleficente la realización de un ensayo clínico que no va a tener validez científica, porque la hipótesis no sea plausible o porque el diseño no sea metodológicamente correcto. Véanse también *Bioética, Equipoise* e *Informe Belmont.*

Nombre genérico. Nombre de cada fármaco, propuesto por la OMS y aceptado internacionalmente. Esta denominación toma algunas sílabas del nombre químico original y un prefijo o sufijo suele identificarlo como correspondiente a un determinado grupo farmacológico (por ej., el prefijo *cef* para las cefalosporinas o el sufijo *tidina* para antihistamínicos, sobre todo los H₂). La OMS publica en la Crónica de la OMS una propuesta de nombre genérico llamada Propuesta de Denominación Común Internacional (DCI). A partir de este momento se abre un período de cuatro meses para la presentación de comentarios, objeciones y propuestas alternativas. A continuación aprueba una DCI recomendada, que es aceptada como único nombre genérico por la mayoría de los Estados Miembros. Esto no siempre ocurre: por ej., en Estados Unidos el nombre genérico del *paracetamol* es *acetaminofeno* y el del *salbutamol* es *albuterol*). Véase también *Especialidad farmacéutica genérica.*

Notificación espontánea de reacciones adversas. Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, en impresos diseñados para tal fin ("tarjeta amarilla"), de sospechas de efectos indeseados producidos por medicamentos. Desde su puesta en marcha en los años sesenta en varios países y en España en 1982, la notificación espontánea se ha mostrado útil para el descubrimiento de "nuevos" efectos indeseados, previamente no descritos, así como para un conocimiento más profundo de su clínica, evolución y pronóstico. Sin embargo, debido a que la mayoría de los efectos indeseados graves no son notificados y a la notificación selectiva, se considera que es un método adecuado para formular hipótesis, pero no para cuantificar los riesgos. Véanse también *Efecto indeseado, Farmacovigilancia, Infranotificación, Notificación selectiva, Sistema Español de Farmacovigilancia* y *Tarjeta amarilla.*

Notificación selectiva. En la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, sesgo consistente en la comunicación preferente de ciertos efectos indeseados, bien a causa de su naturaleza clínica (el médico tiende a sospechar más la implicación de medicamentos ante ciertos cuadros, como los cutáneos o las discrasias hemáticas) o bien porque se sospeche la implicación causal de ciertos fármacos (en general se tienden a notificar preferentemente los acontecimientos adversos asociados que ocurren en pacientes tratados con medicamentos de reciente introducción en terapéutica, o de los que se había oído hablar). Véanse también *Efecto indeseado, Farmacovigilancia, Infranotificación, Notificación espontánea de reacciones adversas, Sesgo, Sistema Español de Farmacovigilancia* y *Tarjeta amarilla.*

Nube de puntos. Gráfica en la que cada elemento es representado por un punto, cuya posición es determinada por los valores de dos variables (una de las cuales es representada en el eje de abscisas y la otra en el de ordenadas).

Number needed to treat. Véase *Número que es necesario tratar*.

Número necesario para dañar (NNH, number needed to harm). Número de pacientes que deben tomar el tratamiento experimental para que se produzca un caso adicional de un determinado acontecimiento adverso, en comparación con los pacientes que reciben el tratamiento de referencia. Es igual a $1/IAR$. Véase también *Incremento absoluto del riesgo (IAR)*.

Número que es necesario tratar (NNT). Cuando el tratamiento experimental incrementa la probabilidad de un acontecimiento favorable (o cuando disminuye la de un acontecimiento adverso), número de pacientes que hay que tratar para dar lugar a un paciente más con mejoría (o para prevenir un acontecimiento adverso adicional). Se calcula como $1/RAR$, redondeado al número entero inmediatamente siguiente, acompañado de un intervalo de confianza al 95%. Véanse también *Reducción absoluta del riesgo (RAR)* y *Reducción relativa del riesgo (RRR)*.

NYHA (New York Heart Association). Asociación Cardiológica de Nueva York. La Clasificación de la NYHA se usa comúnmente en ensayos clínicos en cardiología, para caracterizar a los pacientes con insuficiencia cardíaca según el grado de evolución de la enfermedad. Incluye cuatro clases. En la clase I (asintomática) el paciente no presenta limitaciones en la actividad física a pesar de la presencia de cardiopatía (de hecho, sólo puede ser sospechada si el paciente presenta antecedente de cardiopatía, la cual es confirmada con pruebas especializadas, por ej., ecocardiografía). En la II (ligera) el paciente presenta discreta limitación de la actividad física, de modo que aparece disnea de grandes esfuerzos (por ej., al caminar en un plano muy inclinado o al subir escaleras); los pacientes de este grupo pueden hacer vida casi normal y trabajar. En la III (moderada) hay una mayor limitación de la actividad, que interfiere con el trabajo; aparecen síntomas al caminar en superficie llana. En la IV (grave) los pacientes no pueden realizar ninguna actividad física sin que aparezcan síntomas; presentan disnea en reposo y tienen escasa movilidad.

Observancia. Grado en que un paciente sigue las instrucciones médicas dadas en ocasión de la prescripción de un medicamento. Los métodos propuestos para estudiarla se clasifican en directos (determinación del fármaco, de sus metabolitos o de un marcador añadido al medicamento en sangre, orina u otros humores), e indirectos (evaluación del curso clínico de la enfermedad tratada, recuentos de prescripciones dispensadas en farmacia, entrevista estructurada, recuento de comprimidos y registro electrónico en el frasco). Recientemente, estudios con registro electrónico en la tapa del frasco que contiene la medicación (en los que se asume que el paciente toma una dosis prescrita cada vez que abre el frasco) han puesto de relieve una tasa muy elevada de inobservancia, incluso entre

pacientes sometidos a tratamientos de alto riesgo (por ej., en el uso de ciclosporina para la prevención del rechazo de órgano tras un trasplante de corazón). El término "observancia" (según el Diccionario Casares, "cumplimiento exacto y puntual de lo mandado o convenido") es más específico que el término "cumplimiento" ("hacer uno aquello a que está obligado").

Odds ratio. Véase *Razón de ventajas*.

Oligonucleótido. Secuencia de ADN compuesta por unos cuantos nucleótidos, y por lo tanto sólo un número limitado de codones. Véase también *Codón*.

Oligonucleótidos antisentido. Pequeños fragmentos de ADN de una sola hélice preparados por ingeniería genética para que tengan bases que sean complementarias con las bases del segmento diana de un gen (ADN) o del ARN mensajero producido por este gen. Los oligonucleótidos antisentido se fijan a su fragmento diana (por emparejamiento de bases tal como fue descrito por Watson y Crick) con exquisita especificidad, e impiden la expresión de esta parte del material genético. Abren la posibilidad de inhibir de manera precisa la función de un gen o de un producto genético. La diana más frecuente es el ARNm, con lo que se bloquea la traducción. Es posible que puedan ser utilizados para bloquear oncogenes y genes que determinan resistencia farmacológica en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades. También se emplean para bloquear genes específicos, por ejemplo los determinantes de un receptor de interés, con el fin de investigar la función de la proteína expresada por estos genes. Véanse también *Expresión, Ingeniería genética, Oligonucleótido, Oncogen, Terapia génica y Traducción*.

Oligopsonia. Situación de mercado en la que hay un número relativamente bajo de grandes compradores que tienen una importante cuota del total de adquisiciones. Véase también *Monopsonia*.

OMC. Véase *Organización Mundial del Comercio*.

Oncogen. Gen de mamífero o de virus que, cuando es activado, da lugar a proliferación celular y desarrollo de un tumor. Véanse también *Gen y Oncoproteína*.

Oncoproteína. Proteína producida como resultado de la activación de un oncogen, que es responsable del desarrollo de un tumor.

OR (odds ratio). Véase *Razón de ventajas*.

Organización de investigación clínica. Empresa que realiza trabajos de investigación clínica por encargo. Con el fin de acelerar el proceso de desarrollo de nuevos fármacos, las compañías farmacéuticas tienden a dejar de dirigirse a centros universitarios, en beneficio de las CRO (en Estados Unidos en 1991 un 80% de las inversiones industriales en ensayos clínicos se dirigió a centros universitarios; en 1998 esta proporción había caído a 40%). Algunos datos indican que el sector comercial completa los ensayos clínicos con mayor rapidez que los centros médicos universitarios. Las CRO ofrecen un menú de

servicios a los fabricantes. Existen centenares de CRO que compiten por el negocio de los ensayos clínicos. Las mayores son *Quintiles Transnational* y *Covance*. Véase también *Site-management organization*.

Organización Mundial del Comercio. Organismo de las Naciones Unidas creado en 1995 por el llamado Acuerdo de Marrakesh, cuyos objetivos son ayudar al desarrollo del comercio en un sistema abierto, arbitrar conflictos comerciales entre gobiernos, organizar negociaciones comerciales y supervisar los acuerdos globales de comercio aprobados durante la llamada Ronda Uruguay de negociaciones. Nótese que la OMC es la primera institución global dependiente de Naciones Unidas que tiene facultad ejecutiva, incluida la de sancionar a países por motivos comerciales. Véase también *Acuerdo TRIPs*.

OTC. Siglas que significan **Over-the-counter** en inglés, medicamentos de mostrador, medicamentos que pueden ser dispensados sin receta.

Outcome. Véase *Desenlace*. En inglés este término se usa también para designar variables predeterminadas en un ensayo clínico (por ej., mortalidad cardiovascular + reinfarto, en ensayos clínicos con pacientes que han sufrido un infarto de miocardio).

Outliers. Véase *Valores extremos*.

Over-the-counter. Véase **OTC**.

Overview. (Sinónimo: visión de conjunto). Término inglés que significa revisión conjunta, revisión de conjunto. Se suele aplicar al metaanálisis de estudios que no han sido realizados exactamente sobre la misma patología, sino sobre patologías similares, o que podrían ser consecuencia de la acción de los mismos factores de riesgo y de una evolución etiopatogénica paralela (por ej., antiagregantes plaquetarios en la prevención del accidente vascular cerebral y de la cardiopatía isquémica). Véanse también *Metaanálisis*, *Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

P (probabilidad). Seguida de la abreviatura n.s. (no significativa) o del símbolo < (inferior a) y una cifra decimal (por ejemplo 0,05 o 0,01), indica la probabilidad de que la diferencia observada en una muestra haya ocurrido puramente por azar siendo los grupos comparados realmente semejantes, es decir bajo la hipótesis nula. Véanse también *Hipótesis nula*, *Prueba de significación* y *Significación estadística*.

Paradoja de Simpson. Resultados aparentemente contradictorios que se pueden obtener cuando se compara el resultado de un análisis global con el de un análisis de subgrupos. Supóngase que se realizan dos ensayos. En el primero, con 18 pacientes, 5 de los 11 que recibieron el tratamiento A mejoraron (45%) y 3 de los 7 que recibieron el tratamiento B mejoraron (43%). En el segundo ensayo, con 23 pacientes, 6 de los 9 que recibieron el tratamiento A mejoraron (67%), en comparación con 9 de los 14 que recibieron el tratamiento B (64%). En ambos ensayos el tratamiento A fue ligeramente superior al B; sin embargo, en conjun-

to mejoraron 11 de los 20 tratados con A (55%), en comparación con 12 de los 21 tratados con B (57%), de manera que los resultados combinados están en contradicción con los de cada ensayo. La paradoja de Simpson ilustra que el análisis de subgrupos puede dar lugar a conclusiones equívocas si se realiza una vez que el ensayo ha terminado. Véase también *Análisis de subgrupos*.

Paralelo, ensayo. Véase *Ensayo paralelo*.

Parámetro. En matemáticas, constante en una fórmula o en un modelo. En estadística y epidemiología, característica medible de una población.

Parámetro de localización. Parámetro usado para describir la localización de un grupo de datos determinado. Los más comúnmente empleados son la media, la mediana y la moda. Véanse también *Media, Mediana y Moda*.

Pauta de administración. Especificación conjunta de la dosis, intervalo de administración, forma farmacéutica y duración de un tratamiento.

PCR. *Polymerase chain reaction*. Véase *Reacción de la polimerasa en cadena*.

Pegilación. Las proteínas obtenidas por técnicas de ADN recombinante son difíciles de obtener y en consecuencia son caras. Para tratar a un paciente determinado, si se pudiera disponer de proteínas con una semivida de eliminación larga, la duración del efecto de cada dosis aumentaría, y como consecuencia disminuiría el coste global del tratamiento y aumentaría su comodidad. La semivida de eliminación de estas proteínas se puede aumentar modificando su estructura química. Una de estas modificaciones es la conjugación con polietilenglicol (PEG), conocida como pegilación. Esta técnica se está aplicando con interferones y con factores de crecimiento.

PEI. Véase *Producto en fase de investigación clínica*.

Percentilo. En una serie (suficientemente grande) de observaciones ordenadas (por ej., de menor a mayor), la parte que constituye un porcentaje determinado de todos los elementos de la serie. Por ejemplo, en una serie de valores de altura (en cm), el primer percentilo 10 estará constituido por los pesos del 10% de individuos más bajos, y el décimo percentilo 10 estará constituido por el 10% de sujetos más altos. Análogamente, el primer cuartilo o el primer quintilo consistirían, respectivamente, en el 25% y el 20% de individuos más bajos. En una distribución normal, la mediana equivale exactamente al percentilo 50 (un 50% de los individuos están por encima y un 50% por debajo de la mediana). Véanse también *Curtosis, Distribución normal, Desviación estándar, Media aritmética, Mediana y Moda*.

Período de inclusión. Término de significado relativo (pues depende en parte del protocolo del ensayo) para designar el período inicial de participación de cada paciente en un ensayo clínico. El período de inclusión puede planificarse para incrementar las dosis de manera progresiva (y en ocasiones individualizada), para comprobar la tolerabilidad del fármaco, para comprobar que el paciente cumple criterios de inclusión, etc.

Período de lavado. Período de un ensayo clínico durante el cual no se administra tratamiento activo, con el fin de evitar la influencia de tratamientos previos. Suele hacerse al principio en los ensayos paralelos y entre las diferentes modalidades de tratamiento en los ensayos cruzados. Véanse también *Efecto secuencia* y *Ensayo clínico secuencial*.

Placebo. Etimológicamente placebo significa “yo complaceré” en latín. Medicamento prescrito o administrado para complacer a un paciente. Medicamento sin principio activo y por lo tanto desprovisto de acción farmacológica específica. Un placebo puede ser farmacológicamente inerte (placebo puro) o contener sustancias que sólo son activas en ciertas circunstancias, pero no en el paciente que lo toma (por ej., una vitamina del complejo B o ácido ascórbico) (placebo impuro). En la evaluación clínica de fármacos se puede incluir un grupo tratado con placebo con el fin de diferenciar los efectos farmacodinámicos específicos de los efectos psicológicos asociados al acto terapéutico o de las fluctuaciones propias de la enfermedad. Véanse también *Efecto Hawthorne*, *Efecto placebo* y *Regresión a la media*.

Plausibilidad biológica. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, concordancia de la asociación encontrada con los conocimientos biológicos experimentales disponibles. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

PNT. Véase *Procedimientos normalizados de trabajo*.

Poder estadístico. Probabilidad de encontrar una diferencia significativa en el caso de que ésta realmente exista. Véanse también *Error de tipo II* y *Probabilidad beta*.

Polymerase chain reaction. Véase *Reacción de la polimerasa en cadena*.

Post hoc, ergo propter hoc. Véanse *Falacia post hoc, ergo propter hoc* y *Sesgo de significación post hoc*.

Postulados de Koch. En 1882 Koch propuso que deben cumplirse las siguientes condiciones antes de que se pueda aceptar una relación de causalidad en bacteriología: (1) en todos los casos de la enfermedad se debe poder demostrar la presencia del agente infeccioso; (2) el agente no debe hallarse en casos de otras enfermedades; (3) una vez aislado, el agente ha de reproducir la enfermedad en animales de experimentación, y (4) se tiene que poder recobrar el agente a partir de los animales con la enfermedad experimental. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford-Hill* y el Capítulo II.

Potencia. En farmacología, expresión de la actividad de un fármaco, en términos de la concentración o la cantidad necesaria para producir un efecto definido, o en relación con el efecto máximo alcanzable. Se suele emplear en farmacología experimental, también como relación entre la cantidad de un fármaco y su efecto, y suele medirse como la concentración a la que un fármaco produce la mitad del efecto máximo posible. Un fármaco más potente (es decir, que necesita menor

dosis para producir un mismo efecto) no es necesariamente más eficaz que otro. En estadística, poder estadístico. Véase también *Poder estadístico*.

Precio. El precio refleja el valor de los recursos para los que hay mercados. En una sociedad de mercado los precios reflejan la disposición a pagar.

Precio de referencia. En entidades proveedoras de servicios, financiación de una clase de fármacos equivalentes desde un punto de vista farmacológico o terapéutico según el precio de uno de ellos (de referencia), que generalmente es el menos caro.

Preparado oficial. Según la Ley del Medicamento, "aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico". Véase también *Formulario nacional*.

Prevalencia. Número de casos de una enfermedad en una población y en un momento dados.

Prevalencia vital. Prevalencia de un acontecimiento determinado cuando el período de observación es toda la vida de los sujetos observados.

Principio activo. La porción de un medicamento que da lugar al efecto farmacológico. También puede referirse a metabolitos activos y a combinaciones a dosis fijas. Véanse también *Fármaco* y *Sustancia medicinal*.

Probabilidad. Véase *P*.

Probabilidad alfa. Probabilidad de cometer un error de tipo I. Es costumbre fijarla en $\alpha = 0,05$, es decir en una probabilidad del 5%. Véase *Error de tipo I*.

Probabilidad beta. Probabilidad de cometer un error de tipo II. Es costumbre fijarla en un 10% (de modo que $1-\beta = 0,90$) o bien en un 20% (de modo que $1-\beta = 0,80$). El término $1-\beta$ es el poder estadístico del estudio. Véase *Error de tipo II*.

Procedimiento centralizado. Una de las modalidades de registro de nuevos medicamentos en la Unión Europea, por la que el fabricante presenta la solicitud directamente a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. Es obligatorio para productos desarrollados con tecnología de ADN recombinante, hibridomas o anticuerpos monoclonales, o por procesos de biotecnología en los que se controla la expresión de la codificación genética de la síntesis de proteínas y eucariocitos, incluidas células transformadas de mamíferos. Para los demás productos es optativo. La solicitud es evaluada por el CPMP. Éste debe dar una opinión en los 210 días siguientes a la presentación de la solicitud. Si el registro es aceptado, la Comisión otorga una autorización de comercialización en los 90 días siguientes; esta autorización se acompaña de un informe público de evaluación, en el que se describen las razones de la aprobación. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *CPMP*, *Procedimiento descentralizado* y *Registro*.

Procedimiento descentralizado. Una de las modalidades de registro de nuevos medicamentos en la Unión Europea, también denominado reconocimiento mutuo. El laboratorio fabricante solicita una autorización de comercialización en cualquiera de los estados miembros. Si es aprobada en este estado, la solicitud de registro y un informe de evaluación son enviados a otros estados miembros elegidos por el fabricante. Si no se reciben objeciones en 90 días, se otorga una autorización de comercialización en los países elegidos. Si surgen objeciones, se solicita al CPMP que arbitre la decisión; el resultado final depende entonces de conversaciones entre todos los estados miembros, el CPMP y el solicitante. Con el procedimiento descentralizado no es necesario publicar un informe de evaluación si no ha habido objeciones. Véanse también *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, Procedimiento centralizado y Registro*.

Procedimientos normalizados de trabajo (PNT). Instrucciones detalladas y escritas para la selección de pacientes, recogida y codificación de datos y análisis de datos, que tienen por objeto asegurar una puesta en práctica eficiente de todas las actividades y circunstancias que se pueden dar en un estudio clínico.

Producto de higiene personal. Según la Ley del Medicamento, "producto que, aplicado directamente sobre la piel o mucosa sana, tiene como finalidad combatir el crecimiento de microorganismos, así como prevenir o eliminar ectoparásitos del cuerpo humano o eliminar los riesgos sanitarios derivados de la utilización de prótesis terapéuticas que se apliquen sobre el cuerpo humano".

Producto en fase de investigación clínica (PEI). Según el Real Decreto 561/1993, "aquel que ha sido calificado como tal por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas para valorar su seguridad y eficacia". Véase también el artículo 9 del Real Decreto 561/1993.

Producto sanitario. Según la Ley del Medicamento, "cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, incluidos los accesorios y programas lógicos que intervengan en su buen funcionamiento, destinados por el fabricante a ser utilizados en seres humanos, solos o en combinación con otros, con fines de: diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión, investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico o regulación de una concepción, cuya acción principal no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios".

Profármaco. Sustancia sin actividad biológica que es metabolizada por el organismo a una sustancia biológicamente activa.

Profilaxis. Prevención o protección mediante tratamiento o consejo.

Progresión de Fibonacci. Serie de números que crece por adición sucesiva de los dos números anteriores, para obtener el siguiente. Por ejemplo, 1, 1, 2 (=1+1),

3 (=2+1), 5 (=3+2), 8 (=5+3), etc. Esta progresión da lugar a un crecimiento de los valores que es intermedio entre el crecimiento de una progresión aritmética (1, 2, 3, 4, 5, etc.) y el de una progresión exponencial (1, 2, 4, 8, 16, 32), y se aplica para determinar la progresión de las dosis en estudios de toxicidad animal y en estudios de fase I.

Promotor. Según el artículo 14 del Real Decreto 561/1993 "es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y se responsabiliza de él, incluyendo su organización, comienzo y financiación". El citado artículo 14 describe las obligaciones del promotor. Véanse también *CEIC, Investigador, Monitor, Regulación legal, Seguro* y el Real Decreto 561/1993.

Prospectivo, estudio. Véase *Estudio prospectivo*.

Protocolo. Documento que establece la razón de ser de un estudio, sus objetivos, diseño, métodos y análisis previsto de sus resultados, así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el estudio. Para los ensayos clínicos, el artículo 8 del Real Decreto 561/1993 establece que el protocolo debe incluir los siguientes apartados: 1) resumen, 2) índice, 3) información general, 4) justificación y objetivos, 5) tipo de ensayo clínico y diseño del mismo, 6) selección de los sujetos, 7) descripción del tratamiento, 8) desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta, 9) acontecimientos adversos, 10) aspectos éticos, 11) consideraciones prácticas, 12) análisis estadístico, 13) (Anexo I) cuaderno de recogida de datos, 14) (Anexo II) manual del investigador, 15) (Anexo III) procedimientos normalizados de trabajo, y 16) (Anexo IV) Memoria analítica de las muestras a utilizar. Véanse también *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Prueba de significación estadística no paramétrica para contrastar la hipótesis nula cuando los parámetros de localización de ambos grupos son iguales. Véanse también *Nivel de significación, P (probabilidad), Parámetro de localización, Prueba de significación estadística y Prueba de Kruskal-Wallis*.

Prueba de Kruskal-Wallis. Prueba de significación estadística no paramétrica para contrastar la hipótesis nula cuando los parámetros de localización de dos o más grupos son iguales. Véanse también *Nivel de significación, P (probabilidad), Parámetro de localización, Prueba de significación estadística y Prueba de Kolmogorov-Smirnov*.

Prueba de la t de Student. Prueba de significación estadística paramétrica para contrastar la hipótesis nula respecto a la diferencia entre dos medias. Cuando las dos medias han sido calculadas a partir de dos muestras completamente independientes de observaciones (situación poco probable en la práctica, por lo menos desde un punto de vista teórico), la prueba se describe como no emparejada. Cuando las dos medias han sido extraídas de observaciones consecutivas en los mismos sujetos en dos situaciones diferentes, se comparan

los valores de cada individuo, y se aplica una prueba emparejada. Véanse también *Nivel de significación*, *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba de la U de Mann-Whitney. Prueba de significación estadística no paramétrica para probar la hipótesis nula de que el parámetro de localización (generalmente la mediana) es el mismo cuando se comparan dos grupos independientes, cualquiera que sea el tipo de distribución de la variable (distribución normal o de otro tipo). Véanse también *Nivel de significación*, *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización*, *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *Prueba de Kruskal-Wallis* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba de McNemar. Prueba de significación estadística para probar la hipótesis nula de inexistencia de cambios en la proporción de sujetos que experimentan un acontecimiento, cuando cada individuo es evaluado dos veces (en condiciones diferentes) y los datos están emparejados. Véanse también *Emparejamiento*, *Nivel de significación* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba de significación estadística. Prueba que rechaza la hipótesis nula si una diferencia observada (o una diferencia todavía mayor) tuviera una probabilidad pequeña si la hipótesis nula fuera cierta. Un resultado "no significativo" no debe ser interpretado como "el tratamiento no tiene efecto", sino sólo como "los resultados no han demostrado que el tratamiento tenga efecto". Véanse también *Error de tipo II*, *P (probabilidad)*, *Parámetro de localización*, *Prueba de Kolmogorov-Smirnov* y *Prueba de Kruskal-Wallis*.

Prueba exacta de Fisher. Prueba de significación estadística utilizada para comparar proporciones en tablas de contingencia. Es preferible a la prueba de χ^2 cuando el tamaño de la muestra es reducido (de menos de 30 efectivos). Véanse también *Ji cuadrado*, *Nivel de significación* y *Prueba de significación estadística*.

Prueba no paramétrica. Las pruebas estadísticas no paramétricas son las que, a pesar de basarse en determinadas suposiciones, no parten de la base de que los datos analizados adoptan una distribución normal. Véanse también *Prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *Prueba de Kruskal-Wallis* y *Prueba de la U de Mann-Whitney*.

Prueba paramétrica. Las pruebas estadísticas paramétricas, como la de la *t* de Student o el análisis de la varianza (ANOVA), se basan en que se supone una forma determinada de la distribución de valores, generalmente la distribución normal, en la población de la que se obtiene la muestra experimental. Véanse también *Análisis de la varianza*, *Distribución normal*, *Prueba de la t de Student* y *Prueba no paramétrica*.

Publicación duplicada. Artículo en el que se describen los mismos resultados de un mismo estudio que ya habían sido publicados anteriormente. La publicación duplicada es considerada como una forma de fraude por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Su principal motivación es "hin-

char" el currículum profesional de los autores. La publicación duplicada puede ser motivo de sesgo de publicación en metaanálisis. Véanse también la tabla 7, *Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, Metaanálisis, Sesgo de publicación* y el Capítulo VI.

Punto de corte. Véase *End-point*.

QALY. *Quality adjusted life year*, año de vida ajustado según la calidad. Índice que combina la supervivencia con la calidad de vida. La medida de la calidad de vida no está estandarizada y suele variar de un estudio a otro, según la enfermedad, el tratamiento evaluado y (muy probablemente) las preferencias de los autores. Para calcular un QALY, se multiplica la duración del estado de salud (en años) por un factor que representa la calidad ("utilidad") de este estado de salud. El valor de la calidad (o utilidad) para la evaluación económica deriva generalmente de un índice de salud, en cuya escala un valor 1 equivale a salud perfecta y un valor 0 a la muerte (también es posible cuantificar los estados de salud con un valor negativo, "peor que la muerte"). Los estudios en los que se calcula el coste de un QALY ganado mediante la aplicación de una intervención determinada se denominan análisis de coste-utilidad. Los valores del coste por QALY ganado con diferentes intervenciones se pueden considerar para la distribución de recursos. Si se limita el acceso a intervenciones con un coste por QALY elevado, el dinero que se hubiera invertido en ellas puede usarse para otros fines (otras intervenciones) más eficientes, y viceversa. Véase también *Calidad de vida*.

Quality assurance. Véase *Control de calidad*.

Quintilo. Véase *Percentilo*.

Quiralidad. Véase *Estereoisomería*.

QUORUM (*Quality of Reporting of Meta-Analyses*). Conjunto de orientaciones sobre la manera de describir y publicar los resultados de metaanálisis y revisiones sistemáticas. Las orientaciones CONSORT y QUORUM sirven sobre todo para asegurar la transparencia, más que la corrección metodológica. Véanse también *CONSORT* y el último apartado del Capítulo V.

Racemato. Cada uno de los dos o más isómeros ópticos que forman una mezcla racémica. Véanse también *Estereoisomería*, *Estereoisómero*, *Forma racémica*, *Isomería cis/trans* e *Isómero óptico*.

Randomización. Anglicismo. Véase *Distribución aleatoria*.

Rango. Término confusamente traducido de los vocablos ingleses *range* y *rank*, que significan, respectivamente, intervalo, margen o recorrido (por *range*), y rango (por *rank*). En castellano es preferible evitar el término *rango*, que se refiere a un nivel de jerarquía. Véanse *Intervalo* e *Intervalo de confianza*.

RAR. Véase *Reducción absoluta del riesgo*.

Razón. (Sinónimo: cociente). Valor obtenido al dividir una cantidad por otra.

Se diferencia de la proporción en que en ésta el denominador incluye el numerador, mientras que en la razón el denominador no incluye necesariamente el numerador.

Razón de ventajas. (Sinónimos: cociente de productos cruzados, *odds ratio*, OR, probabilidades relativas). En un estudio de casos y controles, cociente (análogo al riesgo relativo en los estudios de cohortes) resultante de multiplicar el número de casos expuestos (*a*) por el número de controles no expuestos (*d*) y dividirlo por el número de casos no expuestos (*c*) y el número de controles expuestos (*b*), de modo que $OR = (a \times d) / (b \times c)$.

Razonamiento deductivo. Inferencia de lo general a lo particular.

Razonamiento inductivo. Método consistente en alcanzar conclusiones generales a partir de observaciones repetidas o acumuladas de casos concretos. Inferencia de lo particular a lo general.

Razonamiento por analogía. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, consiste en examinar si hay casos parecidos al hallado. Así por ejemplo, si se sabe que la infección por el virus de la rubeola durante el embarazo puede dar lugar a malformaciones congénitas, se puede razonar que la infección por otros virus también podría producir malformaciones. Véanse también *Causalidad*, *Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Reacción adversa. Véase *Efecto indeseado*.

Reacción de la polimerasa en cadena (*Polymerase chain reaction, PCR*). Técnica de amplificación del ADN presente en una muestra. En circunstancias adecuadas, la polimerasa del ADN produce copias de cualquier hélice de ADN inicialmente presente en una muestra. De este modo, se puede aumentar enormemente la cantidad de ADN presente en la muestra (amplificación), y las moléculas resultantes pueden ser comparadas con secuencias conocidas de ADN. Esta técnica también puede ser utilizada para amplificar ARN. Se usa en medicina forense para establecer el origen de restos de líquidos orgánicos; también permite identificar un germen con mayor rapidez que por cultivo.

Rebote. Empeoramiento o reaparición de los síntomas de una enfermedad cuando se suspende de manera brusca un tratamiento prolongado. Durante este último, se ha producido una adaptación de sistemas fisiológicos, y para evitarlo es necesario reducir de manera gradual la dosis del fármaco (por ej., eccema tratado con corticoides, insomnio tratado con benzodiazepinas, angina tratada con bloqueadores β -adrenérgicos).

Recombinación genética. Véanse *ADN recombinante* e *Ingeniería genética*.

Reconocimiento mutuo. Véase *Procedimiento descentralizado*.

Recurso. Tradicionalmente, en economía, terreno, fuerza de trabajo y capital. En economía de la salud, cualquier ingrediente para la producción de servicios de salud (tiempo, bienes, equipamiento, edificios, conocimiento especializado, etc.).

Reducción absoluta del riesgo (RAR). Diferencia aritmética absoluta entre la tasa de acontecimientos en el grupo experimental (I_e) y la tasa de acontecimientos en el grupo control (I_c). Se calcula como $RAR=I_e-I_c$. Véase también *Reducción relativa del riesgo*.

Reducción relativa del riesgo (RRR). Disminución proporcional de las tasas de acontecimientos no deseados entre el grupo experimental (tasa de acontecimientos en el grupo experimental, I_e) y el grupo control (tasa de acontecimientos en el grupo control, I_c), que se calcula como $RRR=(I_e-I_c)/I_c$, y se acompaña de un intervalo de confianza al 95%. Véase también *Reducción absoluta del riesgo*.

Referencia. Véase *Control*.

Régimen de administración. Véase *Pauta de administración*.

Registro de especialidades farmacéuticas. Proceso por el cual las autoridades sanitarias evalúan la documentación científica disponible sobre un medicamento y aprueban su comercialización en condiciones y para indicaciones específicas. Los criterios aplicados en el registro de medicamentos difieren de un país a otro, de modo que el número de especialidades farmacéuticas comercializadas también varía ampliamente de un país a otro. Véanse también *Agencia Española del Medicamento*, *Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos*, *Procedimiento centralizado* y *Procedimiento descentralizado*.

Regresión a la media. En general, los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución tenderán, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes: este fenómeno se denomina regresión a la media. La regresión a la media es propia de las enfermedades agudas y autolimitadas, y también de las crónicas que cursan a brotes o de manera ondulante: el paciente tiende a ir al médico cuando se encuentra peor, pero en la visita subsiguiente puede estar curado o haber mejorado, sin que ello pueda atribuirse necesariamente a alguna intervención específica. También en enfermedades crónicas se puede registrar un fenómeno de regresión a la media por otros mecanismos. Así por ejemplo, los pacientes que presentan una presión arterial (sistólica o diastólica) elevada en una primera visita, presentarán niveles más bajos (en unos 10 mm Hg por término medio) en visitas subsiguientes, sin que se haya hecho ninguna recomendación sobre hábitos de vida ni se haya instaurado tratamiento farmacológico. La regresión a la media contribuye al efecto placebo y pone de relieve la necesidad de que cualquier intervención terapéutica sea evaluada con un grupo de comparación o control. Véanse *Control* y *Efecto placebo*.

Regresión logística. Tipo de análisis de regresión en el que la variable dependiente sólo puede tomar dos valores (por ej., vivo o muerto, gestación o no gestación). En el análisis de regresión logística la variable dependiente puede ser o bien categórica o bien continua. Véanse también *Análisis de regresión*, *Datos binarios*, *Variable binaria*, *Variable categórica* y *Variable continua*.

Regresión múltiple. Véase *Análisis de regresión múltiple*.

Regulación legal. La realización de ensayos clínicos en España está regulada por la Ley 25/1990 del Medicamento, en su Título Tercero, y por el Real Decreto 561/1993, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (véase el Real Decreto 561/1993). Todos los ensayos están sometidos a autorización administrativa previa; no podrán iniciarse si no se dispone de datos que garanticen que los riesgos para los participantes son admisibles; deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y con el consentimiento libremente otorgado por los participantes y se realizarán sólo si existe duda razonable acerca de la eficacia y la seguridad de las opciones que incluye. Ningún ensayo puede ser realizado sin informe previo de un CEIC; éste debe estar acreditado por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma correspondiente. Los ensayos con productos en fase de investigación clínica o con medicamentos ya autorizados están sometidos a un régimen de autorización previo por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Véanse también *Bioética, Buenas prácticas clínicas, Comité Ético de Investigación Clínica, Consentimiento informado, Declaración de Helsinki, Declaración de Tokio, Ensayo clínico, Informe Belmont, Investigador, Monitor, Producto en fase de investigación clínica, Promotor, Protocolo y Seguro*.

Relación beneficio/riesgo. Refleja la relación entre el beneficio demostrado o esperado y el riesgo documentado o temido que pueden derivarse de una intervención terapéutica determinada. Constituye una manera de expresar un juicio sobre el posible papel de una intervención (por ej., un fármaco) en la práctica médica, basado en datos de eficacia y seguridad, relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad tratada. La interpretación de los datos disponibles puede conducir a decisiones terapéuticas diferentes, según las circunstancias. Así por ejemplo, entre un fármaco que alarga la esperanza de vida a cambio de una mala calidad de vida y otro con menor efecto sobre la supervivencia, pero que dé lugar a una mejor calidad de vida, las preferencias pueden variar de un paciente a otro.

Relación coste/beneficio. Expresión resultante de la consideración combinada de los beneficios y las pérdidas económicos y médicos asociados a una intervención médica. Generalmente el beneficio se expresa como una extrapolación de la eficacia medida en ensayos clínicos controlados, cuando en realidad sería preferible expresarlo como una medida de efectividad. Ejemplos: la administración de suplementos de vitamina A a niños con grados variables de malnutrición tiene un coste muy bajo (menos de 1 \$ por año de intervención) asociado a un beneficio alto (casi un año de vida ajustado por incapacidad (véase *DALY*); la lucha ambiental contra el dengue tiene un coste bajo (unos 2 \$ por año de intervención) pero poca efectividad (da menos de 0,001 años suplementarios de vida ajustados por incapacidad); la quimioterapia antituberculosa tiene un coste alto (unos 200 \$ por año de intervención) pero también una elevada efectividad (casi 100 años de vida ajustados por incapacidad) y el tratamiento de la leucemia es

caro (casi 10.000 \$ por año de intervención) pero de efectividad elevada (casi 10 años de vida ajustados por incapacidad).

Relación dosis-respuesta. En la evaluación de relaciones de causalidad en epidemiología, mayor riesgo o gravedad de una enfermedad a medida que aumenta la dosis o la duración de la exposición a un factor. En el desarrollo clínico de un fármaco, parte de su estudio (que generalmente se realiza en la fase II) que tiene por objeto establecer la relación entre la dosis del fármaco y la intensidad de su efecto, con el fin de determinar la dosis (o margen de dosis) más adecuada. Véanse también *Causalidad, Criterios de Bradford-Hill, Fase II* y el último apartado del Capítulo II.

Relación temporal. Véase *Secuencia temporal*.

Reproducibilidad. Referida a una prueba, grado en que los resultados son idénticos o estrechamente semejantes cada vez que aquélla se lleva a cabo.

Respeto por las personas. Principio ético básico que obliga a tratar a las personas como entes autónomos y a proteger a las personas con autonomía disminuida (en este contexto, una persona autónoma es la que es capaz de tomar sus propias decisiones). En aplicación de este principio, es preciso obtener el consentimiento de los posibles participantes en un estudio antes de incluirlos en él. Véanse también *Bioética, Consentimiento informado e Informe Belmont*.

Restricción. Método utilizado para evitar la interferencia de factores de confusión, que consiste en excluir del estudio a las personas que presenten una característica que pudiera ser un factor de confusión. Así por ejemplo, generalmente el hecho de tener antecedentes de la enfermedad estudiada puede ser por sí mismo un factor de riesgo para volver a padecerla y a la vez puede condicionar que el paciente evite el uso de ciertos fármacos: excluir a los pacientes con antecedentes de la enfermedad estudiada es un ejemplo de restricción. Véanse también *Emparejamiento y Factor de confusión*.

Resumen estructurado. Requisito de muchas revistas médicas consistente en que el resumen de un trabajo debe tener encabezamientos y secciones más o menos predefinidos, en lugar de ser un texto libre. Los encabezamientos exigidos suelen ser Introducción, Pacientes, y métodos, Resultados y Conclusiones. Véase también *CONSORT*.

Retirada (*withdrawal*). En un ensayo clínico, paciente que debe abandonar el estudio a causa de razones especificadas en el protocolo, como por ejemplo un efecto indeseado grave. Los pacientes retirados pueden ser sometidos a supervisión. Véase también *Dropout*.

Retrospectivo, estudio. Véase *Estudio retrospectivo*.

Riesgo. Resultado predecible o incierto desfavorable de una actividad, intervención o exposición. Probabilidad de que ocurra un determinado fenómeno adverso.

Riesgo absoluto. Término usado con significados diferentes según la escuela de epidemiología, que en consecuencia debería ser evitado.

Riesgo atribuible. (Sinónimo: fracción etiológica). Proporción de todos los casos de una enfermedad que son atribuibles a un determinado factor de riesgo.

Riesgo atribuible entre los expuestos. Proporción de casos expuestos que es atribuible a un factor de riesgo determinado.

Riesgo relativo. Cociente entre el riesgo de padecer una enfermedad determinada entre los individuos expuestos a un factor de riesgo determinado y el riesgo de padecerlo entre los no expuestos. Si a es el número de expuestos con la enfermedad, b el número de expuestos sin la enfermedad, c el número de no expuestos con la enfermedad y d el número de no expuestos sin la enfermedad, el riesgo entre los expuestos es $a/a+b$, el riesgo entre los no expuestos es $c/c+d$ y el riesgo relativo $RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$.

RRR. Véase *Reducción relativa del riesgo*.

Run-in period. Véase *Período de inclusión*.

Secuencia temporal. En la evaluación de relaciones de causalidad, comprobación de que la exposición a un factor de riesgo ha sido anterior a las consecuencias evaluadas. Véanse también *Causalidad, Criterios de Bradford Hill* y el último apartado del Capítulo II.

Secuencial, ensayo. Véase *Ensayo secuencial*.

Seguimiento. Véase *Supervisión*.

Seguro (en un ensayo clínico). El artículo 13 del Real Decreto 561/1993 establece que "la iniciación de un ensayo clínico con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo, sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse". Véanse también *Regulación legal* y el Real Decreto 561/1993.

Selección de medicamentos. Proceso por el que (1) se identifican las necesidades terapéuticas en un ámbito determinado (centro de salud, hospital, dispositivo de atención a la salud, país); (2) se aplican criterios sanitarios, epidemiológicos y farmacológico-clínicos y se identifican los fármacos, medicamentos y especialidades farmacéuticas más apropiados para cubrir estas necesidades; (3) se decide la lista de fármacos que deben estar disponibles y a qué niveles de atención en función de los recursos; (4) se adopta la lista definitiva en colaboración con los prescriptores; (5) se organiza el suministro de los medicamentos incluidos en la lista; (6) se distribuye información sobre las necesidades identificadas en el primer apartado y su tratamiento, y (7) se establecen los mecanismos para la revisión periódica de la lista. Contrariamente a algunas impresiones indocumentadas, la selección de medicamentos no es una

medida de austeridad, sino un ejercicio de inteligencia clínica. Periódicamente la OMS publica una lista modelo de medicamentos esenciales.

Semivida de eliminación. Tiempo que tarda en reducirse a la mitad la cantidad de fármaco presente en el organismo. Dado que en la mayoría de las situaciones se puede presuponer que las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la cantidad total de fármaco presente en el organismo, suele ser equivalente al tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración plasmática de un fármaco. Esta medida sólo es aplicable a los fármacos con una cinética de eliminación de primer orden, cuya caída de concentraciones plasmáticas es exponencial, es decir que se elimina una proporción (y no una cantidad) fija por unidad de tiempo. Véanse también *Aclaramiento*, *Cinética de eliminación de primer orden*, *Cinética de orden 0*, *Cinética de Michaelis-Menten*, *Farmacocinética* y *Volumen aparente de distribución*.

Sensibilidad. (Sinónimo: Tasa de verdaderos positivos). Referida a una prueba diagnóstica, es la proporción de personas verdaderamente enfermas que han sido catalogadas como tales mediante dicha prueba. Véanse también *Especificidad* y *Valor predictivo*.

Serendipity. Término inglés que se define como el talento natural que ciertas personas tienen para encontrar cosas interesantes o valiosas por casualidad. En farmacología se refiere a la casualidad en un descubrimiento. Numerosos fármacos (como por ejemplo la penicilina) han sido descubiertos "por casualidad".

Serie de Fibonacci. Véase *Progresión de Fibonacci*.

Sesgo. Error sistemático, que en un estudio analítico puede producirse en la inclusión de sujetos en el estudio, en su asignación a los grupos de tratamiento y en la recogida, análisis, interpretación, publicación y revisión de los datos.

Sesgo de Berkson. Tipo de sesgo de selección, que puede darse en estudios de casos y controles, en el que el hecho de estar enfermo y haber estado expuesto al factor de riesgo en estudio aumenta la probabilidad de ser ingresado en un hospital, lo que da lugar a una tasa de exposición sistemáticamente más elevada entre los casos hospitalarios, en comparación con los controles, también hospitalarios. Véanse *Estudio de casos y controles*, *Sesgo* y *Sesgo de selección*.

Sesgo de entrevistador. Error sistemático, variante del sesgo de información, debido a la recogida selectiva de datos, de manera consciente o inconsciente, por parte del entrevistador. Con el fin de limitarlo se usan cuestionarios estructurados. Véanse *Cuestionario estructurado*, *Sesgo* y *Sesgo de información*.

Sesgo de información. Error sistemático resultante de medir la exposición (sobre todo en estudios de casos y controles) o la evolución (sobre todo en estudios de cohortes y en ensayos clínicos no a ciegas) con diferente intensidad entre los dos grupos comparados. Véanse también *Estudio de casos y controles*, *Estudio de cohortes*, *Sesgo*, *Sesgo de entrevistador* y *Sesgo de memoria*.

Sesgo de memoria. Error sistemático debido a diferencias en el recuerdo de hechos o experiencias previos. En estudios de casos y controles puede que los casos recuerden más que los controles algunas experiencias previas, lo que en principio da lugar a una sobreestimación de la razón de ventajas (OR). El sesgo por sensibilización de memoria es una variante del sesgo de memoria, en la que la memoria de los dos grupos de pacientes no ha sido sensibilizada del mismo modo; la entrevista con cuestionario estructurado ayuda a limitarlo. Véanse también *Cuestionario estructurado*, *Estudio de casos y controles* y *Sesgo*.

Sesgo de observación. Diferencia sistemática entre el valor real y el registrado. En un ensayo clínico el más común es el debido al conocimiento, por parte del observador, del tratamiento recibido por cada sujeto. Véanse también *Enmascaramiento*, *Ensayo clínico a ciego simple* y *Ensayo clínico a doble ciego*.

Sesgo de publicación. Forma de sesgo de selección, resultante de creer que los ensayos (y otros estudios) publicados son los realmente realizados. Muchos ensayos clínicos no son publicados (porque no terminan, porque el investigador considera irrelevantes sus resultados, porque el promotor no lo desea o bien porque no son aceptados para publicación). Eso ocurre especialmente con los ensayos clínicos que no registran diferencias entre los distintos grupos de tratamiento. Otros ensayos son publicados en más de una revista médica (publicación duplicada), en ocasiones firmados por diferentes autores, de modo que es difícil identificar algunas publicaciones duplicadas. Ambos fenómenos tienden a determinar que los metaanálisis que incluyen sólo los resultados de ensayos clínicos publicados sobreestimen en general el efecto del tratamiento experimental. Véanse también *Metaanálisis* y *Publicación duplicada*.

Sesgo de selección. Error sistemático consecuencia de que las características de los sujetos incluidos en un estudio son diferentes de las características de los no incluidos, de modo que la muestra no es representativa de la población de referencia.

Significación clínica. Probabilidad de que una diferencia observada tenga una repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados que sea relevante para un paciente dado o para un conjunto de pacientes. No debe confundirse con la significación estadística: son frecuentes las descripciones de diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente significativas. Véase también *Significación estadística*.

Significación estadística. Probabilidad de que una diferencia observada sea resultado de la casualidad y no de los determinantes causales en un estudio. El hallazgo de una significación estadística no implica necesariamente significación clínica. Véanse también *Corrección de Bonferroni*, *Hipótesis nula*, *P* y *Significación clínica*.

Sinergia. Efecto combinado de fármacos con idéntica acción o efecto farmacológico, cuando el efecto conjunto es superior al de los dos por separado.

Sistema Español de Farmacovigilancia. Dispositivo oficial español de farmacovigilancia. Su labor se basa en la notificación espontánea y voluntaria de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por profesionales sanitarios, en el impreso denominado tarjeta amarilla. Fue creado en 1984 sobre el modelo de una experiencia piloto realizada en Cataluña entre 1982 y 1983. Está formado por centros en cada una de las comunidades autónomas más un centro coordinador (en la Agencia Española del Medicamento). Véanse también *Agencia Española del Medicamento*, *Farmacovigilancia*, *Infranotificación*, *Notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos*, *Notificación selectiva* y *Tarjeta amarilla*.

Site-management organization (SMO). Empresa organizadora de redes de médicos de atención primaria, que asegura el rápido reclutamiento de pacientes y se encarga de asegurar que las hojas de recogida de datos son rellenas de manera apropiada, para entregarlas a las CRO, las cuales subcontratan gran parte de su tarea a las SMO. Dado que en Estados Unidos las CRO y las SMO han restado protagonismo a los centros universitarios en la captación de ensayos clínicos promovidos por compañías farmacéuticas, varias universidades están organizando sus propias redes de investigación, para competir con el sector comercial; así por ejemplo, la *Columbia University*, la *Cornell University* y el *New York Presbyterian Hospital* han creado una red conjunta, en la que se asegura que sus integrantes han completado formación específica sobre conducción de ensayos clínicos. Véase también *Clinical Research Organization*.

SMO. Véase *Site management organization*.

SOP. *Standard operating procedures*. Véase *Procedimientos normalizados de trabajo*.

SPC. Véase *Summary of Product Characteristics*.

Standard operating procedures. Véase *Procedimientos normalizados de trabajo*.

Subescala de melancolía de Beck. Sistema de puntuación para la evaluación de la depresión derivado de la Escala de Hamilton de depresión, pero simplificado. Consta de seis apartados: humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad), sensación de culpa, actitud ante el trabajo y actividades, inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, capacidad de concentración, actividad motora), ansiedad psíquica y síntomas somáticos generales. Cada apartado puede recibir entre 0 y 4 puntos (excepto el de síntomas somáticos generales, que recibe de 0 a 2). Véase también *Escala de Hamilton de depresión*.

Summary of Product Characteristics. Denominación de la ficha técnica en el ámbito de la FDA norteamericana y la EMEA de la UE.

Supervisión. En ensayos clínicos y farmacoepidemiología, mantenimiento de una vigilancia regular y continua sobre una determinada población.

Supervivencia. Véase *Función de supervivencia*.

Surrogate. Véase *Variable subrogada*.

Sustancia medicinal. Según la Ley del Medicamento, "toda materia, cualquiera que sea su origen (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo) a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento".

Sustitutiva, variable. Véase *Variable subrogada*.

t de Student. Prueba estadística utilizada para comparar, entre dos grupos independientes, una variable continua que se distribuye normalmente.

Tabla de 2 × 2. Véase *Tabla de contingencia*.

Tabla de contingencia. Clasificación tabular de datos de una muestra de población, en la que las subcategorías de una característica se indican horizontalmente (en filas) y las de otra verticalmente (en columnas). Así se pueden aplicar pruebas de asociación entre las características de las filas y las de las columnas. La tabla de contingencia más simple es la de 2 × 2, en la que se incluyen dos categorías de la característica de las filas y dos categorías de la característica de las columnas (es decir cuatro valores). Para examinar los resultados de un ensayo clínico, se suelen disponer en la fila superior los datos referentes al grupo experimental, y en la inferior los correspondientes al grupo de referencia. En la primera columna se suele disponer el número de pacientes que presentan el acontecimiento estudiado, y en la segunda el número de los que no presentaron el acontecimiento.

Taquifilaxia. Disminución progresiva de la respuesta con la administración frecuente de dosis repetidas. Se suele diferenciar de la tolerancia en que la primera aparece rápidamente, tras unas pocas dosis del fármaco. Véase también *Tolerancia*.

Tarjeta amarilla. Impreso utilizado por el Sistema Español de Farmacovigilancia para la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. Consta de seis apartados: (1) instrucciones breves para la notificación; (2) datos del paciente: nombre, sexo, edad y peso; (3) fármacos tomados en las últimas semanas, con mención de la marca comercial, dosis, pauta, fechas de inicio y de final de la toma y motivo de uso; (4) descripción de la reacción o reacciones adversas, con fechas de inicio y de final, así como su desenlace; (5) observaciones relevantes para el establecimiento del diagnóstico y para la eventual exclusión de otras causas no farmacológicas, y (6) datos del médico o farmacéutico notificador. Las tarjetas amarillas son enviadas periódicamente a los domicilios de todos los médicos y farmacéuticos colegiados. Son documentos confidenciales, que pueden ser enviados, por correo con franqueo en destino, o por comunicación telefónica o electrónica al Centro Regional de Farmacovigilancia que corresponda. La identidad del paciente, la del médico prescriptor y la del notificador son tratadas con absoluta confidencialidad respecto al Ministerio de Sanidad, laboratorios farmacéuticos y personas ajenas a los centros regionales de farmacovigilancia. Véanse también *Efecto indeseado*, *Farmacovigilancia*, *Infranotificación*, *Notificación espontánea de reacciones adversas*, *Notificación selectiva* y *Sistema Español de Farmacovigilancia*.

Tasa de incidencia. Número de nuevos casos de una enfermedad u otros acontecimientos durante un período determinado, dividido por el número de personas expuestas al riesgo durante este período.

Tasa de letalidad. Proporción de casos de una afección determinada cuya evolución es mortal dentro de un plazo específico de tiempo. Se expresa como porcentaje y no debería confundirse con la tasa de mortalidad. Véase también *Tasa de mortalidad*.

Tasa de mortalidad. Proporción de una población determinada que fallece en un período especificado. Se expresa generalmente como número de fallecimientos por 100.000 habitantes o por millón de habitantes. No debe confundirse con la tasa de letalidad. Así por ejemplo, la tasa de mortalidad por anemia aplásica en nuestro medio es de alrededor de uno por millón de habitantes y año, pero la tasa de letalidad en los primeros dos años desde su diagnóstico es de un 50%. Esto se debe a que la tasa de incidencia de esta enfermedad es de dos casos por millón de habitantes y año. Véase también *Tasa de letalidad*.

Tasa de prevalencia. Número total de individuos que presentan un atributo o padecen una enfermedad en un momento o período determinado, dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en dicho momento o en mitad del período considerado. Véanse también *Incidencia*, *Prevalencia* y *Tasa de incidencia*.

Tasa de verdaderos positivos. Véase *Sensibilidad*.

Teorema de Bayes. Establecimiento inductivo de la probabilidad de una hipótesis a partir de algunas observaciones. Según el teorema de Bayes, la probabilidad posterior (o *a posteriori*) de una hipótesis (es decir, la probabilidad establecida después de hacer unas observaciones) es igual a una constante, multiplicada por la verosimilitud o posibilidad de la hipótesis (definida como la probabilidad de observar unos acontecimientos determinados si la hipótesis considerada fuera de hecho cierta) y por la probabilidad anterior de la hipótesis. Véase también *Análisis bayesiano*.

Terapia génica. La terapia génica de enfermedades genéticas humanas es una estrategia consistente en administrar un ácido nucleico, generalmente ADN, para modificar la dotación genética con finalidad terapéutica. Se están desarrollando oligonucleótidos sintéticos dirigidos a localizaciones definidas de las secuencias de ADN o de los genes (ADN de doble hélice; estrategia triplex) o del ARN mensajero (estrategia antisentido), con el fin de bloquear la producción de las proteínas causantes de la enfermedad. Estos oligonucleótidos ofrecen la posibilidad de desarrollar técnicas que permitan el tratamiento de cánceres y de infecciones víricas sin dañar los tejidos sanos. Uno de sus principales problemas reside en el suministro del ácido nucleico a la localización celular adecuada. Para ello, actualmente se están probando transportadores como virus y liposomas. Véanse también *Expresión*, *Liposomas* y *Oligonucleótidos antisentido*.

Teratogénesis. Véase *Teratogenia*.

Teratogenia. Producción de alteraciones físicas o del desarrollo sobre el embrión en su fase de diferenciación. En la especie humana, la fase de diferenciación celular embrionaria dura desde 12-15 días después de la fertilización del óvulo (momento en el que, con frecuencia, la mujer no sabe si está embarazada), hasta el final del primer trimestre de la gestación. Generalmente la teratogenia es consecuencia de una alteración del ADN de las células somáticas, de modo que la alteración física (malformación congénita) o del desarrollo no está sujeta a transmisión hereditaria. Véanse también *Genotoxicidad*, *Mutagénesis* y *Teratógeno*.

Teratógeno. Agente físico (por ej., rayos X), químico (por ej., talidomida, retinoides) o infeccioso (por ej., virus de la rubéola) capaz de producir teratogenia. Véase también *Teratogenia*.

Términos de anclaje. Véase *Escala analógica visual*.

Test. Véanse las diferentes entradas por *Prueba...*

Tiempo de vida media. Véase *Semivida de eliminación*.

Tolerancia. En la administración repetida, crónica y continuada de un fármaco o droga, disminución progresiva de la intensidad del efecto tras la administración de las mismas dosis. Alternativamente, en la administración repetida, crónica y continuada de un fármaco o droga, necesidad de aumentar progresivamente las dosis para conseguir la misma intensidad de efecto.

Traducción. Proceso por el que la secuencia de las bases del ARNm es leída por los ribosomas para producir proteínas. Véanse también *Expresión* y *Transcripción*.

Transcripción. Proceso por el que el código genético de bases es copiado del ADN al ARNm. Véanse también *Expresión* y *Traducción*.

Transfección. Transferencia al interior de una célula o infección de una célula con ADN de otra célula, que es seguida de multiplicación; es un mecanismo de transferencia de genes.

Transversal, estudio. Véase *Estudio transversal*.

Tratamiento de referencia. La forma de tratamiento aceptada para una enfermedad o síntoma determinado. En un ensayo clínico en el que el grupo de referencia recibe placebo, el tratamiento de referencia es placebo.

Triple ciego. Véase *Ensayo clínico a triple ciego*.

TRIPs (*Trade-Related Intellectual Property Rights*). Acuerdo anexo al de Marrakesh de creación de la OMC (1995), sobre protección de los derechos de propiedad intelectual. Por primera vez en la historia de las instituciones internacionales, se establecen derechos por detentar patentes de producto y de procedimiento de obtención de medicamentos. Estas patentes tienen un

plazo mínimo de 20 años, y todos los estados miembros están obligados a respetarlas. Se estableció un período de transición para que los países en desarrollo (hasta el 2000) y los países menos desarrollados (hasta el 2006) pudieran adaptarse a la nueva norma internacional. El Acuerdo insta a los países miembros a promulgar legislación de protección de patentes. Con el fin de impedir graves efectos sobre la salud pública derivados de prácticas monopolistas abusivas, y sólo si el país interesado ha promulgado la citada legislación, en circunstancias excepcionales (falta de explotación de la patente, riesgo evidente para la salud pública, desastre económico o defensa nacional) se permiten el llamado registro obligatorio (registro del producto por una compañía diferente de la detentadora de la patente sin el permiso de esta última) y la importación paralela (importación del producto protegido por patente de un país en el que también se fabrique). Aunque el Acuerdo TRIPs prevea estas excepciones, las experiencias con la disponibilidad y los precios abusivos de medicamentos antirretrovirales en Sudáfrica, Tailandia y otros países hacen pensar que los gobiernos de los países detentadores de patentes de productos farmacéuticos (sobre todo Estados Unidos y Unión Europea) sólo están dispuestos a permitir su aplicación cuando beneficia sus intereses económicos. De ahí que se afirme que el neoliberalismo es genocida. Véanse también *Especialidad farmacéutica copia* y *Organización Mundial del Comercio*.

U de Mann-Whitney. Véase *Prueba de la U de Mann-Whitney*.

Uso compasivo. Según el artículo 23 del Real Decreto 561/1993, es "la utilización, en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico, de productos en fase de investigación clínica, o también la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización". Para ello es necesario el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro y la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para cada caso concreto. Además, el médico responsable debe comunicar a la citada Dirección General los resultados del tratamiento y los posibles efectos adversos.

Utilidad. Término utilizado en economía para hacer referencia a la satisfacción generada en una persona por el consumo de un bien o servicio. En sanidad este concepto se usa para hacer referencia a la valoración que cada persona hace de su estado de bienestar derivado del uso de una intervención de salud.

Validación. Proceso cuyo fin es demostrar que un método o técnica es correcto.

Validez externa. Grado en que las conclusiones obtenidas con la muestra de población que participa en un estudio pueden ser generalizadas a su población de referencia o a otras poblaciones, lugares, momentos e investigadores. Véanse también *Eficacia*, *Efectividad*, *Ensayo clínico explicativo*, *Ensayo clínico pragmático* y el Capítulo V.

Validez interna. Grado en el que los grupos experimental y de referencia han sido formados y cotejados de tal manera que las diferencias observadas entre ellos en las variables dependientes estudiadas pueden atribuirse solamente a la intervención sometida a investigación.

Valoración contingente. Una de las estrategias de valoración de costes. Comprende técnicas de disposición a pagar y disposición a aceptar. Véanse también *Disposición a aceptar* y *Disposición a pagar*.

Valores extremos. Observaciones que difieren en tal grado de las demás, que hacen sospechar que se pueda haber cometido un error al determinarlas o bien que proceden de una población diferente.

Valor predictivo. Referida a una prueba diagnóstica, la probabilidad de que una persona con un resultado positivo sea un verdadero positivo.

Variabilidad interindividual. Variación entre individuos. La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco, que es expresión de la variabilidad biológica interindividual, puede ser debida a causas farmacocinéticas (en la absorción, distribución, metabolización y excreción que puede determinar diferentes intensidades y duraciones de la respuesta) o bien a causas farmacodinámicas (en la interacción fármaco-receptor). Cada uno de estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de determinantes genéticos, ambientales o patológicos, y depende también, evidentemente, de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar.

Variabilidad intraindividual. Oscilación de variables biológicas en un mismo individuo, según las circunstancias. Estas pueden ser identificadas o no.

Variable. Cualquier atributo, fenómeno o hecho que pueda tener diferentes valores. Una propiedad de un individuo que puede ser observada; por ejemplo, altura, peso, sexo; esta propiedad varía de un individuo a otro. Hay tres niveles de precisión de la medición de una variable: nominal, ordinal e intervalo. El más simple es el nominal: los valores asumidos por una variable a este nivel indican simplemente categorías (por ej., sexo, grupo de tratamiento, etc.). Las variables también pueden ser ordenadas (agrupación ordinal), por ejemplo según nivel de dosis, categorías de duración del tratamiento o según la clase social. Las variables que no sólo se pueden ordenar, sino que además permiten la medición de la distancia entre las categorías se denominan intervalos (por ej., altura, peso, presión arterial, número de fallecimientos).

Variable binaria. Variable o resultado que sólo puede tomar uno de dos posibles valores. Véanse también *Datos binarios* y *Variable categórica*.

Variable blanda. Dícese de las variables más difícilmente reproducibles, porque están sometidas a variabilidad de percepción. Así por ejemplo, la variable “dolor anginoso” es más blanda que “ECG sugestivo de isquemia miocárdica” y ésta es a su vez más blanda que “infarto agudo de miocardio”. Naturalmente, la variable menos blanda es la muerte. Véase también *Variable dura*.

Variable categórica (sinónimo: variable discreta). Se dice de la variable que presenta interrupciones. Una variable es categórica si, entre varios valores potencialmente observables, hay un valor que no puede ser observado. Las variables binarias son un tipo de variable categórica, que sólo puede tomar dos valores. Ejemplos de variables categóricas son grupos preespecificados de edad (por ej., 1-10 años, 11-20 años, etc.), grupos preespecificados de duración de un síntoma (por ej., 0-30 min, 31-60 min, etc.), muerte (sí o no), embarazo (sí o no), presencia de un síntoma (sí o no); los tres últimos ejemplos son de variables binarias. Véase también *Variable continua*.

Variable contingente. Véase *Variable intermedia*.

Variable continua. Se dice de la variable que no presenta interrupciones; una variable es continua si, entre dos valores observables, siempre existe la posibilidad de que haya otro valor observable. Ejemplos: edad, peso, altura, presión arterial. Véanse también *Coefficiente de correlación*, *Datos categóricos*, *Datos continuos* y *Variable categórica*.

Variable de confusión. Véase *Factor de confusión*.

Variable dependiente. Variable cuyo valor depende del efecto de otra(s) variable(s) (las variables independientes). Manifestación o resultado cuyo valor se pretende explicar o justificar por la influencia de variables independientes, sobre todo el modelos de regresión. En estadística, la variable que puede ser predicha mediante una ecuación de regresión. Véanse *Análisis de regresión* y *Coefficiente de correlación*.

Variable discreta. Véase *Variable categórica*.

Variable dura. Dícese de las variables más reproducibles de un sujeto a otro y de un investigador a otro. La mortalidad es la variable más dura. Véase también *Variable blanda*.

Variable independiente. Característica de la que se supone una influencia sobre un hecho o una manifestación (la variable dependiente). En estadística, la variable independiente es uno de los elementos de una ecuación de regresión. Véase también *Análisis de regresión*.

Variable intermedia (sinónimo: variable contingente). Variable presente en una cadena causal desde una variable independiente a otra dependiente. Determina la variable dependiente, pero es a su vez objeto de modificación por parte de la variable independiente y se asocia simultáneamente con ambas. Véanse también *Asociación*, *Causalidad*, *Factor de confusión*, *Variable dependiente* y *Variable independiente*.

Variable medida. Véase *End-point*.

Variable subrogada. Variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante, generalmente porque es más fácil de medir o de identificar. La variable subrogada puede tener una relación directa, o sólo indirecta, con la variable clínicamente relevante. Así por ejemplo, en numerosos estudios sobre diabetes se

han examinado las cifras de glucemia como indicadoras del curso clínico de la enfermedad; en el caso de la diabetes, los niveles de hemoglobina glucosilada también serían una variable subrogada, mejor correlacionada con el pronóstico (y por lo tanto más fiable) que los niveles de glucemia. Sinónimo: variable vicariante.

Variable sustituta. Véase *Variable subrogada*.

Variable vicariante. Véase *Variable subrogada*.

Varianza. Medida de la variación de una serie de observaciones; es igual a la suma de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media, dividida por el número de grados de libertad de la serie. Su raíz cuadrada es la desviación estándar. Véanse también *Desviación estándar*, *Grado de libertad* y *Media aritmética*.

Vehículo. Término utilizado con frecuencia en dermatología para designar la crema, pomada, etc. que contiene los ingredientes activos. El vehículo determina las propiedades de absorción de los ingredientes activos.

Vicariante. Véase *Variable subrogada*.

Volumen aparente de distribución. Volumen que ocuparía el fármaco en el organismo si en todos los órganos o compartimentos estuviera a la misma concentración que en sangre. Se suele indicar como V_d . Para calcularlo sería por lo tanto necesario conocer la cantidad de fármaco presente en el organismo en un momento t dado (Q_t) y la concentración plasmática en este mismo momento (C_t). Puesto que Q_t no se puede conocer, el volumen de distribución se calcula en el momento cero, cuando Q_0 es igual a la dosis D . Por lo tanto, en un modelo monocompartimental, $V_d = D/C_0$. Puesto que en realidad el organismo no constituye un compartimento homogéneo único en el que el fármaco difunda a concentración uniforme, es preferible el término Volumen aparente de distribución. Véanse también *Aclaramiento*, *Farmacocinética*, *Modelo monocompartimental* y *Semivida de eliminación*.

Volumen de distribución. Véase *Volumen aparente de distribución*.

WHO-ART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology). Sistema de codificación de acontecimientos adversos. Véanse también *COSTART* y *MedDRA*.

Withdrawal. Véase *Retirada*.

World Trade Organization. Véase *Organización Mundial del Comercio*.

WTO. Véase *Organización Mundial del Comercio*.

WTP. Willingness-to-pay. Véase *Disposición a pagar*.

Xenobiótico. Sustancia (fármaco u otro producto) extraña al organismo.

Yatrogenia. Conjunto de efectos producidos por el proceso del diagnóstico o el tratamiento médicos. Suele referirse a los efectos indeseados producidos por la actividad médica.