

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



Organización Mundial de la Salud
Ginebra

Nota de agradecimiento

La OMS manifiesta su agradecimiento a los más de 100 expertos y autoridades sanitarias nacionales que formularon observaciones y prestaron asesoramiento durante la preparación de estas pautas. También da las gracias a los participantes en un debate oficioso de la OMS sobre metodología de la investigación para la evaluación de la medicina tradicional, que se celebró en 1997 en Rockville, MD (EE.UU) y en el que se preparó el primer borrador de las pautas.

En particular, expresamos nuestro agradecimiento a los participantes en la Consulta de la OMS celebrada en Hong Kong, Región Administrativa Especial de China (Hong Kong RAE), en 2000 (véase el anexo X), para examinar y ultimar el proyecto de pautas. También damos las gracias al Profesor Johan Karlberg, Director del Centro de Ensayos Clínicos de la Universidad de Hong Kong, que revisó la parte 3, y a la Dra. Williamina Wilson, que preparó el borrador final.

Hacemos extensivo nuestro agradecimiento al Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa - Centro Colaborador de la OMS sobre Medicina Alternativa - de los Institutos Nacionales de Salud de Bethesda, MD (EE.UU.) por su ayuda para iniciar esta empresa en 1997, y al Departamento de Salud del Gobierno de Hong Kong (RAE), la Federación de Industrias de Hong Kong y el Fondo de Innovación y Tecnología de Hong Kong (RAE) por su generoso apoyo como anfitriones de la Consulta de la OMS y su contribución financiera a la publicación de las pautas.

El Gobierno de Gran Ducado de Luxemburgo ha proporcionado fondos para la traducción al español de la versión original en inglés del presente documento. La Organización Mundial de la Salud desea expresar su agradecimiento por ese apoyo.

Asimismo, se dan las gracias al Servicio de Traducción de la OMS por su colaboración en la traducción del documento.

© Organización Mundial de la Salud 2002

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se puede reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales. Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

Nota de Agradecimiento.....	ii
Prólogo	v
Introducción	1
Definiciones	1
Consideraciones generales	1
Objeto de las pautas	2
Utilización de las pautas	2
1. Metodologías de investigación y evaluación de los medicamentos herbarios	3
1.1 Definiciones	3
1.2 Verificación botánica y consideraciones relativas a la calidad	4
1.3 Investigación y evaluación de la inocuidad y la eficacia	4
2. Metodologías de investigación y evaluación de las terapias basadas en procedimientos tradicionales	9
2.1 Tipos de terapias basadas en procedimientos tradicionales	9
2.2 Evaluación de la inocuidad y la eficacia	9
3. Investigaciones clínicas	11
3.1 Consideraciones generales	11
3.2 Revisión de la bibliografía	11
3.3 Selección del diseño del estudio	12
4. Otras cuestiones y consideraciones	17
4.1 Cuestiones pragmáticas relativas a la investigación	17
4.2 Aspectos éticos	17
4.3 Educación y capacitación	18
4.4 Sistemas de vigilancia	18
Referencias	19
Anexos	20
Nota sobre los anexos	20
Anexo I. Pautas para la evaluación de los medicamentos herbarios	21
Introducción	21
Evaluación de la calidad	23
Evaluación de la inocuidad	24
Evaluación de la eficacia	24
Utilización prevista	25
Utilización de estas pautas	26
Anexo II. Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios	27
Definición de términos	27

Pautas para la investigación de la toxicidad de los medicamentos herbarios	28
Prueba de toxicidad aguda	28
Prueba de toxicidad a largo plazo	29
Anexo III. Informe de una Consulta de la OMS sobre la medicina tradicional y el SIDA: evaluación clínica de medicamentos tradicionales y productos naturales	33
Consideraciones preclínicas	33
Consideraciones clínicas	35
Recomendaciones	36
Anexo IV. Definición de niveles de prueba y gradación de las recomendaciones	39
Niveles de prueba	39
Gradación de las recomendaciones	40
Anexo V. Pautas sobre niveles y tipos de datos necesarios para sustentar las alegaciones sobre productos terapéuticos	41
Alegaciones basadas en pruebas del uso tradicional	41
¿Qué clase de alegaciones respaldan las pruebas?	42
Lista de enfermedades registrables	44
Alegaciones basadas en pruebas del uso tradicional	46
Anexo VI. Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos	49
Principios éticos	49
Anexo VII. Orientación para la industria: concordancia científica significativa en el examen de las menciones de propiedades sanitarias de alimentos convencionales y suplementos nutricionales	53
Determinación de datos para el examen	53
Anexo VIII. Directriz para la buena práctica clínica	57
Protocolo de ensayo clínico y modificaciones del protocolo	57
Anexo IX. Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida: definiciones de facetas y escalas de respuestas	61
Introducción	61
Calidad general de la vida y la salud	61
Ámbito I - Ámbito físico	61
Ámbito II - Psicológico	62
Ámbito III - Grado de independencia	64
Ámbito IV - Relaciones sociales	65
Ámbito V - Medio	66
Ámbito VI - Espiritualidad/Religión/Creencias personales	69
Escalas de respuestas	69
Anexo X. Participantes en la Consulta de la OMS sobre metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional	73

Prólogo

Durante el último decenio, la utilización de la medicina tradicional se ha extendido a escala mundial y ha cobrado creciente popularidad. Además de seguir utilizándose para la atención primaria de salud de los pobres en los países en desarrollo, se ha utilizado en países en cuyos sistemas nacionales de atención de salud predomina la medicina convencional.

Con la enorme expansión de la medicina tradicional en todo el mundo, la inocuidad, la eficacia y el control de la calidad de los medicamentos herbarios y de los tratamientos basados en procedimientos tradicionales han suscitado un gran interés entre las autoridades sanitarias y el público.

En diferentes culturas de regiones distintas han surgido diversos procedimientos de medicina tradicional, sin una formulación paralela de normas internacionales y métodos apropiados de evaluación al respecto.

Ahora el imperativo que se plantea es el de velar por que se utilice adecuadamente la medicina tradicional y determinar cómo se debe hacer su investigación y su evaluación. Los gobiernos y los investigadores, entre otros, piden cada vez con mayor insistencia que la OMS proporcione normas, orientación técnica e información sobre esas cuestiones.

Desde 1991, la OMS ha preparado y publicado una serie de pautas técnicas, tales como *Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios*; *Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios* y *Pautas para las investigaciones clínicas sobre la acupuntura*. Sin embargo, no son aún suficientes para abarcar las numerosas y difíciles cuestiones que se plantean en la investigación y la evaluación de la medicina tradicional.

En 1997, con el apoyo del Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa de los Institutos Nacionales de Salud de Bethesda, MD (EE.UU.), se formuló en un debate oficioso de la OMS un proyecto de pautas para la metodología de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Desde entonces, se ha revisado el proyecto en cuatro ocasiones. En una consulta de la OMS celebrada en abril de 2000 en Hong Kong (China) con apoyo del Gobierno de Hong Kong (RAE), se ultimaron dichas pautas.

Las pautas se centran en los principales debates actuales sobre la inocuidad y la eficacia de la medicina tradicional y van encaminadas a plantear y despejar algunas cuestiones difíciles relativas a la base científica. También aclaran ciertas definiciones comúnmente utilizadas, pero confusas. Las pautas presentan algunas reglamentaciones nacionales para la evaluación de la medicina herbaria y también recomiendan nuevos planteamientos para la realización de investigaciones clínicas: utilizando, por ejemplo, el *WHO QOL user manual*/(Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida). Se puede utilizar también este manual, cuya preparación corrió a cargo del Programa de Salud Mental de la OMS, para evaluar los resultados de las investigaciones clínicas en la medicina tradicional.

Aunque se han preparado y modificado las pautas cuidadosamente, a partir de las observaciones recibidas de diversos expertos y autoridades sanitarias nacionales de todo el mundo, puede haber aún otras cuestiones y opiniones que por inadvertencia no se hayan

incluido. Lamentablemente, dadas las limitaciones de presupuesto y tiempo de la OMS para su preparación, es posible que no se haya consultado a algunos expertos en el terreno.

No cabe duda de que con las pautas se logrará el objetivo de mejorar la calidad y el valor de las investigaciones sobre la medicina tradicional. Está previsto volver a revisarlas en un futuro cercano para tener en cuenta la evolución de las investigaciones en este campo. Así pues, en todo momento acogeremos con agrado toda clase de observaciones y opiniones.

Dra. Xiaorui Zhang
Coordinadora en funciones
Medicina Tradicional (TRM)
Departamento de Medicamentos Esenciales
y Política Farmacéutica (EDM)
Organización Mundial de la Salud

Introducción

Definiciones

Medicina tradicional

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

Consideraciones generales

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

Pese a su existencia y utilización continua durante muchos siglos y su popularidad y gran difusión durante el pasado decenio, la medicina tradicional no está oficialmente reconocida en la mayoría de los países. En consecuencia, la educación, la capacitación y la investigación en ese sector no han recibido la atención y el apoyo que merecen. La cantidad y la calidad de los datos sobre la inocuidad y la eficacia de la medicina tradicional distan mucho de ser suficientes para satisfacer los criterios necesarios con vistas a apoyar su utilización a escala mundial. La falta de datos de investigación se debe no sólo a las políticas de asistencia sanitaria, sino también a la falta de una metodología de investigación adecuada o aceptada para evaluar la medicina tradicional. También conviene observar que aunque en varios países hay datos tanto publicados como inéditos sobre las investigaciones relativas a la medicina tradicional, se deben fomentar más investigaciones sobre la inocuidad y la eficacia y se debe mejorar la calidad de las investigaciones.

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

Las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional deben basarse en los siguientes principios básicos. Por una parte, las metodologías deben garantizar la inocuidad y la eficacia de las medicinas herbarias y las terapias basadas en procedimientos tradicionales. Ahora bien, no deben convertirse en obstáculos para la aplicación y el desarrollo de la medicina tradicional. Esa compleja cuestión ha sido motivo de preocupación para las autoridades sanitarias nacionales y los científicos en los últimos años.

El examen de las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional se divide en dos partes: las medicinas herbarias y las terapias basadas en procedimientos tradicionales. Sin embargo, el éxito de un tratamiento se debe con frecuencia a la acción sinérgica de ambos tipos de tratamiento. Así pues, se debe evaluar la eficacia de la medicina tradicional de forma integrada, teniendo en cuenta los dos tipos de tratamiento. En consecuencia, la evaluación de la eficacia de la medicina tradicional puede ser totalmente diferente de la de la medicina convencional. Como la medicina tradicional se basa en un planteamiento holístico, es posible que las mediciones habituales para la evaluación de la eficacia no sean adecuadas.

Objeto de las pautas

Se han preparado estas pautas para mejorar la situación antes descrita y fomentar la utilización y el desarrollo idóneos de la medicina tradicional. Los objetivos concretos de las pautas son los siguientes:

- ◆ armonizar el empleo de ciertos términos aceptados e importantes de la medicina tradicional;
- ◆ resumir las cuestiones fundamentales para elaborar metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional;
- ◆ mejorar la calidad y el valor de la investigación sobre la medicina tradicional, y
- ◆ aportar métodos idóneos de evaluación para facilitar el desarrollo de la reglamentación y del reconocimiento oficial de la medicina tradicional.

Utilización de las pautas

Estas pautas comprenden una gran diversidad de cuestiones y van encaminadas a afrontar las diferentes situaciones que existen en los diversos países y regiones del mundo. Podrán ser modificadas, con asistencia técnica de la OMS, para atender las necesidades específicas de los Estados Miembros. En los casos apropiados, se puede examinar la posibilidad de proceder a la aplicación de las pautas por etapas.

Las pautas están concebidas también para servir como fuente de referencias para los investigadores, los encargados de la asistencia sanitaria, los fabricantes, los comerciantes y las autoridades sanitarias.

1. Metodologías de investigación y evaluación de los medicamentos herbarios

La medicación tradicional entraña la utilización de medicamentos herbarios, partes de animales y minerales. Las pautas expuestas en la parte 1 se centran en los medicamentos herbarios, porque son los más utilizados de los tres y porque los otros tipos de materiales entrañan otros factores complejos.

1.1 Definiciones

En otras pautas de la OMS (*Pautas para la evaluación de los medicamentos herbarios* (véase el anexo 1) y *Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios* (véase el anexo II)) se exponen algunas definiciones correspondientes al sector de los medicamentos herbarios. Ahora se han formulado nuevas definiciones de ciertos términos utilizados por la OMS para que sean coherentes. Además, se han formulado las siguientes definiciones para atender la demanda de definiciones normalizadas e internacionalmente aceptables a fin de utilizarlas en la evaluación y las investigaciones sobre los medicamentos herbarios.

Las definiciones pueden diferir de las que figuran en las reglamentaciones de los países donde se utiliza la medicina tradicional, por lo que deben servir exclusivamente como referencia.

Hierbas

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

Materiales herbarios

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

Preparaciones herbarias

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

Productos herbarios acabados

Los productos herbarios acabados se componen de preparaciones herbarias hechas a partir de una o más hierbas. Si se utiliza más de una hierba, se puede utilizar también la expresión «mezcla de productos herbarios». Los productos herbarios acabados y las mezclas de productos herbarios pueden contener excipientes, ade-

más de los principios activos. Sin embargo, no se consideran herbarios los productos acabados o en forma de mezcla a los que se hayan añadido sustancias activas químicamente definidas, incluidos compuestos sintéticos o constituyentes aislados de materiales herbarios.

Utilización tradicional de medicamentos herbarios

Los medicamentos herbarios comprenden hierbas, materiales herbarios, preparaciones herbarias y productos herbarios acabados que contienen como principios activos partes de plantas, otros materiales vegetales o combinaciones. Por utilización tradicional de los medicamentos herbarios se entiende un empleo prolongado en el tiempo. Su uso está bien establecido y ampliamente reconocido como inocuo y eficaz y puede ser aceptado por las autoridades nacionales.

Actividad terapéutica

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

Principios activos

Los principios activos son los ingredientes de los medicamentos herbarios que tienen actividad terapéutica. En el caso de los medicamentos herbarios cuyos principios activos hayan sido identificados, se debe normalizar su preparación, si se dispone de métodos analíticos adecuados, para que contengan una cantidad determinada de ellos. En los casos en que no se puedan identificar los principios activos, se puede considerar que todo el medicamento herbario es un solo principio activo.

1.2 Verificación botánica y consideraciones relativas a la calidad

La primera fase para garantizar la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios es la identificación de las especies vegetales. Es necesaria la verificación botánica. La información debe incluir el nombre binomial latino aceptado y los sinónimos, los nombres vernáculos, las partes de la planta utilizadas para cada preparación e instrucciones detalladas para la producción agrícola y las condiciones de recolección conforme al procedimiento agrícola idóneo de cada país. En una Consulta de la OMS sobre medicina tradicional y SIDA (septiembre de 1990) se abordaron las cuestiones de control de calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos herbarios. En el anexo III se ofrece información detallada al respecto. En relación con el control de la calidad se puede consultar la publicación de la OMS *Quality control methods for medicinal plant materials* [Métodos de control de la calidad de materiales de plantas medicinales]¹ y *WHO monographs on selected medicinal plants* [Monografías de la OMS sobre Plantas Medicinales Seleccionadas].²

1.3 Investigación y evaluación de la inocuidad y la eficacia

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

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

Revisión de la bibliografía

General

Al evaluar la inocuidad o la eficacia de un medicamento herbario, ya proceda de una sola planta o de determinada mezcla de plantas, la primera fase entraña la evaluación de los informes publicados. La búsqueda bibliográfica debe comprender libros de referencia, estudios críticos, vigilancia sistemática de fuentes primarias o búsquedas en bases de datos. Sin embargo, conviene tener presente que los libros de referencia y los estudios críticos pueden contener información inexacta. De todos modos, en esas fuentes se citarán referencias primarias que se pueden consultar con vistas a un análisis a fondo. Se debe registrar el perfil de búsqueda utilizado, así como los detalles de cualesquiera referencias citadas, estén o no disponibles. Después se debe ampliar la búsqueda bibliográfica para recoger información sobre especies vegetales estrechamente emparentadas para conocer la correlación químico-taxonomica.

Si varios investigadores publican datos similares sobre inocuidad o eficacia, conviene aceptarlos como indicadores útiles. Se deben considerar los datos sobre la inocuidad (bioquímica o celular) *in vitro* como indicadores de la toxicidad potencial, pero no como marcadores absolutos. Los datos *in vivo* procedentes de estudios en animales son más indicativos de la toxicidad y se pueden tomar como marcadores de la inocuidad.

Tanto respecto de la inocuidad como de la eficacia, un efecto farmacológico observado *in vitro* o en modelos animales no es necesariamente aplicable a seres humanos. Los datos *in vitro* suelen servir para verificar el mecanismo de acción comunicado en los animales o los seres humanos. Se deben confirmar dichos datos mediante estudios clínicos y se puede considerar que los informes bien documentados de actividad farmacológica en animales o seres humanos tienen fundamento científico.

Teorías y conceptos de los sistemas de medicina tradicional

Las teorías y los conceptos de prevención, diagnóstico, mejora y tratamiento de enfermedades en la medicina tradicional se han basado históricamente en un planteamiento holístico de la persona enferma, por lo que se tratan simultáneamente sus alteraciones en los planos físico, emocional, mental, espiritual y ambiental. A consecuencia de ello, la mayoría de los sistemas de medicina tradicional pueden utilizar medicamentos herbarios o terapias basadas en procedimientos tradicionales, junto con ciertas normas de comportamiento que fomentan dietas y hábitos saludables. El holismo es un elemento fundamental de todos los sistemas de medicina tradicional. Así pues, al revisar la bibliografía sobre la medicina tradicional (tanto los medicamentos herbarios como las terapias basadas en procedimientos tradicionales), se deben tener en cuenta las teorías y los conceptos de la práctica tradicional de que se trate y la base cultural de los participantes.

Revisión de la bibliografía sobre la inocuidad y la eficacia

En la revisión de la bibliografía se debe determinar el nivel actual de documentación sobre la inocuidad y la utilización eficaz de un medicamento herbario. Se debe evaluar el diseño del estudio, tomando nota, por ejemplo, del número de pacientes,

el diagnóstico concreto, la dosis, la duración de administración, los criterios para la evaluación (como, por ejemplo, la mejora de los síntomas), la ausencia de terapia simultánea y el análisis estadístico válido.

En los casos en que la utilización tradicional de un medicamento herbario en seres humanos y la experiencia al respecto no hayan determinado su inocuidad y eficacia, serán necesarios nuevos estudios clínicos. Sin embargo, si se formula una nueva mezcla con medicamentos herbarios bien conocidos, en los requisitos para la demostración de la inocuidad y la eficacia se deben tener en cuenta los usos bien conocidos de cada uno de los medicamentos herbarios. Esa clase de información puede figurar en documentos nacionales oficiales (tales como farmacopeas o pautas oficiales de las autoridades nacionales) o en publicaciones científicas de prestigio. Sin embargo, conviene no olvidar que los nuevos métodos de preparación pueden modificar las características químicas, toxicológicas e incluso farmacológicas de los medicamentos herbarios tradicionalmente utilizados.

También se deben consultar las cuestiones relacionadas con la revisión de la bibliografía sobre ensayos clínicos, que se exponen en la parte 3.

Inocuidad

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

La ausencia de efectos secundarios notificados o documentados no es una garantía absoluta de inocuidad de los medicamentos herbarios. Sin embargo, quizá no sea necesaria una serie completa de pruebas toxicológicas. Se deben fomentar las pruebas que examinen los efectos difíciles o imposibles de detectar clínicamente. Entre las pruebas propuestas figuran las de inmunotoxicidad (por ejemplo, las pruebas sobre reacciones alérgicas), genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva. Se puede utilizar como referencia el examen que figura en el anexo III. Para estas y otras pruebas apropiadas sobre toxicidad (véase el anexo II), se pueden consultar también las *Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios* publicadas por la OMS.

Sólo cuando no se haya documentado el uso prolongado a lo largo de la historia de un medicamento herbario o cuando existan dudas sobre su inocuidad, se realizarán estudios suplementarios sobre la toxicidad *in vitro* cuando sea posible. Las pruebas *in vitro* permiten reducir el número de experimentos *in vivo*. Si se necesitan estudios *in vivo*, se llevarán a cabo de forma humanitaria, teniendo presentes la protección y los derechos de los animales. Los estudios sobre toxicidad se harán de acuerdo con principios generalmente aceptados, como los descritos en las *Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios* publicadas por la OMS.³

Eficacia

En el caso de los medicamentos herbarios y, en particular, de las mezclas de productos herbarios, es importante que los requisitos relativos a la demostración de la eficacia, incluida la documentación necesaria para fundamentar las propiedades indicadas, dependan de la naturaleza y del nivel de las indicaciones. En los casos de tratamiento de trastornos menores, indicaciones inespecíficas o utilizaciones profilácticas, puede bastar con requisitos menos estrictos (por ejemplo, estudios de observación) en cuanto a la demostración de la eficacia, en particular cuando se tengan en cuenta la magnitud de la utilización tradicional y la experiencia con un medicamento herbario particular y los datos farmacológicos que la respalden. El nivel de las pruebas y la gradación de las recomendaciones deben corresponder a la naturaleza de la enfermedad que se quiere tratar o a la naturaleza de la función física o mental que se quiere modificar y regular. Se pueden utilizar como orientación las definiciones de los niveles de prueba y la gradación de las recomendaciones de la Agencia de Política e Investigación de la Asistencia Sanitaria de los EE.UU (véase el anexo IV). También pueden servir como referencia muchos otros documentos nacionales, como las *Pautas sobre los niveles y los tipos de datos necesarios para sustentar las alegaciones sobre productos terapéuticos* publicadas por Australia (véase el anexo V).

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

Ensayos clínicos

El alcance y la concepción de dichos estudios deben basarse en la información sobre el uso tradicional obtenida de compendios nacionales oficiales y bibliografía pertinente o consultando a los médicos tradicionales.

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

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

to herbario. Otra posibilidad es utilizar un control positivo, como un tratamiento consagrado por el uso. En la parte 3 se proponen otros ejemplos de grupos testigo.

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

Los requisitos reglamentarios de las autoridades nacionales para la evaluación de los medicamentos herbarios difieren de un país a otro. Muchos gobiernos han formulado recientemente sus propias reglamentaciones nacionales sobre la medicina tradicional. Consúltese en *Regulatory situation of herbal medicines: a worldwide review* (Situación reglamentaria de los medicamentos herbarios: una reseña mundial),⁴ publicado por la OMS, un extenso repaso de la reglamentación en diversos países.

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

2.1 Tipos de terapias basadas en procedimientos tradicionales

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

2.2 Evaluación de la inocuidad y la eficacia

Teorías y conceptos

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

Inocuidad

En general, las terapias basadas en procedimientos tradicionales son relativamente inocuas, si las aplican adecuadamente profesionales bien formados. No por ello, sin embargo, dejan de ocurrir accidentes, principalmente cuando los profesionales carecen de la formación adecuada. Se deben aplicar las terapias conforme a los parámetros aceptados, y las indicaciones para la aplicación de una terapia deben basarse en pruebas siempre que sea posible. Los efectos adversos graves de las terapias son poco comunes, pero no resulta fácil obtener datos en que basarlos. En consecuencia, la evaluación de los efectos adversos se debe considerar prioritaria en la evaluación sistemática de la inocuidad de dichas terapias.

Uno de los problemas a la hora de garantizar la inocuidad de una terapia es el variable control de calidad en la fabricación del equipo terapéutico. Así pues, las medidas de seguridad más eficaces consisten en velar por que el equipo utilizado sea de calidad y por que los profesionales que lo utilicen hayan recibido una formación teórica y práctica bien supervisada. Ésas son las formas apropiadas de reducir al mínimo un reconocimiento incompetente de los pacientes, diagnósticos incorrectos y errores técnicos y de garantizar que los pacientes sean debidamente seleccionados para la terapia tradicional. También se debe velar por que el profesional sepa afrontar un posible accidente, y remitir al paciente a un médico adecuado cuando no responda a la terapia o si se produce una urgencia médica. En *Guidelines on basic training and safety in acupuncture* (Pautas sobre formación básica e inocuidad en acupuntura)⁵, publicadas por la OMS, se fomenta la utilización de la acupuntura en

condiciones de seguridad a fin de prevenir efectos nocivos en pacientes incorrectamente seleccionados para recibir ese tratamiento. Los Estados Miembros de la OMS podrían preparar pautas similares. La OMS puede prestar asistencia técnica para facilitar esas tareas.

Eficacia

En los sistemas sanitarios de varios países se han utilizado ya muchos tipos de terapias basadas en procedimientos tradicionales, tales como la acupuntura y las terapias manuales. Sin embargo, existe una demanda cada vez mayor de que se estudie y evalúe la eficacia de dichas terapias.

La eficacia de la mayoría de las formas de terapias basadas en procedimientos tradicionales depende en gran medida de la competencia de los profesionales, incluidos sus conocimientos técnicos y experiencia, lo que puede explicar en parte la disparidad o la falta de coherencia de los resultados notificados por autores diferentes, aun cuando las metodologías de los estudios fueran igualmente solventes. Los efectos inespecíficos de la terapia también pueden contribuir a la eficacia, pero resultan difíciles de medir o cuantificar. Así pues, los ensayos clínicos y otras metodologías de investigación son extraordinariamente importantes para evaluar la eficacia de las terapias basadas en procedimientos tradicionales (véase la parte 3).

3. Investigaciones clínicas

3.1 Consideraciones generales

Normalmente, las investigaciones clínicas de todas las clases de medicina convencional y tradicional tienen en cuenta la eficacia y la inocuidad y se realizan conforme a las pautas de la OMS sobre prácticas clínicas adecuadas y la Declaración de Helsinki (véase el anexo VI). Sin embargo, las investigaciones clínicas sobre la medicina tradicional no tienen por qué centrarse principalmente en la evaluación de la inocuidad, dada la larga historia de ese tipo de medicina. La información que aquí se ofrece aporta detalles suplementarios en las secciones pertinentes que versan sobre los ensayos clínicos para la evaluación de medicamentos herbarios (parte 1) y las terapias basadas en procedimientos tradicionales (parte 2).

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

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

3.2 Revisión de la bibliografía

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

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

3.3 Selección del diseño del estudio

Diseño del estudio

La investigación clínica encaminada a evaluar la medicina tradicional debe comprender los conceptos habituales en el diseño de una investigación, como los ensayos comparativos aleatorizados u otros tipos de estudios clínicos, como los estudios de observación. Se pueden consultar las pautas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. al respecto, *Orientación para la industria: concordancia científica significativa en el examen de las menciones de propiedades sanitarias de alimentos convencionales y suplementos nutricionales* (véase el anexo VII), que presentan varios tipos de estudios clínicos. La *Directriz para la buena práctica clínica*, preparada por la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (véase el anexo VIII), así como las pautas oficiales de otros organismos gubernamentales (como las que figuran en el anexo V), pueden ser también una buena fuente de referencias para el diseño de investigaciones clínicas.

Cuando se utiliza la investigación clínica para evaluar diversos sistemas y procedimientos de medicina tradicional, los conceptos convencionales del diseño de investigaciones clínicas pueden resultar, según el objetivo de la evaluación, difíciles de aplicar (véase la parte 3, sección 3.1). En esas circunstancias, se debe examinar con médicos tradicionales experimentados la elección del diseño del estudio atendiendo a las características particulares de cada caso. El diseño del estudio se puede elegir a partir de todo un espectro de diseños de investigaciones clínicas que pueden aplicarse a la evaluación de la medicina tradicional, incluidos los siguientes:

Diseño de estudios de un solo paciente

Estos estudios presentan la ventaja de que pueden adaptarse a las necesidades clínicas del paciente y al criterio terapéutico del médico, pero tienen limitaciones porque no pueden generalizarse a otros pacientes. Son apropiados para formular hipótesis de investigación, comprobar éstas en la práctica clínica diaria y perfeccionar las técnicas clínicas. Se deben propugnar los diseños de estudios de caso único que utilicen un protocolo común si éste se puede seguir sistemáticamente, para la investigación en colaboración entre médicos con experiencias diferentes. Por ejemplo, se puede evaluar la eficacia de diversos métodos especializados de acupuntura en pacientes con diversas diferencias individuales. En un diseño de estudio de este tipo, el paciente es su propio testigo. En lugar de aleatorizar al paciente para un tratamiento, se puede aleatorizar el tratamiento para un paciente.

Diseño de caja negra

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

Diseño etnográfico

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

Diseño de estudios de observación

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

Medición de los resultados del estudio

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

Selección de pacientes

Es esencial que la muestra represente a la población de pacientes a la que se generalizarían los resultados. La publicación del estudio requiere una clara descripción de los pacientes utilizando términos convencionales y tradicionales. Se debe examinar y exponer la fiabilidad de los criterios de categorización o diagnóstico utilizados en el estudio; describir exhaustivamente la procedencia de los pacientes estudiados, junto con los detalles del proceso de reclutamiento; describir y racionalizar completamente los criterios de inclusión y exclusión; y excluir cualquier posible sesgo en la selección y el reclutamiento. Los investigadores deben estar al tanto de todo error que pueda ocurrir al estudiar la medicina tradicional fuera de su contexto y sin referencia a sus teorías y conceptos tradicionales.

Cuando la investigación entrañe técnicas dependientes de conocimientos especializados que pueden diferir de un médico a otro, debe correr a cargo de más de un médico a fin de aumentar las posibilidades de generalización de los resultados.

Tamaño de la muestra

El número de pacientes de un estudio debe ser suficiente para que se puedan determinar todas las diferencias clínicas importantes entre los grupos del estudio. Respecto del diseño del estudio, los métodos estadísticos utilizados deben ser apropiados para el análisis propuesto de su resultado.

Grupos testigo

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

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

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

En los ensayos clínicos se pueden utilizar testigos diferentes para responder a preguntas diferentes. En los casos en que sea posible, es deseable la utilización de un placebo, porque proporciona elementos de prueba de mayor calidad. Los ensayos con un testigo que recibe un tratamiento con placebo no van encaminados a determinar simplemente si se trata de un tratamiento valioso, sino también si es más valioso que un tratamiento testigo. Así, permite a los investigadores distinguir los efectos específicos del tratamiento de los inespecíficos para determinar si el costo, el riesgo y el esfuerzo suplementarios que entraña valen la pena. También es importante para entender el mecanismo de un tratamiento y lo mismo se puede decir de la evaluación de todos los medicamentos. No sólo reviste interés académico, sino que además tiene valor práctico, en particular para la obtención de nuevos tratamientos a partir de los tradicionales. Sin embargo, en algunos casos los ensayos con placebo no son posibles (véase la sección sobre los ensayos clínicos en la parte 1).

Para determinar si el medicamento herbario es útil en el marco de las mejores prácticas actuales, es preferible comparar un medicamento herbario con un tratamiento bien establecido y otro grupo testigo (de la lista de grupos testigo).

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

Aleatorización

La aleatorización ha sido un avance enorme en la preparación de grupos comparables para evaluar intervenciones terapéuticas. Es esencial controlar diversos sesgos conocidos e incluso desconocidos. No obstante, hay muchas situaciones en las que la aleatorización puede resultar imposible o inapropiada desde el punto de vista

ético. La mejor forma de resolver este problema es probablemente la selección idónea de los tratamientos testigo.

Valoración con anonimato

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

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

Evaluación de la calidad de vida

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

Otras cuestiones relacionadas con intervenciones terapéuticas

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

- ◆ descripción de la intervención terapéutica;
- ◆ razones para la selección de la intervención terapéutica;
- ◆ razones para la elección de los resultados del estudio;
- ◆ descripción de las mediciones de los resultados, incluido un examen de la validez y la fiabilidad de las mediciones;
- ◆ un protocolo completo para las mediciones (incluidos el momento y la forma en que se hicieron), y

- ♦ una declaración clara de los resultados previstos en que se haya basado el método estadístico.

Se deben tener en cuenta también las siguientes cuestiones:

- ♦ Se debe definir claramente el tipo de intervención. En el tratamiento con medicamentos herbarios, se debe incluir también, por ejemplo, información sobre la composición y la fabricación de productos herbarios acabados. En la terapia basada en procedimientos tradicionales, se debe incluir, por ejemplo, información sobre los instrumentos y el equipo utilizados.
- ♦ Se deben tener en cuenta la formación, las aptitudes y la experiencia del médico tradicional y examinar las cuestiones relativas a la variabilidad terapéutica de cada médico y la de grupos de médicos. Lo ideal sería que la capacidad diagnóstica del profesional fuera fiable.
- ♦ Si el entorno es un componente importante de un tratamiento, se deben describir sus rasgos esenciales.
- ♦ Se debe describir completamente la dosis, frecuencia y duración de un tratamiento. La «dosis» en las terapias basadas en procedimientos tradicionales se refiere a un conjunto de características relacionadas con cada uno de los episodios de la terapia, que pueden variar en gran medida de unos sistemas de medicina tradicional a otros. En acupuntura, por ejemplo, la «dosis» comprende la fuerza de una manipulación física, la duración de cada uno de los episodios de terapia, la duración de la manipulación con agujas, el número de repeticiones de un procedimiento, el número de agujas utilizadas, la profundidad de la estimulación, la sensación provocada por las agujas (en su caso), los detalles de cualquier estimulación eléctrica, incluidos estímulo, frecuencia, intensidad, etc. La «dosis» utilizada en cualquier estudio debe estar basada en la bibliografía pertinente y en la experiencia de los médicos tradicionales.
- ♦ Se debe exponer claramente la duración del seguimiento, cuya duración ha de ser apropiada para el tratamiento aplicado. En pacientes con dolor agudo, el seguimiento se debe hacer dentro de un periodo de 24 horas. En pacientes con dolor crónico es conveniente un seguimiento mínimo de varios meses (por ejemplo, 3-6 meses).
- ♦ Se deben evaluar e indicar las consideraciones temporales. En el diseño del estudio se deben tener en cuenta las variaciones estacionales, importantes para algunos sistemas de medicina tradicional. También debe figurar un lapso apropiado para que se demuestre la eficacia del tratamiento. Se debe exponer claramente el número de tratamientos que se aplicarán en un lapso finito.

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

4. Otras cuestiones y consideraciones

4.1 Cuestiones pragmáticas relativas a la investigación

La infraestructura para la investigación en materia de medicina tradicional está mucho menos desarrollada que la de la medicina convencional. Sin embargo, hoy se pide con insistencia creciente que se determine la inocuidad y la eficacia de la medicina tradicional a fin de que el público pueda considerarla una opción más. En el desarrollo de la medicina tradicional, es importante que se preste apoyo a la creación de la infraestructura apropiada en el ámbito académico y en otras instituciones de la medicina tradicional.

Otras cuestiones pragmáticas dignas de consideración son la financiación, las instalaciones y la participación de personal de investigación y médicos tradicionales adecuadamente capacitados.

Se debe hacer la investigación clínica en condiciones que garanticen una adecuada seguridad para los sujetos. La institución seleccionada debe tener instalaciones idóneas, incluidos laboratorios y equipo, en caso de que sean necesarios, y suficiente personal administrativo, médico y auxiliar para prestar el apoyo necesario al estudio. Se dispondrá de los medios necesarios para afrontar cualesquiera emergencias que surjan.

Si es necesario un estudio multicéntrico, tal vez haya que disponer de un sistema administrativo especial para velar por que varios investigadores lleven a cabo el estudio simultánea y adecuadamente en diferentes centros y siguiendo el mismo protocolo. Será necesario formar a investigadores de diferentes centros para que sigan el mismo protocolo y normalizar los métodos de selección de pacientes, interrupción de la participación de pacientes, administración y recogida y evaluación de datos. Durante las fases de planificación, ejecución y evaluación es preciso celebrar las consultas apropiadas para garantizar la coherencia metodológica.

4.2 Aspectos éticos

En todos los ensayos clínicos se deben aplicar las directrices éticas internacionales para la investigación biomédica con seres humanos (véase el anexo VI). Un comité de ética debe examinar cada uno de los ensayos conforme a las pautas de cada una de las instituciones.

Siempre que sea procedente, se debe facilitar un tratamiento de rescate a los pacientes en un ensayo clínico que entrañe la utilización de un placebo o un tratamiento cuyos resultados aún no hayan demostrado su eficacia. La utilización de un tratamiento de rescate puede ser una medición secundaria del resultado.

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

4.3 Educación y capacitación

Se debe alentar y pedir a todos los dispensadores de medicina tradicional que tengan la capacitación idónea en materia de medicina convencional y tradicional, pues su formación y aptitudes afectarán a la inocuidad y la eficacia del tratamiento. Los profesionales deben actualizar continuamente sus conocimientos teóricos y prácticos para que, en caso necesario, puedan realizar investigaciones clínicas dentro de su especialidad particular. Las pautas sobre formación básica e inocuidad en acupuntura⁵ publicadas por la OMS constituyen un ejemplo de capacitación para todos los dispensadores de asistencia sanitaria en forma de acupuntura.

4.4 Sistemas de vigilancia

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

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

Referencias

- 1) Organización Mundial de la Salud. Quality control methods for medicinal plant materials. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1998.
- 2) Organización Mundial de la Salud. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. I. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999.
- 3) Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Pacífico Occidental. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Pacífico Occidental, 1993.
- 4) Organización Mundial de la Salud. Regulatory situation of herbal medicines: a worldwide review. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1998 (documento inédito WHO/TRM/98.1; se puede solicitar a Medicina Tradicional (TRM/EDM/HTP), Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27 (Suiza)).
- 5) Organización Mundial de la Salud. Guidelines on basic training and safety in acupuncture. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999 (documento inédito WHO/EDM/TRM/99.1; se puede solicitar a Medicina Tradicional (TRM/EDM/HTP), Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27 (Suiza)).

Anexos

Nota

Los siguientes anexos son una adaptación de numerosos materiales diferentes preparados por la OMS y otras organizaciones. Así pues, todas las referencias en los anexos a otras secciones o partes se refieren al documento original y no a este documento. Si se desean más detalles, consúltense los documentos originales.

Anexo I. Pautas para la evaluación de los medicamentos herbarios^a

Introducción

Para los fines de las presentes pautas, se definen los medicamentos herbarios del modo siguiente:

Productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estén formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales o combinaciones de ellos, en bruto o en forma de preparaciones de plantas. Por materiales vegetales se entienden jugos, resina, aceites grasos, aceites esenciales o cualesquiera otras sustancias de esa naturaleza. Los medicamentos herbarios pueden contener excipientes, además de los principios activos. No se consideran medicamentos herbarios los que contienen material vegetal combinado con sustancias activas químicamente definidas, incluidos constituyentes de plantas aislados y químicamente definidos.

Excepcionalmente, en algunos países los medicamentos herbarios pueden contener también, conforme a la tradición, principios activos naturales, orgánicos o inorgánicos que no sean de origen vegetal.

En el último decenio se ha observado un importante aumento en la utilización de medicamentos herbarios. De resultados de la promoción que la OMS ha hecho de la medicina tradicional, los países han venido solicitando la ayuda de la Organización para seleccionar medicamentos herbarios inocuos y eficaces que se puedan utilizar en los sistemas nacionales de asistencia sanitaria.

En 1991, el Director General de la OMS, en un informe que presentó a la 44^a Asamblea Mundial de la Salud, subrayó la gran importancia de las plantas medicinales para la salud de las personas y las comunidades. Antes, en 1978, la 31^a Asamblea Mundial de la Salud había adoptado una resolución (WHA31.33) en la que solicitaba al Director General que dispusiera la compilación y actualización periódica de una clasificación terapéutica de las plantas medicinales, relacionada con la clasificación terapéutica general de todos los medicamentos; tiempo después, la Asamblea, en la resolución WHA40.33, aprobada en 1987, instó a los Estados Miembros a que garantizaran la inspección de la calidad de los medicamentos derivados de remedios tradicionales a base de plantas, utilizando técnicas modernas y aplicando normas adecuadas y prácticas correctas de fabricación; y en la resolución WHA42.43, de 1989, instó a los Estados Miembros a que implantaran

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

medidas con el fin de reglamentar y controlar los productos elaborados a partir de plantas medicinales y establecer y mantener normas adecuadas. Además, la Conferencia Internacional de Atención Primaria de Salud, celebrada en Alma-Ata (URSS) en 1978, recomendó, entre otras cosas, que en las políticas y las medidas de reglamentación farmacéutica nacionales se diera cabida a los remedios tradicionales de utilidad demostrada.

En los países desarrollados, el resurgimiento del interés por los medicamentos herbarios ha sido el resultado de la preferencia de muchos consumidores por los productos de origen natural. Además, a menudo los medicamentos herbarios manufacturados acompañan a los inmigrantes procedentes de países en los que los medicamentos tradicionales desempeñan una función importante.

Tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados, se debe facilitar a los consumidores y los dispensadores de asistencia sanitaria información actualizada y autorizada sobre las propiedades beneficiosas y los posibles efectos nocivos de todos los medicamentos herbarios.

Con ocasión de la Cuarta Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica, celebrada en Tokio en 1986, se organizó un curso práctico sobre la reglamentación de medicamentos herbarios objeto de comercio internacional. En 1989 se celebró en París otro curso práctico sobre el mismo tema como parte de la Quinta Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica. Ambos cursos centraron su atención en la explotación comercial de los medicamentos tradicionales en forma de productos etiquetados y de venta libre. En la reunión de París se llegó a la conclusión de que la Organización Mundial de la Salud debía examinar la conveniencia de preparar un modelo de pautas en las que figuraran elementos básicos de legislación para ayudar a los países que desearan implantar sistemas apropiados de reglamentación y registro de esos productos.

El objetivo de las presentes pautas es formular criterios básicos para la evaluación de la calidad, la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios y, en consecuencia, ayudar a los organismos nacionales de reglamentación, las organizaciones científicas y los fabricantes a evaluar la documentación, los informes y los expedientes que se les presenten respecto de dichos productos. Como norma general, en esa evaluación se tendrá en cuenta la experiencia tradicional, es decir, la utilización prolongada y los antecedentes médicos, históricos y etnológicos de dichos productos. La definición de utilización prolongada puede variar según los países, pero debe ser como mínimo de varios decenios. Por consiguiente, en la evaluación se deberán tener en cuenta las descripciones que aparezcan en la bibliografía médica o farmacéutica o en fuentes análogas, o los conocimientos documentados sobre la aplicación de un medicamento herbario sin una limitación de tiempo claramente determinada. Se deberán tener en cuenta las autorizaciones de comercialización otorgadas a productos semejantes.

El empleo prolongado y sin contratiempos manifiestos de una sustancia suele dar testimonio de su inocuidad. Con todo, en algunos casos la investigación de la posible toxicidad de sustancias naturales ampliamente utilizadas como ingredientes de esas preparaciones ha revelado posibilidades antes insospechadas de toxicidad sistémica, carcinogenicidad y teratogenicidad. Se deben comunicar de modo rápido y fiable esos hallazgos a los servicios de reglamentación. Además, éstos deben tener la autoridad necesaria para reaccionar sin demora a esos avisos, ya sea retirando los productos registrados que contengan las sustancias sospechosas, modificando la li-

cencia de esos productos o cambiando la clasificación de las sustancias para que sólo puedan usarse por prescripción médica.

Evaluación de la calidad

Evaluación farmacéutica

Debe abarcar todos los aspectos importantes de la evaluación de la calidad de los medicamentos herbarios. Normalmente bastará con hacer referencia a una monografía de la farmacopea, en caso de que exista. De no ser así, se deberá presentar una monografía con el mismo formato que en una farmacopea oficial.

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

Material vegetal bruto

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

Preparaciones vegetales

Las preparaciones vegetales comprenden materiales vegetales triturados o pulverizados, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos obtenidos por presión y preparaciones obtenidas por fraccionamiento, purificación o concentración. Se describirá en detalle el proceso de fabricación. Si durante éste se añaden otras sustancias para ajustar la preparación vegetal a cierta concentración de constituyentes activos o característicos o para cualquier otro fin, en la descripción del procedimiento se mencionarán las sustancias añadidas. Se deberá indicar el método de identificación y, si es posible, de análisis de la preparación vegetal. Si no es posible identificar un principio activo, bastará con identificar una sustancia o mezcla de sustancias características (por ejemplo, mediante el perfil cromatográfico) para velar por la calidad uniforme de la preparación.

Producto acabado

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

En el caso de los productos acabados de importación, se pedirá la confirmación del estado reglamentario en el país de origen. Se deberá aplicar el Sistema OMS de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.

Estabilidad

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

Evaluación de la inocuidad

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

Se deberá facilitar una revisión de la bibliografía pertinente, junto con los artículos originales o las referencias correspondientes. Si se cuenta con una monografía oficial o resultados de exámenes oficiales, podrán usarse como referencia. Con todo, aunque la utilización prolongada sin que se haya documentado riesgo alguno puede indicar que un medicamento es inocuo, no siempre resulta claro en qué grado se puede confiar exclusivamente en la utilización prolongada como garantía de inocuidad, habida cuenta de la inquietud manifestada en los últimos años por los peligros a largo plazo de ciertos medicamentos herbarios.

Se deberán documentar los efectos secundarios notificados conforme a los procedimientos normales de farmacovigilancia.

Estudios toxicológicos

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

Documentación de la inocuidad basada en la experiencia

Como norma básica, al evaluar la inocuidad se debe tener en cuenta la documentación sobre un largo periodo de utilización. Así pues, cuando no se cuente con estudios toxicológicos detallados, la evaluación del riesgo habrá de basarse en la experiencia documentada de utilización prolongada sin indicios de problemas en materia de inocuidad. No obstante, aun en los casos de medicamentos utilizados durante un largo periodo, pueden haber existido riesgos toxicológicos crónicos que hayan pasado inadvertidos. Habrá que especificar el periodo de utilización, los trastornos de salud tratados, el número de usuarios y los países con experiencia al respecto. Si se conoce un riesgo toxicológico, habrá que presentar los datos de toxicidad. Se documentará la evaluación del riesgo, ya sea independiente de la dosis o relacionado con ella. En este último caso, la especificación de la posología será una parte importante de la evaluación del riesgo. De ser posible, se explicarán los riesgos. Se documentarán las posibilidades de utilización incorrecta, abuso o dependencia. Si no se puede documentar la utilización tradicional prolongada o si hay dudas sobre la inocuidad del producto, se presentarán datos sobre la toxicidad.

Evaluación de la eficacia

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

Actividad

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

Pruebas exigidas para respaldar las indicaciones

Se deberán especificar las indicaciones del medicamento. En el caso de los medicamentos tradicionales, los requisitos para probar la eficacia dependerán del tipo de indicación. En el del tratamiento de trastornos leves o con indicaciones inespecíficas, se puede justificar que los requisitos para probar la eficacia sean algo menos estrictos, teniendo en cuenta la antigüedad del uso tradicional. Esas mismas consideraciones son aplicables a la utilización profiláctica. Se tendrán en cuenta las experiencias sobre casos individuales registradas en los informes de médicos, profesionales de medicina tradicional o pacientes tratados.

En los casos en que no se haya determinado la utilización tradicional, se requerirán pruebas clínicas apropiadas.

Productos combinados

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

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

Cuando se trate de una nueva asociación de sustancias ya conocidas, se exigirá una explicación detallada que incluya los límites posológicos de eficacia y la compatibilidad de los ingredientes, además de documentar el conocimiento tradicional de cada uno de los ingredientes. Todos los principios activos deben contribuir a la eficacia del medicamento.

Puede ser necesario hacer estudios clínicos para justificar la eficacia de un nuevo ingrediente y su efecto positivo en la combinación.

Utilización prevista***Información sobre el producto para el consumidor***

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

Generalmente, bastarán los siguientes datos:

- ◆ nombre del producto
- ◆ lista cuantitativa de los principios activos
- ◆ forma farmacéutica

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

Se recomienda identificar los principios activos por el nombre botánico en latín, además del nombre común en el idioma que prefiera el organismo nacional de reglamentación.

A veces no se dispondrá de toda la información que sería deseable, por lo que los organismos de reglamentación deberán determinar sus requisitos mínimos.

Promoción

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

Utilización de estas pautas

La finalidad de estas pautas para la evaluación de medicamentos herbarios es facilitar la labor de los organismos de reglamentación, las entidades científicas y la industria en cuanto a la elaboración, la evaluación y el registro de esos productos. La evaluación reflejará los conocimientos científicos recopilados en esa esfera. Dicha evaluación podría ser la base para la futura clasificación de los medicamentos herbarios en diferentes partes del mundo. Además de los productos de origen vegetal, se podrían evaluar de forma semejante otros tipos de medicamentos tradicionales.

Para reglamentar y fiscalizar con eficacia los medicamentos herbarios objeto de comercio internacional debe existir también una estrecha coordinación entre las instituciones nacionales que sean capaces de examinar periódicamente todos los aspectos de su producción y utilización, así como realizar o patrocinar estudios para evaluar la eficacia, la toxicidad, la inocuidad, la aceptabilidad, el costo y el valor relativo de esos productos en comparación con otros fármacos utilizados en la medicina moderna.

Anexo II. Pautas de investigación para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos herbarios^a

Definición de términos

Medicamento herbario

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

Compuesto caracterizante

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

Actividad biológica

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

Actividad terapéutica

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

Materiales vegetales elaborados

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

Preparaciones medicinales de materiales vegetales

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

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

Pautas para la investigación de la toxicidad de los medicamentos herbarios

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

Prueba de toxicidad aguda

Especies animales

Algunos organismos de reglamentación exigen que se utilicen al menos dos especies, una de ellas de roedores y la otra de no roedores.

Sexo

En al menos una de las especies se utilizarán machos y hembras.

Número de animales

En el caso de los roedores, cada uno de los grupos debe componerse de al menos cinco animales por sexo. En el caso de los otros animales, cada grupo debe componerse de al menos dos animales por sexo.

Vía de administración

Normalmente, la vía oral es suficiente, pues se trata de la vía de administración clínica normal. Sin embargo, algunos organismos de reglamentación proponen además la vía parenteral.

En los casos en que se propone administrar la preparación herbaria a un sujeto humano por vía parenteral, puede bastar con utilizar sólo esta vía para la prueba con animales.

Dosis

En roedores, se utilizará un número suficiente de dosis distintas para determinar la dosis letal aproximada. En otros animales, se utilizará un número suficiente de dosis distintas para la observación de signos manifiestos de toxicidad.

Frecuencia de administración

Se administrará la sustancia de prueba en una o más dosis durante un periodo de 24 horas.

Observación

Se observarán los signos de toxicidad así como su gravedad, aparición, progresión y reversibilidad y se registrarán en relación con la dosis y el tiempo. Como norma general, los animales serán observados durante al menos siete a catorce días.

Se practicará la autopsia de los animales que mueran durante el periodo de observación y también de los roedores que sobrevivan al final del periodo de observación.

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

Prueba de toxicidad a largo plazo

Especies animales

Muchos organismos de reglamentación exigen que se utilicen al menos dos especies, una de roedores y otra de no roedores.

Sexo

Normalmente, se utilizará el mismo número de animales machos y hembras.

Número de animales

En el caso de los roedores, cada grupo constará de al menos diez machos y diez hembras; en el de los otros animales, de al menos tres machos y tres hembras.

Cuando se programen exámenes intermedios, el número de animales se aumentará en consecuencia.

Vía de administración

Normalmente se utilizará la vía de administración clínica prevista.

Periodo de administración

El periodo de administración de la sustancia de prueba dependerá del periodo previsto de utilización clínica. El periodo de administración del estudio de toxicidad puede variar de país a país, según su reglamentación particular.

El siguiente cuadro refleja los diversos periodos de administración:

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

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

Dosis

Se deben utilizar grupos que reciban al menos tres dosis diferentes.

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

Observaciones y exámenes

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

1. ***Signos generales, peso corporal e ingesta de alimento y agua***
En todos los animales de experimentación se observarán diariamente los signos generales y se medirá periódicamente el peso corporal y la ingesta de alimento. En caso de que sea útil, se determinará también la ingesta de agua. La frecuencia de las mediciones será, normalmente, la siguiente:
 - **Peso corporal:** antes de iniciar la administración del medicamento, al menos una vez a la semana durante los tres primeros meses de administración y al menos una vez cada cuatro semanas posteriormente.
 - **Ingesta de alimento:** antes de iniciar la administración del medicamento, al menos una vez a la semana durante los tres primeros meses de administración y al menos una vez cada cuatro semanas posteriormente. Si se administra la sustancia de la prueba mezclada con el alimento, se medirá la ingesta una vez a la semana.
2. ***Análisis hematológico***
En el caso de los roedores, se tomarán muestras de sangre antes de la autopsia; en el de los otros animales, antes de iniciar la administración de medicamentos, al menos una vez durante el periodo de administración (en el caso de estudios que duren más de un mes) y antes de la autopsia.

Tanto en los análisis hematológicos como en los bioquímicos, es conveniente incluir el mayor número posible de parámetros.
3. ***Pruebas de las funciones renal y hepática***
Como el hígado y los riñones son los órganos habituales del metabolismo y la excreción, los agentes potencialmente tóxicos les afectan fácilmente; se vigilarán sus funciones en los estudios de toxicidad a largo plazo.

En el caso de los roedores, se seleccionará un número fijo de animales de cada grupo y se efectuará un análisis de orina antes de iniciar la administración del medicamento y al menos una vez durante el periodo de administración.

4. *Pruebas de otras funciones*

Si procede, se efectuarán pruebas visuales y auditivas y un encefalograma. En el caso de los roedores, se procederá a un examen oftalmológico de un número determinado de animales de cada uno de los grupos al menos una vez durante el periodo de administración; en los no roedores, todos los animales serán examinados antes de iniciar la administración del medicamento y al menos una vez durante el periodo de administración.

5. Se procederá lo antes posible a la autopsia de los animales cuya muerte se descubra en el examen. Se hará un examen macroscópico de órganos y tejidos. Además, cuando sea posible, se harán mediciones del peso de los órganos y exámenes histopatológicos para intentar descubrir la causa de la muerte y la naturaleza (gravedad o grado) de los cambios toxicológicos habidos.
6. Para obtener la mayor cantidad posible de información útil durante el periodo de administración, se sacrificarán todos los animales moribundos en lugar de dejarlos morir. Previamente se registrarán las observaciones clínicas y recogerán muestras de sangre para los análisis hematológico y bioquímico de la sangre. Al hacer la autopsia, se registrarán los datos del examen macroscópico de los órganos y los tejidos, se anotará el peso de los órganos y se hará un examen histopatológico completo para intentar caracterizar la naturaleza (gravedad o grado) de todos los cambios tóxicos.

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

Recuperación tras los efectos tóxicos

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

Anexo III. Informe de una Consulta de la OMS sobre la medicina tradicional y el SIDA: evaluación clínica de medicamentos tradicionales y productos naturales^a

Consideraciones preclínicas

Los participantes examinaron diversas cuestiones relacionadas con las fases preclínicas en la elaboración de los medicamentos tradicionales y otros productos naturales para el tratamiento del SIDA. A continuación se resumen las cuestiones más importantes.

Verificación botánica

La realización de un ensayo clínico en condiciones controladas requiere un abastecimiento constante de un producto cuya identificación y caracterización botánicas se puedan verificar. Podría decirse que la deficiencia más grave de los productos herbarios comerciales es la falta de garantía respecto de la identidad de las especies vegetales. Si no existe una base química fiable para determinar la identidad y la morfología botánica queda destruida durante la formulación por procesos como la pulverización y la extracción, sólo la certificación botánica independiente puede aportar la garantía necesaria.

Un sistema de certificación botánica, organizado a semejanza del Sistema OMS de certificación de productos farmacéuticos, sería un estímulo internacional inestimable para conseguir una garantía de la calidad botánica. Se exigiría a todo cultivador o proveedor profesional de material de plantas medicinales que presentara al organismo botánico nacional pertinente una muestra apropiada de la planta, en un estado de suficiente integridad que permita la identificación física con vistas a la confirmación de la identidad de la especie. De ser apropiada, se expediría un certificado en el que se indicaría el nombre binomial en latín actualmente aceptado y sus sinónimos, junto con sus nombres comunes habituales y el del autor que la haya descrito, así como el lugar y la fecha de la recolección. Se podría registrar a los cultivadores profesionales en el organismo nacional, e inspectores capacitados o botánicos competentes podrían recoger muestras para ensayos. Se normalizarían los productos de plantas con actividad farmacológica comprobada a partir de la correlación de la actividad con determinadas concentraciones de su principio activo conocido o con perfiles químicos apropiados. También se verificarían los productos para descubrir la presencia de «sustancias caracterizantes», en los casos

^a Adaptado de *Report of a WHO Consultation on traditional medicine and AIDS: clinical evaluation of traditional medicines and natural products*. Ginebra, 26-28 de septiembre de 1990. 1990: 5-7 (documento inédito WHO/TRM/GPA/90.2; se puede solicitar a Medicina Tradicional (TRM/EDM/HTP, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27 (Suiza)).

pertinentes, con vistas a una confirmación suplementaria de su origen botánico. Se deberían indicar las partes de la planta utilizadas para hacer cada una de las preparaciones y también instrucciones detalladas para su recolección (por ejemplo, fase del crecimiento), conservación y elaboración, antes y después de la formulación.

Actividad farmacológica

Antes de analizar un nuevo medicamento de estructura química conocida en un ensayo clínico se debe disponer de datos adecuados resultantes de estudios *in vivo* o *in vitro* para convalidar su supuesta eficacia terapéutica. En el caso de los remedios herbarios conocidos, los procedimientos actuales de los médicos tradicionales o los informes que figuren en la bibliografía pueden brindar los elementos de prueba.

El establecimiento de una correlación de actividad farmacológica con algún componente de la planta constituye una ayuda inestimable para garantizar la comparabilidad entre las preparaciones de un producto de una planta medicinal. En el caso de la infección por VIH, se dispone de varios métodos *in vitro* para evaluar la actividad antiviral. El análisis anti-VIH *in vitro* podría propiciar también un análisis químico de los principios activos.

Inocuidad

Hay varios aspectos de la inocuidad que se deben tener en cuenta en el caso de productos herbarios candidatos a un ensayo clínico. El primer requisito es el de descubrir cualquier posible toxicidad mediante una búsqueda exhaustiva en la bibliografía y la evaluación de los resultados obtenidos en pruebas toxicológicas preclínicas. Las diversas pruebas preclínicas disponibles para la evaluación de un medicamento sintético antes de iniciar los ensayos clínicos son bien conocidas. En cambio, no se sabe si es necesario que las pruebas preclínicas sean tan exhaustivas en el caso de los medicamentos tradicionales.

La utilización de remedios vegetales tradicionales desde antiguo puede brindar importante información sobre los efectos farmacológicos en los seres humanos de un grupo determinado de compuestos químicos, información de la que no se suele disponer cuando se inician los ensayos sobre un nuevo medicamento sintético. Como en muchos casos los remedios herbarios llevan siglos utilizándose y su preparación ha sido descrita en textos clásicos de la medicina tradicional, no se los puede considerar «medicamentos nuevos» en el mismo sentido que los nuevos medicamentos experimentales de la industria farmacéutica, que suelen ser entidades químicas puras y bien caracterizadas, nunca utilizadas en seres humanos. Así pues, los requisitos en materia de pruebas formulados por los organismos de reglamentación para garantizar la inocuidad de los «nuevos medicamentos» no son necesariamente aplicables a los remedios tradicionales. En éstos puede bastar un número más limitado de pruebas toxicológicas preclínicas. También se debe tener en cuenta el costo de la realización de pruebas toxicológicas exhaustivas en animales en los países en desarrollo, en particular en los casos en que la infraestructura de laboratorio sea limitada. Además, dichas pruebas requieren tiempo, cuya pérdida no se puede justificar cuando no se disponga de ningún otro tratamiento. Así, las pruebas limitadas de un medicamento herbario en animales pueden estar justificadas por la utilización anterior del remedio en una enfermedad humana y por el carácter mortal del SIDA.

Cuando un remedio herbario se utiliza desde hace mucho tiempo, las políticas nacionales en materia de pruebas pueden permitir que pase directamente a la evaluación clínica sin pruebas toxicológicas o preclínicas previas. Otros remedios pueden requerir al menos algunas pruebas toxicológicas preclínicas. La determinación de los requisitos en materia de pruebas en cada país incumbirá a sus autoridades, en el marco de su propia reglamentación, y se basará en datos científicos pertinentes sobre la preparación herbaria y la historia de su utilización en seres humanos.

Cuando un remedio tradicional presenta una actividad prometedora, ya sea en un bioensayo o en un estudio humano, las investigaciones suplementarias pueden brindar un principio activo químicamente definido, que después se podría considerar un «nuevo medicamento» y cuya inocuidad y eficacia habría que someter a las pruebas previstas por los organismos de reglamentación. Sin embargo, esos agentes activos recibirían probablemente una consideración especial (procedimiento acelerado) por la urgente necesidad de nuevos medicamentos eficaces contra el SIDA.

Otra consideración relativa a la inocuidad es el reconocimiento rápido de cualesquiera episodios tóxicos que puedan producirse durante un ensayo clínico. Durante un ensayo clínico en personas con SIDA puede resultar particularmente difícil reconocer los episodios tóxicos, por el gran número de sistemas de órganos que suelen resultar afectados una vez declarada la enfermedad y la presencia de enfermedades secundarias o infecciones oportunistas. Así, los efectos secundarios nocivos pueden quedar enmascarados por la progresión normal del SIDA y las enfermedades conexas y puede resultar difícil determinar si un nuevo medicamento acelera en realidad el avance de la enfermedad. También es posible que la incidencia y la magnitud de la toxicidad del medicamento aumenten en los órganos afectados por el SIDA o enfermedades relacionadas con el SIDA, problema que incluso las pruebas exhaustivas en animales pueden no predecir.

Todos los pacientes con SIDA, en particular los que participen en ensayos clínicos, deben ser reconocidos exhaustivamente en busca de enfermedades subyacentes que quizá aún no hayan cobrado importancia clínica. Esas enfermedades son particularmente importantes cuando pueden afectar a las funciones renal o hepática y, por tanto, impedir la eliminación adecuada del medicamento. Así pues, se debe caracterizar perfectamente el estado general de salud en el momento en que se evalúe a un paciente para su participación en un estudio.

Como siempre existe la posibilidad de que se produzca una reacción adversa durante las pruebas de un nuevo medicamento, el diseño del estudio debe comprender un plan de tratamiento para los pacientes que experimenten alguna manifestación de toxicidad medicamentosa. Esos problemas pueden exacerbarse en los pacientes de SIDA por su susceptibilidad a las infecciones secundarias, que pueden requerir tratamiento con medicamentos suplementarios. Las enfermedades secundarias y los medicamentos utilizados para tratarlas aumentan la probabilidad de que aparezcan interacciones medicamentosas adversas y reacciones adversas a los propios medicamentos. En el plan preclínico se deben abordar esas posibilidades.

Consideraciones clínicas

Se deben realizar todos los ensayos clínicos conforme a un protocolo escrito y aprobado antes de que comience el estudio. Los protocolos más satisfactorios son los diseñados en colaboración por un equipo de expertos representantes de diversas disciplinas. En el protocolo se debe incluir una justificación del ensayo y se debe formular claramente la pregunta que el ensayo vaya destinado a responder. También

se debe determinar claramente la población del ensayo, indicando los criterios de inclusión y exclusión y los procedimientos que se utilizarán para reclutar a los participantes en el estudio y asignarles diferentes protocolos de tratamiento. Los pacientes del estudio deben tener confirmada la infección por el VIH, ya sea asintomática o sintomática temprana; en la mayoría de los casos, se excluirá a los niños y las mujeres embarazadas o lactantes. Se puede reclutar a los pacientes en centros de pruebas voluntarias y en dispensarios que traten el SIDA u otras enfermedades de transmisión sexual. Se debe obtener el debido consentimiento informado de cada uno de los pacientes y todos ellos deben tener la oportunidad de recibir asesoramiento adecuado. En el protocolo se definirá la apropiada vigilancia clínica para detectar la toxicidad y determinar la eficacia, y un plan para afrontar la toxicidad del medicamento, en caso de que se produzca.

Se mantendrá un registro detallado de cada uno de los pacientes en el estudio, que comprenderá la documentación del consentimiento informado, un historial médico, detalles del tratamiento recibido e informes sucintos de todos los reconocimientos físicos, evaluaciones de seguimiento y resultados de las pruebas de laboratorio.

Se juzgará la eficacia a partir de puntos finales definidos como síntomas o signos clínicos concretos, desarrollo de infecciones oportunistas particulares o marcadores de laboratorio con valor de pronóstico. Se vigilará la inocuidad a partir de síntomas o signos, prestando atención particular a los puntos finales que pueden indicar formas de toxicidad previsibles. También se deben vigilar los indicadores de laboratorio de la toxicidad hepática, renal, cardíaca y hematológica.

La evaluación del ensayo se efectuará utilizando los datos estadísticos apropiados.

Lo ideal es que el diseño del estudio sea con anonimato, aleatorizado y con testigos tratados con placebo. Un diseño cruzado puede presentar problemas en la interpretación de los resultados, tanto por la incertidumbre respecto del lapso durante el cual puede actuar un medicamento como porque el estado de un paciente puede cambiar durante las dos fases del estudio.

Se deben adoptar todos los medios necesarios para abordar los problemas relativos a la preparación, el control de la calidad y la normalización de las dosis en el caso de las preparaciones herbarias, así como para encontrar un placebo satisfactorio.

Recomendaciones

Sólo si las recomendaciones para la utilización de remedios herbarios tradicionales se basan en estudios según los cuales resulten creíbles y aceptables, podrán desempeñar su función en el sistema sanitario. Así, los estudios con medicamentos herbarios deben satisfacer los mismos criterios de eficacia e inocuidad que los producidos por la moderna industria farmacéutica.

En ese marco, en la consulta se formularon una serie de pautas para los ensayos clínicos con productos de la medicina tradicional utilizados en el tratamiento del SIDA y las enfermedades relacionadas con él.

En la consulta se hicieron también las siguientes recomendaciones:

1. Se debe distribuir ampliamente este informe para que se puedan aplicar las pautas fácil e inmediatamente en los países donde pueden existir posibles remedios.

2. Se deben utilizar las pautas como base para la realización de ensayos clínicos con vistas a la evaluación de medicamentos tradicionales y productos naturales.
3. La OMS debe vigilar las consecuencias de la utilización de las pautas en el nivel nacional para determinar todas las posibles necesidades de revisión.
4. En el plazo de dos años se debe convocar una segunda consulta para revisar las pautas a partir de la experiencia obtenida con su utilización.
5. El Programa de Medicina Tradicional de la OMS y el Programa Mundial de la OMS sobre el SIDA deben determinar conjuntamente instituciones idóneas de los países en desarrollo en las que se pueda hacer la evaluación clínica de medicamentos tradicionales y productos naturales para el tratamiento del SIDA.
6. El Programa de Medicina Tradicional de la OMS, en colaboración con los programas apropiados de la Organización, debe convocar otras consultas a fin de adaptar las pautas para la evaluación clínica de los medicamentos tradicionales a la lucha contra otras enfermedades primarias que constituyan un problema en los países en desarrollo, como el paludismo y otras enfermedades parasitarias.

Anexo IV. Definición de niveles de prueba y gradación de las recomendaciones

Niveles de prueba^a

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

^a Basado en USA Agency for Health Policy and Research 1992.

Gradación de las recomendaciones^a

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

^a Basado en USA Agency for Health Policy and Research 1994.

Anexo V. Pautas sobre niveles y tipos de datos necesarios para sustentar las alegaciones sobre productos terapéuticos^a

Alegaciones basadas en pruebas del uso tradicional

Aproximadamente el 60% de la población mundial utiliza medicamentos tradicionales, que en algunos países están incorporados en gran medida al sistema sanitario público. Se basan en una historia de utilización prolongada, con frecuencia milenaria. Dicha historia aporta un bagaje acumulado de observación sistemática que respalda la utilización de esos medicamentos.

El uso tradicional puede indicar el conocimiento de la comunidad sobre la existencia y la aplicación de una sustancia, pero no necesariamente entraña una evaluación ni un examen científico. En el caso de muchos productos y sustancias ha habido pocas investigaciones científicas cuantificables sobre su modo de acción y sus efectos. El uso tradicional puede aducirse como prueba para respaldar las alegaciones sobre productos terapéuticos. El Comité de Evaluación de Medicamentos Complementarios (CEMC) ha aprobado la siguiente definición de «uso tradicional» para fines de reglamentación.

«Uso tradicional» se refiere a las pruebas documentales de que se ha utilizado una sustancia durante tres o más generaciones para un fin concreto, medicinal o relacionado con la salud.^b

Al evaluar el uso tradicional, el marco de la alegación es importante. La mayoría de las formas tradicionales de medicina suelen utilizar una mezcla de sustancias, acompañadas de ciertas normas de comportamiento que fomentan una alimentación y hábitos saludables. En esos casos, los principios holísticos forman parte de la terapia. Así pues, hay que tener en cuenta las teorías, los conceptos y el marco cultural de ésta.

Al formular una alegación basada en el uso tradicional, se debe identificar la terapia tradicional particular a la que pertenecen los productos y las sustancias, además de la descripción o el nombre del producto y el síntoma, y la indicación o la afección para los que el producto es supuestamente beneficioso. Se considera que las terapias tradicionales comprenden la medicina tradicional china (MTC), la medicina tradicional ayurvédica, la medicina herbaria tradicional occidental, la medicina homeopática tradicional, la aromaterapia y otras medicinas indígenas. Cuando un

^a Adaptado de *Guidelines for levels and kinds of evidence to support claims for therapeutic goods*, preparadas por la Administración de Productos Terapéuticos, PO Box 100, Woden ACT 2606 (Australia), en abril de 2000.

^b En los casos en que el uso se ha registrado como tradición oral y no escrita, las pruebas se obtendrán recurriendo a un profesional competente o a grupos indígenas que mantengan dicha historia.

producto combina principios activos de diferentes terapias tradicionales, se debe describir en la alegación la terapia de la que se deriva cada uno de los componentes.

Para poder hacer una alegación de uso tradicional, toda modificación de las formulaciones clásicas de la medicina tradicional china (MTC) y de la medicina ayurvédica debe basarse en la teoría clásica correspondiente a la terapia y en los métodos tradicionales de preparación. Por ejemplo, para que una alegación sobre un medicamento chino tradicional basada en las pruebas de su uso tradicional cumpla los criterios pertinentes, su formulación general tradicional deberá reflejar los métodos clásicos de combinación. Las alegaciones sobre combinaciones de formulaciones herbarias occidentales deben basarse en pruebas que vinculen esa formulación concreta (incluidos los métodos de preparación) con preparaciones tradicionales y reflejar los conocimientos tradicionales sobre cada una de las hierbas que contenga el producto.

Respecto de la utilización multigeneracional de medicamentos homeopáticos, se reconoce que la medicina homeopática representa un caso especial en el que el proceso de fabricación de una dilución serial es un componente importante de la tradición de uso de esa terapia. Siempre y cuando una nueva sustancia esté preparada conforme a los principios descritos en la farmacopea homeopática (aprobada por la Administración de Productos Terapéuticos (APT)) y satisfaga los requisitos de inocuidad, se pueden presentar alegaciones basadas en «pruebas de uso tradicional». Entre las pruebas del uso tradicional figuran las historias escritas e independientes de uso recogidas en la bibliografía homeopática tradicional o contemporánea, el uso multigeneracional, los experimentos de verificación homeopática, los registros de uso clínico y los registros del conjunto de síntomas provocados por una sustancia «en bruto». Las alegaciones relativas a productos homeopáticos deben ser compatibles con el perfil homeopático del remedio o remedios en que se base la alegación.

Para demostrar la acción alegada de sustancias cuyo perfil haya sido modificado en gran medida respecto de la medicina tradicional clásica en cuyo contexto se hace la alegación, será necesario presentar pruebas científicas.

Se pueden hacer alegaciones mixtas respecto de una combinación que contenga sustancias con historia de uso tradicional y sustancias sin ella pero cuya acción esté respaldada por pruebas científicas. Esas alegaciones se basarán tanto en los componentes de uso tradicional como en las pruebas científicas. Si las pruebas científicas son contrarias a las relativas al uso tradicional, la alegación debe reflejar la verdad resultante de las pruebas disponibles.

En el caso de productos con diversos componentes catalogables, las alegaciones sobre productos tradicionales pueden basarse en las pruebas del uso tradicional del propio producto o en las pruebas sobre el componente o los componentes respecto de los que se hagan las alegaciones. Sin embargo, la dosis del componente o los componentes a que se refiere la alegación debe ser compatible con las pruebas, y la composición y la preparación del producto con los principios holísticos de la tradición en cuyo contexto se haga la alegación.

¿Qué clase de alegaciones respaldan las pruebas?

Como ya se ha descrito en estas directrices, pueden utilizarse dos tipos de pruebas para respaldar alegaciones sobre productos terapéuticos: las pruebas científicas y las pruebas basadas en el uso tradicional de un producto o sustancia.

Alegaciones basadas en pruebas científicas

Se pueden hacer diversos tipos de alegaciones basadas en pruebas científicas, que suelen clasificarse según el tipo de información que transmitan. Además, se pueden clasificar las alegaciones en relación con su relativa fundamentación y sus probables efectos en los consumidores. Esas clasificaciones constituyen una base para el nivel de pruebas científicas que puede exigirse en respaldo de cada tipo de alegación.

En Australia, las alegaciones que se pueden hacer sobre productos terapéuticos se clasifican en tres niveles: alto, medio y general. Para respaldar cada nivel de alegación, se exigen niveles diferentes de pruebas. Dentro de cada nivel se pueden hacer varios tipos diferentes de alegaciones. Con fines de simplificación, se ha resumido ese criterio en el cuadro 2. En la adición 1 a las presentes pautas figura un resumen de las definiciones de los tipos de alegaciones.

Cuadro 2. Niveles y tipos de alegaciones y pruebas necesarias para respaldarlas, basadas en datos científicos

Nivel de alegación	Tipo de alegación	Pruebas necesarias para respaldar la alegación
ALTO ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento/curación/alivio de cualquier enfermedad/trastorno • Prevención de cualquier enfermedad o trastorno • Tratamiento de enfermedades provocadas por carencias de vitaminas o minerales 	Nivel alto. Sólo para registro, evaluado por el Comité de Evaluación de Medicamentos (CEM) o el Comité de Evaluación Farmacéutica de Australia (CEMA).
MEDIO	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora del estado de salud² • Reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno • Reducción de la frecuencia de un episodio determinado • Ayuda en la atención de un síntoma o enfermedad o trastorno nombrados • Alivio de síntomas de una enfermedad o trastorno nombrados³ 	Nivel medio. El patrocinador debe disponer de las pruebas correspondientes a los productos catalogables.
GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento de la salud, incluida ayuda nutricional • Suplementos de vitaminas o minerales⁴ • Alivio de síntomas (no relacionados con una enfermedad o trastorno)³ 	Nivel general. El patrocinador debe disponer de las pruebas correspondientes a los productos catalogables.

Notas:

- ¹ Hay algunas excepciones concretas a este cuadro que no se consideran alegaciones de alto nivel. Figuran en la adición 2 a estas pautas.
- ² Las alegaciones de mejora del estado de salud se refieren a la mejora del estado de salud normal, no de una salud deteriorada.
- ³ Todas las alegaciones relativas a síntomas deben ir acompañadas de este consejo: «Si persisten los síntomas, consulte a un profesional de la salud».
- ⁴ Las alegaciones sobre suplementos de vitaminas o minerales sólo están permitidas en los casos en que la dosis diaria recomendada del producto aporte al menos el 25% de la ingesta alimentaria recomendada (IAR) correspondiente. Cuando las vitaminas o minerales sean objeto de otros tipos de alegaciones, la dosis debe ser coherente con las pruebas que respaldan la alegación. Las alegaciones no deben referirse a la presencia de vitaminas o minerales, salvo que estén presentes en la dosis diaria recomendada del producto hasta al menos el 10% de la IAR, salvo que existan pruebas que respalden un efecto terapéutico por debajo de ese nivel.

Hay una gran variedad de referencias, artículos de investigación y textos que se pueden utilizar como fuentes de pruebas para respaldar esas alegaciones. Ninguna lista de referencias aceptables puede ser exhaustiva, pero en la adición 3 de estas pautas se ofrecen orientaciones amplias para los patrocinadores. La ausencia de una referencia de esa lista no significa necesariamente que no sea idónea para su inclusión.

Los patrocinadores deben velar por que la investigación en la que se basen sea pertinente en relación con el producto concreto promocionado y el beneficio concreto alegado. Otras orientaciones sobre productos registrables figuran en las Pautas para el Registro de Medicamentos (volumen 2) de Australia, relativas a los que se expenden sin receta, y en las Pautas sobre Medicamentos Complementarios de Australia (actualmente en forma de proyecto), relativas a medicamentos complementarios.

Lista de enfermedades registrables

Existe una lista de enfermedades y trastornos sobre los cuales se pueden hacer alegaciones sólo después de la evaluación del producto y de las alegaciones mediante el registro del producto. La lista se refiere a enfermedades o trastornos graves y es aplicable a alegaciones basadas en pruebas de la utilización tradicional y a las basadas en pruebas científicas. Se denomina lista de «enfermedades registrables» y se aplica a medicamentos, pero no a dispositivos. Las decisiones adoptadas sobre el registro de dispositivos médicos se basan en un conjunto diferente de clasificaciones y pautas.

Se define como enfermedad o trastorno grave aquella respecto de la cual existe un conjunto considerable de dictámenes médicos según los cuales la enfermedad no se puede o no se debe diagnosticar ni tratar sin asesoramiento médico.

Se pueden hacer alegaciones sobre enfermedades registrables en ciertas circunstancias, pero sólo después de que el CEMC u otra instancia pertinente haya evaluado la inocuidad, la calidad y la eficacia del producto y las alegaciones. En los casos en que un patrocinador pretenda mencionar una enfermedad registrable en una alegación que, en cualquier otro caso, habría sido clasificada como de nivel medio o general, la alegación pasaría a ser registrable y el producto requeriría su registro (es decir, evaluación por la APT con asesoramiento del CEMC, del CEM o del CEMA). En el cuadro 3 figura la lista de «enfermedades registrables».

Cuadro 3. Lista de enfermedades registrables (respecto de medicamentos)

Manifestación grave de enfermedad/ trastorno/acción	Manifestación grave de enfermedad/ trastorno/acción (cont.)
Acción abortiva	Enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades de transmisión sexual, pero no <ul style="list-style-type: none"> • alivio asintomático de las infecciones de las vías respiratorias superiores; • tratamiento del herpes febril; • utilización de preservativos para prevenir la transmisión sexual o • tratamiento tópico para verrugas no genitales
Enfermedades cardiovasculares, pero no <ul style="list-style-type: none"> • la utilización de dispositivos para medir parámetros o controlar la circulación local ni • referencia a la asistencia para la circulación periférica 	Insomnio persistente
Enfermedad dental o periodontopatía, pero no <ul style="list-style-type: none"> • caries dental 	Enfermedades, dolencias o defectos mentales, incluido el abuso de sustancias tóxicas
Enfermedades de articulaciones, huesos, tejido conjuntivo y enfermedad reumática, pero no <ul style="list-style-type: none"> • alivio de síntomas • artrosis ni • calcio para la prevención de la osteoporosis 	Trastornos metabólicos
Enfermedades de los ojos o los oídos que podrían provocar deficiencias graves, ceguera o sordera	Enfermedades reumáticas
Enfermedades del hígado, del sistema biliar o del páncreas, pero no <ul style="list-style-type: none"> • tónicos ni fórmulas para el hígado 	Enfermedad neoplásica (todos los cánceres)
Enfermedades y afecciones endocrinas, incluidas la diabetes y la enfermedad prostática, pero no <ul style="list-style-type: none"> • la prueba del embarazo 	Enfermedades del sistema nervioso, pero no <ul style="list-style-type: none"> • folato para las anomalías del tubo neural
Enfermedades o trastornos gastrointestinales, pero no <ul style="list-style-type: none"> • alivio de síntomas 	Enfermedades renales y enfermedades del aparato genitourinario
Trastornos y enfermedades de la sangre	Enfermedades respiratorias, pero no <ul style="list-style-type: none"> • alivio asintomático de las infecciones de las vías respiratorias superiores
Trastornos y enfermedades inmunitarios	Enfermedades de la piel, pero no el alivio de síntomas mediante tratamiento tópico, con la advertencia de no utilizarlo durante periodos largos sin asesoramiento médico. Sin embargo, los filtros solares pueden ser objeto de alegaciones relativas a la prevención del cáncer de piel y de las lesiones cutáneas
Otros:	
Inmunización	Tratamiento de intoxicaciones, mordeduras y picaduras venenosas

El CEMC está preparando una directriz para respaldar la interpretación de la lista de enfermedades registrables. En ella se determinan las enfermedades y trastornos que se pueden mencionar en las alegaciones sobre productos catalogados, por lo que las alegaciones relativas a esas enfermedades y trastornos no requieren, en general, su registro. Se puede solicitar el asesoramiento de la APT en los casos en que los patrocinadores abriguen dudas sobre enfermedades o trastornos no incluidos en ninguna de las listas. En la adición 4 a este documento figura el primer borrador de dicha directriz (la lista de enfermedades catalogables).

Alegaciones basadas en pruebas del uso tradicional

En Australia se clasifican en dos niveles, medio y general, según su relativo fundamento, las alegaciones sobre productos terapéuticos que se pueden hacer basándose en pruebas del uso tradicional. Las alegaciones de nivel medio están más fundamentadas, pero su redacción debe estar sometida a ciertas condiciones y se necesitan más pruebas para respaldarlas. En el cuadro 4 se resume ese criterio general. Se han formulado criterios específicos para los productos homeopáticos y de la aromaterapia, que se resumen en los cuadros 5 y 6, respectivamente. En la adición 1 de estas pautas se ofrece un resumen de definiciones de los tipos de alegaciones.

Cuadro 4. Niveles y tipos de alegaciones y pruebas necesarias para respaldarlas, basadas en las pruebas del uso tradicional

Nivel de alegación	Tipo de alegación	Redacción de la alegación ²	Pruebas necesarias para respaldar las alegaciones
MEDIO	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora del estado de salud¹ • Reducción del riesgo de una enfermedad o trastorno • Reducción de la frecuencia de un episodio determinado • Ayuda en la atención de un síntoma o enfermedad o trastorno nombrados • Alivio de síntomas de una enfermedad o trastorno nombrados^{5,6} 	Se ha utilizado este medicamento (tradición) para (indicación). ⁵ Esta alegación se basa en el uso tradicional. ³	<p>Pruebas primarias:</p> <p>Dos de las cuatro fuentes siguientes, que demuestran respaldo adecuado para las indicaciones alegadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Farmacopea aprobada por la APT. 2. Monografía aprobada por la APT. 3. Tres historias escritas e independientes de uso en la bibliografía médica clásica o tradicional.⁴ 4. Disponibilidad en todos los dispensarios públicos estatales de cualquier país para la indicación alegada.

Notas:

¹ Las alegaciones de mejora del estado de salud se refieren a la mejora del estado de salud normal, no de una salud deteriorada.

² O texto semejante.

³ En los casos en que se dispone de pruebas científicas para respaldar toda la alegación, la adición de las palabras «Esta alegación se basa en el uso tradicional» es facultativa.

⁴ En las culturas en las que esté documentada claramente una tradición oral, se consideraría aceptable la prueba de uso basada en la tradición oral siempre y cuando estuviera autenticada la historia de su utilización. Se pueden utilizar textos modernos que informen con precisión sobre la bibliografía clásica o tradicional.

⁵ Los términos deben figurar en la lengua original de la cultura médica tradicional: por ejemplo, «shen» y no «riñón» en la MTC.

⁶ Todas las alegaciones relativas a síntomas deben ir acompañadas de la recomendación: «Si persisten los síntomas, consulte a un profesional de la salud».

Cuadro 4. Niveles y tipos de alegaciones y pruebas necesarias para respaldarlas, basadas en pruebas del uso tradicional (cont.)

Nivel de alegación	Tipo de alegación	Redacción de la alegación ¹	Pruebas necesarias para respaldar las alegaciones
GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento de la salud, incluidas, por ejemplo, las alegaciones relativas al apoyo nutricional • Alivio de síntomas (sin referencia a una enfermedad o trastorno)² • Alegaciones sobre síndromes y acciones tradicionales³ 	Se ha utilizado tradicionalmente este medicamento (tradicción) para (indicación). ³	<p>Pruebas primarias:</p> <p>Una de las cuatro fuentes siguientes, que demuestran respaldo adecuado para las indicaciones alegadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Farmacopea aprobada por la APT. 2. Monografía aprobada por la APT. 3. Tres historias escritas e independientes de uso en la bibliografía médica clásica o tradicional.⁴ 4. Disponibilidad en todos los dispensarios públicos estatales de cualquier país para la indicación alegada.

Notas:

¹ O texto semejante.

² Todas las alegaciones relativas a síntomas deben ir acompañadas de la recomendación: «Si persisten los síntomas, consulte a un profesional de la salud».

³ Los términos deben figurar en la lengua original de la cultura médica tradicional: por ejemplo, «shen» y no «riñón» en la TMC.

⁴ En las culturas en las que esté documentada claramente una tradición oral, se consideraría aceptable la prueba de uso basada en la tradición oral siempre y cuando estuviera autenticada la historia de su utilización. Se pueden utilizar textos modernos que informen con precisión sobre la bibliografía clásica o tradicional.

Cuadro 4. Niveles y tipos de alegaciones y pruebas necesarias para respaldarlas, basadas en las pruebas del uso tradicional (cont.): pruebas no primarias

Pruebas que la respaldan	<p>Se suele hacer referencia a ellas en los libros de texto apropiados y prescritos para el nivel terciario de formación de los profesionales de la asistencia sanitaria.</p> <p>Estas pruebas no bastan por sí solas y sólo se pueden utilizar junto con pruebas primarias.</p>
--------------------------	--

Anexo VI. Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos^a

Principios éticos

Todas las investigaciones en las que participen sujetos humanos se deben hacer conforme a los principios éticos que figuran en la versión actual de la Declaración de Helsinki (véase el apéndice 1). Se deben observar tres principios éticos básicos, a saber, la justicia, el respeto por las personas y el carácter benéfico (que consiste en lograr el máximo de beneficios con el mínimo de daños y perjuicios) o no maléfico (no causante de daños), formulados en la actual revisión de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos o en las leyes y reglamentos del país en el que se haga la investigación, eligiendo las que representen la mayor protección para los sujetos. Todas las personas que participen en la realización de un ensayo clínico deben ser informadas cabalmente sobre esos principios y acatarlos (véanse las secciones 3 y 4).

Declaración de Helsinki

La revisión actual de la Declaración de Helsinki (apéndice 1) es la base aceptada para la ética de los ensayos clínicos y todos los participantes en su realización deben observarla y respetarla cabalmente. Se debe justificar y asentar en el protocolo toda desviación de lo establecido en la Declaración. Sólo un comité de ética y el consentimiento informado otorgado de forma voluntaria pueden ofrecer la garantía independiente de que los sujetos están protegidos.

Comité de ética

La función del comité de ética (u otro consejo encargado de revisar el ensayo) es la de garantizar la protección de los derechos y del bienestar de los seres humanos que participen en los ensayos clínicos, como se define en la revisión actual de la Declaración de Helsinki y los reglamentos nacionales y otras disposiciones pertinentes, y lograr la confianza del público mediante, entre otras cosas, la inspección previa de los protocolos de los ensayos (véase la sección 2).

El comité de ética debe estar constituido y organizado de tal modo que pueda cumplir sus tareas sin prejuicios y sin la influencia de quienes realizan el ensayo.

El comité de ética debe tener, como base para su labor, políticas y procedimientos fundamentados, que deben estar a disposición del público. En ellos se debe expo-

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

ner bajo qué autoridad se establece el comité, el número de miembros elegidos y su competencia, una definición de lo que revisará y su autoridad para intervenir y mantener registros de sus actividades. En los documentos se debe declarar también con qué frecuencia se reunirá el comité y cómo se relacionará con el investigador y el patrocinador.

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

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

No se debe incorporar a los sujetos al ensayo clínico hasta que el comité o los comités de ética pertinentes hayan expresado su opinión favorable sobre los procedimientos. El comité de ética debe dar su opinión y consejo por escrito dentro de un plazo razonable, identificando con claridad el protocolo del ensayo, detallando los documentos estudiados e indicando la fecha de la revisión. Se debe adjuntar una lista de los presentes en la reunión del comité y mencionar su condición profesional.

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

- a) La aceptabilidad del investigador para el ensayo propuesto, a partir de información suficiente facilitada al comité, en cuanto a conocimientos, experiencia, disponibilidad durante el ensayo, personal de apoyo e instalaciones con que contará.
- b) La idoneidad del protocolo, incluidos los objetivos del estudio y la justificación de los riesgos y molestias previsibles en comparación con los beneficios previstos para los sujetos u otras personas y la eficiencia de su diseño, es decir, las posibilidades de llegar a conclusiones sólidas con una mínima exposición de los sujetos.
- c) Los medios con los que se buscará a los sujetos del ensayo: se facilitará la información necesaria apropiada y se obtendrá su consentimiento. Resulta particularmente importante en el caso de ensayos en los que participen sujetos que sean miembros de un grupo con una estructura jerárquica u otro grupo vulnerable (véase la sección 3.3 (c)-(f)).
- d) La idoneidad y la cabalidad de la información, expresada por escrito en un lenguaje y con un grado de complejidad comprensibles para todos los participantes, que se dará a los sujetos, sus familiares, tutores o, en caso necesario, representantes legales. Se debe presentar al comité de ética toda esa información escrita en su forma final.

- e) Las disposiciones, si las hay, para la compensación o el tratamiento en caso de defunción u otra pérdida o lesión de un sujeto, cuando sean atribuibles a un ensayo clínico, y los detalles de cualquier seguro o indemnización (una fuente de apoyo jurídico y financiero) para cubrir la responsabilidad civil del investigador y del patrocinador (véase la sección 5.9).
- f) La idoneidad de la cantidad y la forma de pago con el que el patrocinador remunerará o compensará a la organización (o las organizaciones) o al investigador (o los investigadores) que realicen el ensayo y a los sujetos de éste, conforme a lo dispuesto por las leyes y reglamentos locales.
- g) La aceptabilidad de cualesquiera modificaciones propuestas del protocolo que pudieran afectar a la seguridad de los sujetos o la realización del ensayo.

Anexo VII. Orientación para la industria: concordancia científica significativa en el examen de las menciones de propiedades sanitarias de alimentos convencionales y suplementos nutricionales^a

Determinación de datos para el examen

El primer paso para preparar o examinar una solicitud relativa a una alegación de propiedades sanitarias es el de determinar todos los estudios pertinentes.

Los tipos de estudios apropiados para el examen de una alegación de propiedades en materia de salud comprenden estudios humanos y con frecuencia también pruebas «preclínicas», por ejemplo, investigaciones de laboratorio *in vitro* y otros estudios mecanicistas. Se pueden dividir los estudios de seres humanos en dos tipos: estudios intervencionistas y estudios de observación.

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

Independientemente de las virtudes y las deficiencias del diseño de un estudio, su calidad y su pertinencia generales son primordiales para evaluar su contribución a la solidez de las pruebas de la relación propuesta entre la sustancia y la enfermedad.

Estudios intervencionistas

Entre los estudios intervencionistas, el ensayo clínico comparativo aleatorizado se considera el de referencia.

En un ensayo comparativo aleatorizado se asigna aleatoriamente a sujetos similares entre sí el papel de receptores o no de la intervención. Gracias a ello, los sujetos con más probabilidades de tener un resultado favorable con independencia de cualquier intervención no son seleccionados de forma preferente para recibir la intervención estudiada (sesgo en la selección). El sesgo se puede reducir aún más si el investigador que evalúa el resultado no sabe qué sujetos recibieron la intervención (anonimato). Los ensayos clínicos comparativos aleatorizados no son absolutamente necesarios para demostrar una concordancia científica significativa, pero se considera que son los más

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

convincientes y dignos de crédito. Un solo ensayo clínico comparativo, amplio y bien realizado podría aportar suficientes pruebas para dar por sentada una relación entre la sustancia y la enfermedad, siempre y cuando vaya respaldado por un conjunto de datos procedentes de estudios de observación o mecanicistas.

Estudios de observación

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

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

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

Estudios de síntesis de investigaciones

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

No se sabe hasta qué punto es apropiado recurrir a los estudios de síntesis de investigaciones para determinar relaciones entre sustancias y enfermedades, en particular cuando se introducen en un metaanálisis datos resultantes de un estudio de observación. Se han publicado estudios sobre ese asunto¹⁻⁴ y se está procurando determinar los criterios y los factores críticos que se deben tener en cuenta para realizar y utilizar dichos análisis, pero la normalización de la metodología apenas ha comenzado. Así pues, en general, dichos análisis sirven como apoyo, más que como pruebas primarias. Hasta la fecha, si bien se han examinado metaanálisis como parte del proceso de reconocimiento de alegaciones en materia de salud, en ningún caso se han reconocido éstas exclusivamente a partir de estudios de metaanálisis.

Referencias

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

Anexo VIII. Directriz para la buena práctica clínica^a

Protocolo de ensayo clínico y modificaciones del protocolo

Información general

1. Título y número de identificación del protocolo y fecha. Cualesquiera modificaciones deben ir acompañadas también de los números y las fechas correspondientes.
2. Nombre y dirección del patrocinador y el supervisor (si no son la misma persona).
3. Nombre y cargo de las personas autorizadas para firmar el protocolo y las modificaciones que en él haga el patrocinador.
4. Nombre, cargo, dirección y número(s) de teléfono del experto médico (u odontólogo, según proceda) competente en el ensayo.
5. Nombre y cargo del (o los) investigador(es) encargado(s) de realizar el ensayo y dirección y número(s) de teléfono del (o los) lugar(es) en que se realizará el ensayo.
6. Nombre, cargo, dirección y número(s) de teléfono del médico competente (u odontólogo, si procede) encargado de adoptar todas las decisiones médicas (u odontológicas) relacionadas con el lugar en el que se realizará el ensayo (en caso de que sea una persona distinta del investigador).
7. Nombres y direcciones de los laboratorios clínicos y otros departamentos o centros médicos o técnicos que participen en el ensayo.

Información de antecedentes

1. Nombre y descripción del (o los) producto(s) investigado(s).
2. Resumen de las conclusiones de estudios no clínicos que tengan posible importancia clínica y de ensayos clínicos pertinentes para el ensayo.
3. Resumen de los riesgos y beneficios conocidos y posibles, si los hay, para los sujetos humanos.

^a Adaptado de *ICH Harmonized tripartite guidelines: guideline for Good Clinical Practice* (Directriz tripartita armonizada: directriz sobre la buena práctica clínica), publicada por la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano, Federación Internacional de la Industria del Medicamento, PO Box 9, 1211 Ginebra (Suiza). Recomendada para su aprobación el 1 de mayo de 1996 por el Comité Directivo de la Conferencia.

4. Descripción y justificación de la vía de administración, la dosis, la posología y el (los) periodo(s) de tratamiento.
5. Declaración de que se realizará el ensayo de conformidad con el protocolo, los principios de la buena práctica clínica y los requisitos reglamentarios aplicables.
6. Descripción de la población que se estudiará.
7. Referencias a la bibliografía y a los datos pertinentes y de antecedentes para el ensayo.

Objetivos y propósito del ensayo

Descripción detallada de los objetivos y del propósito del ensayo.

Diseño del ensayo

1. La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en él dependen fundamentalmente de su diseño. Una descripción del diseño del ensayo debe comprender los siguientes elementos:

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

Selección y retirada de los sujetos

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

Tratamiento de los sujetos

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

Evaluación de la eficacia

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

Evaluación de la inocuidad

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

Aspectos estadísticos

1. Descripción de los métodos estadísticos que se emplearán, inclusive, en su caso, los momentos en que se harán los análisis intermedios previstos.

2. Número de sujetos que se piensa reclutar. En el caso de ensayos multicéntricos, se debe especificar el número previsto de sujetos reclutados en cada lugar del ensayo. Se indicarán las razones para la elección del tamaño de la muestra, con explicaciones (o cálculos) sobre el alcance del ensayo y la justificación clínica.
3. Nivel de significación que se utilizará.
4. Criterios para la interrupción del ensayo.
5. Procedimiento para explicar los datos ausentes, no utilizados o espurios.
6. Procedimientos para informar sobre cualquier desviación del plan estadístico original (se debe describir y justificar cualquier desviación del plan estadístico original en el protocolo o en el informe final, según proceda).
7. Selección de sujetos a los que se incluirá en los análisis (por ejemplo, todos los sujetos aleatorizados, todos los sujetos que hayan recibido dosis, todos los sujetos admisibles, sujetos evaluables).

Acceso directo a las fuentes (datos/documentos)

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

Control y garantía de la calidad

Ética

Descripción de consideraciones éticas relativas al ensayo.

Gestión de datos y mantenimiento de registros

Financiación y seguro

Financiación y seguro, en caso de que no se aborden en un acuerdo por separado.

Política en materia de publicación

Política en materia de publicación, en caso de que no se aborde en un acuerdo por separado.

Anexo IX. Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida: definiciones de facetas y escalas de respuestas^a

Introducción

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

Calidad general de la vida y la salud

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

ÁMBITO 1 - ÁMBITO FÍSICO

1. Dolor y malestar

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

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

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

2. Energía y fatiga

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

Las consecuencias de la fatiga en las relaciones sociales, la dependencia cada vez mayor de otros a causa de la fatiga crónica y la razón de cualquier fatiga superan el objetivo de esta formulación de preguntas, aunque van implícitas en las preguntas de esta faceta y en las relativas concretamente a las actividades diarias y a las relaciones interpersonales.

3. Sueño y descanso

Esta faceta versa sobre el grado en que el sueño y el descanso y los problemas al respecto afectan a la calidad de vida de una persona. Algunos de los problemas del sueño serían los siguientes: dificultad para conciliar el sueño, despertarse durante la noche, despertarse demasiado temprano por la mañana sin poder volver a conciliar el sueño y sueño no reparador.

Esta faceta se centra en si resulta o no perturbado el sueño; puede deberse a cualquier razón, relacionada con la persona o con el medio.

Las preguntas de esta faceta no versan sobre aspectos concretos del sueño, como el de despertarse demasiado temprano por la mañana o el de que una persona tome o no pastillas para dormir. La pregunta sobre si una persona depende de sustancias (por ejemplo, somníferos) que la ayuden a dormir corresponde a otra faceta.

ÁMBITO II - PSICOLÓGICO

4. Sensaciones positivas

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

5. Pensamiento, aprendizaje, memoria y concentración

En esta faceta se explora la opinión de una persona sobre su pensamiento, aprendizaje, memoria, concentración y capacidad para adoptar decisiones. Comprende también la rapidez y la claridad de pensamiento. En las preguntas se pasa por alto la cuestión de si una persona está alerta, consciente o despierta, pese a que se trata de estados subyacentes al pensamiento, la memoria y la concentración. Se reconoce que algunas personas con dificultades cognoscitivas pueden no comprender sus di-

ficultades y en esos casos puede ser necesario sumar a la evaluación subjetiva de la persona otras ajenas. Un problema similar en algunos entrevistados puede ser que se resistan a reconocer la existencia de problemas en ese ámbito.

6. Autoestima

En esta faceta se examinan los sentimientos que abrigan las personas hacia sí mismas. Pueden ser desde sentimientos positivos hasta sentimientos extraordinariamente negativos. Se explora la sensación que tiene una persona de su valía como tal. También forma parte de esta faceta el aspecto de la autoestima en relación con la propia eficacia, la satisfacción consigo misma y el control.

Es probable que las preguntas versen sobre los sentimientos de la persona hacia sí misma en una diversidad de ámbitos: cómo se llevan con otras personas, su grado de instrucción, su evaluación de su capacidad para cambiar o para realizar determinadas tareas o adoptar determinadas conductas, sus relaciones familiares y su sensación de dignidad y autoaceptación. Para algunas personas la autoestima depende en gran medida de cómo funcionan, ya sea en el trabajo o en el hogar, o cómo las ven y las tratan los demás. En algunas culturas la autoestima depende de la estima dentro de la familia más que de la estima individual. Se da por sentado que los entrevistados interpretarán las preguntas de forma válida y pertinente respecto de su situación en la vida.

En las preguntas no se hacen referencias particulares a la idea de la persona sobre su cuerpo y las relaciones sociales, que corresponden a ámbitos diferentes. Sin embargo, las preguntas se referirán a la sensación de la propia valía resultante de esos ámbitos, pero en un nivel más general. Se reconoce que a algunas personas les puede resultar difícil hablar de la autoestima, lo que se intenta tener en cuenta en la formulación de las preguntas.

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

En esta faceta se examina el concepto que una persona tiene de su cuerpo. Se incluye la cuestión de si ve el aspecto de su cuerpo de forma positiva o negativa. Se centra en la satisfacción de la persona con su aspecto y su efecto en el concepto que tiene de sí misma, incluida la cuestión de hasta qué punto se pueden corregir defectos corporales reales o «percibidos», en caso de que existan (por ejemplo, mediante maquillaje, ropa, prótesis, etc.).

Es probable que la forma en que los demás reaccionan ante la apariencia de una persona afecte en muy gran medida al concepto que ésta tiene de su cuerpo. La formulación de las preguntas va encaminada a animar a los entrevistados a decir lo que en verdad sienten, en lugar de lo que consideren que deben contestar. Además, están formuladas de modo que puedan incluir tanto a una persona que se sienta contenta con su aspecto como a otra que tenga una grave incapacidad física.

8. Sentimientos negativos

Esta faceta se refiere al grado en que una persona experimenta sentimientos negativos, incluidos abatimiento, culpa, tristeza, desesperación, nerviosismo, ansiedad y falta de placer en la vida. Considera también hasta qué punto resultan angustiosos cualesquiera sentimientos negativos y sus efectos en el funcionamiento diario de la persona. La formulación de las preguntas permite incluir a personas con dificultades psicológicas muy discapacitantes, como depresión grave, psicomanía o ataques de pánico.

Las preguntas no indagan sobre la falta de concentración ni sobre la relación entre el afecto negativo y las relaciones sociales de la persona, que corresponden a otras facetas. Tampoco comprenden evaluación detallada alguna de la gravedad de los sentimientos negativos.

ÁMBITO III - GRADO DE INDEPENDENCIA

9. Movilidad

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre su capacidad para trasladarse de un lugar a otro, moverse por su casa, moverse por el lugar de trabajo o llegar a los servicios de transporte.

Se centra en la capacidad general de la persona para ir a donde quiera sin ayuda de otros, independientemente de los medios utilizados para ello. Se da por sentado que, en todos los casos en que una persona depende en gran medida de otra persona para su movilidad, es probable que su calidad de vida resulte afectada negativamente por ello. Además, en las preguntas se aborda el caso de personas con dificultades de movilidad, independientemente de si éstas se presentaron de forma repentina o gradual, si bien se reconoce que es probable que este aspecto influya en gran medida en su calidad de vida.

La discapacidad de una persona no necesariamente afecta a su movilidad. Así, por ejemplo, una persona que utilice una silla de ruedas o un andador puede tener una movilidad satisfactoria en un hogar o lugar de trabajo adecuadamente adaptado. Tampoco comprende esta faceta los servicios de transporte (por ejemplo, automóvil, autobús), pues corresponden a otra faceta (transporte).

10. Actividades de la vida diaria

En esta faceta se explora la capacidad de una persona para realizar actividades habituales de la vida diaria, incluidos el cuidado de sí misma y el cuidado idóneo de su casa. Se centra en la capacidad de una persona para llevar a cabo actividades que probablemente necesite realizar diariamente. El grado en que las personas dependan de otras para que las ayuden en sus actividades diarias probablemente afecte también a su calidad de vida.

Las preguntas no comprenden aspectos de la vida diaria que corresponden a otros ámbitos, a saber, actividades específicas afectadas por la fatiga, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, movilidad y demás. En esas preguntas se pasa por alto la cuestión de si la persona tiene un hogar o una familia.

11. Dependencia de una medicación o de tratamientos

En esta faceta se examina la dependencia de una persona de una medicación o de medicinas alternativas (tales como acupuntura y remedios herbarios) para respaldar su bienestar físico y psicológico. Las medicaciones pueden afectar en algunos casos a la calidad de la vida de una persona de forma negativa (por ejemplo, efectos secundarios de la quimioterapia), mientras que en otros pueden mejorarla (por ejemplo, pacientes cancerosos que tomen analgésicos).

Esta faceta comprende las intervenciones médicas no farmacológicas, pero de las que de todos modos depende la persona, por ejemplo un marcapasos, un miembro

artificial o un año artificial. Las preguntas no versan sobre el tipo de medicación en detalle.

12. Capacidad de trabajo

En esta faceta se examina la utilización por una persona de su energía para trabajar. Se define el «trabajo» como cualquier actividad importante en la que participe. Entre las actividades importantes pueden figurar el trabajo remunerado, el trabajo no remunerado, el trabajo voluntario para la comunidad, el estudio en exclusividad, el cuidado de niños y las obligaciones domésticas. Como las preguntas se refieren a esos posibles tipos de actividades más importantes, esta faceta se centra en la capacidad de una persona para trabajar, independientemente del tipo de trabajo.

Las preguntas no versan sobre las impresiones de las personas respecto de la naturaleza del trabajo que hacen, como tampoco sobre la calidad de su medio de trabajo.

ÁMBITO IV - RELACIONES SOCIALES

13. Relaciones personales

En esta faceta se examina hasta qué punto las personas sienten la compañía, el amor y el apoyo que desean de las personas próximas en su vida. También se aborda el compromiso y la experiencia actual de cuidar y mantener a otras personas.

Esta faceta comprende la capacidad y la oportunidad de amar, ser amado y mantener relaciones estrechas, tanto afectivas como físicas. Se incluyen el grado en que las personas piensan que pueden compartir momentos de felicidad y de aflicción con sus seres queridos y la sensación de amar y ser amado. Se incluyen también los aspectos físicos de las relaciones con los seres queridos, tales como abrazarse y tocarse. Sin embargo, se reconoce que es probable que esta faceta se superponga en gran medida con la intimidad sexual, que corresponde a la faceta relativa a la actividad sexual.

Las preguntas abordan el grado de satisfacción que una persona obtiene del cuidado de otras o si tiene problemas para cargar con el peso que ello entraña. La posibilidad de que se trate de una experiencia positiva y también negativa va implícita en la faceta.

En esta faceta se abordan todos los tipos de relaciones amorosas, tales como amistades íntimas, matrimonios y parejas heterosexuales y homosexuales.

14. Apoyo social

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

Abarca también la cuestión de hasta qué punto siente la persona que recibe aprobación y aliento de su familia y sus amigos. En esta faceta se incluye el papel potencialmente negativo de la familia y los amigos en la vida de una persona y la formu-

lación de las preguntas permite registrar los efectos negativos de la familia y los amigos, como, por ejemplo, los malos tratos de palabra o de obra.

15. Actividad sexual

Esta faceta se refiere al impulso y el deseo sexuales de una persona y al grado en que la persona puede expresar y gozar su deseo sexual apropiadamente.

Para muchas personas, la actividad sexual y las relaciones de intimidad con otras personas están vinculadas entre sí. Sin embargo, las preguntas versan sólo sobre el apetito, la expresión y la satisfacción sexuales, mientras que en otras facetas se abordan otras formas de intimidad. En algunas culturas, la fertilidad es fundamental para esta faceta y la maternidad es una función extraordinariamente valorada. Esta faceta abarca ese aspecto de la vida sexual en esas culturas y es probable que así se interprete en ellas. Las preguntas no incluyen los juicios de valor relativos a la vida sexual, sino sólo la importancia de la actividad sexual para la calidad de la vida de una persona. Así, no se consideran importantes en sí mismas la orientación y las prácticas sexuales de la persona, sino que esta faceta se centra en el deseo, la expresión, la oportunidad y la satisfacción sexuales.

Se reconoce que es difícil preguntar por la actividad sexual y es probable que en algunas culturas las respuestas a esas preguntas sean más comedidas. Además, se prevé que las personas de diferentes edades y sexos responderán de formas distintas. Algunas pueden comunicar poco o ningún deseo sexual sin que ello tenga efecto negativo alguno en la calidad de su vida.

ÁMBITO V - MEDIO

16. Seguridad física

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

Las preguntas abordan la cuestión de hasta qué punto considera la persona que hay «recursos» que protegen o podrían proteger su sensación de seguridad. Es probable que esta faceta tenga particular importancia para ciertos grupos, tales como víctimas de catástrofes, personas sin hogar, personas que ejercen profesiones peligrosas, familiares de delincuentes y víctimas de malos tratos.

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

Las preguntas se centran en la sensación de seguridad/inseguridad de una persona, en la medida en que afecte a la calidad de su vida.

17. Medio doméstico

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

Otros aspectos que van incluidos implícitamente son los siguientes: hacinamiento; cantidad de espacio disponible; limpieza; oportunidades para estar a solas; servicios disponibles (tales como electricidad, inodoro, agua corriente) y la calidad de la construcción del edificio (como, por ejemplo, goteras y humedad).

La calidad del vecindario es importante para la calidad de la vida, por lo que en las preguntas figuran referencias al respecto. En la formulación de las preguntas figura la palabra correspondiente a «hogar», es decir, allí donde la persona vive habitualmente con su familia. Sin embargo, la formulación de las preguntas incluye también a personas que no viven en cierto lugar con su familia, tales como los refugiados o las personas internadas en instituciones. Por lo general, no sería posible formular preguntas que permitieran a las personas sin hogar contestar de forma coherente.

18. Recursos financieros

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

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

En la evaluación no se tendrá en cuenta el estado de salud de la persona ni si tiene o no un puesto de trabajo. Se reconoce que es probable que la idea que tenga una persona de sus recursos financieros como «suficientes», «satisfacen las necesidades», etc. varíe en gran medida, por lo que la formulación de las preguntas permite tener en cuenta esa variación.

19. Salud y atención social: disponibilidad y calidad

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre la salud y la asistencia social en su zona de residencia, en el sentido de que no haga falta mucho tiempo para recibir asistencia, en caso necesario.

Las preguntas versan sobre cómo ve la persona la disponibilidad de servicios sanitarios y sociales y la calidad y la cabalidad de la asistencia que recibe o espera recibir, en caso de que lo necesite. También versan sobre la ayuda voluntaria en la comunidad (organizaciones religiosas de beneficencia, templos...) que ora complementen ora constituyan el único sistema de asistencia sanitaria disponible en el medio de la persona, y sobre lo fácil o difícil que resulta llegar a los servicios sanitarios y sociales locales y llevar a amigos o parientes a esos servicios.

Se centra en la opinión de la persona sobre los servicios sanitarios y sociales. Las preguntas no se refieren a aspectos de la asistencia sanitaria, que tienen poco significado o importancia para la persona que responderá a la pregunta.

20. Oportunidades para obtener nueva información y adquirir nuevas aptitudes

En esta faceta se examina la oportunidad y el deseo de una persona de adquirir nuevas aptitudes y nuevos conocimientos y de sentirse en contacto con lo que sucede. Puede ser mediante programas educativos oficiales, cursos para adultos o actividades recreativas, ya sea en grupos o a solas (por ejemplo, la lectura).

Esta faceta comprende el contacto y la recepción de noticias sobre lo que sucede, que para algunas personas son amplios (las «noticias del mundo») y para otras más limitados (chismorreo de aldea). No obstante, para muchas personas es importante la sensación de estar en contacto con lo que sucede a su alrededor, razón por la cual figura en las preguntas.

Se centra en las posibilidades de una persona para satisfacer una necesidad de información y conocimientos, ya se trate de conocimientos en sentido educativo o de noticias locales, nacionales e internacionales que sean de algún modo pertinentes para la calidad de su vida.

La formulación de las preguntas permite captar estos diferentes aspectos de la obtención de una diversidad de informaciones y aptitudes: desde las noticias del mundo y el cotilleo local hasta los programas educativos oficiales y la formación profesional. Se da por sentado que los interrogados darán respuestas coherentes y pertinentes para su situación en la vida.

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

En esta faceta se explora la capacidad de una persona para participar en actividades de ocio, pasatiempos y relajación y las oportunidades que se le brindan al respecto.

En las preguntas figuran todas las formas de pasatiempos, relajación y esparcimiento: ver a amigos, practicar deportes, leer, ver la televisión o pasar tiempo con la familia o sin hacer nada.

Las preguntas se centran en tres aspectos: la capacidad de la persona para dedicarse a actividades de esparcimiento y relajación y disfrutarlas y las oportunidades que se le brindan al respecto.

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

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre su medio, incluidos el ruido, la contaminación, el clima y la estética general del medio, y la cuestión de si todo ello sirve para mejorar su calidad de vida o la afecta negativamente. En algunas culturas algunos aspectos del medio, como el carácter fundamental de la disponibilidad de agua o la contaminación del aire, pueden tener una influencia muy particular en la calidad de la vida.

En esta faceta no figuran el *medio doméstico* ni el *transporte*, que corresponden a otras facetas.

23. Transporte

En esta faceta se examina la opinión de la persona sobre la disponibilidad o la facilidad para encontrar y utilizar servicios de transporte a fin de ir de un lado para otro.

Las preguntas comprenden cualquier modo de transporte a disposición de la persona (bicicleta, automóvil, autobús...). Esta faceta se centra en cómo permite la disponibilidad de transporte realizar las tareas necesarias de la vida diaria y la libertad para realizar actividades elegidas.

Las preguntas no versan sobre el tipo de transporte ni sobre los medios utilizados para moverse por la casa propia. Por lo demás, no se incluye la movilidad personal, porque corresponde a otra faceta (*Movilidad*).

ÁMBITO VI - ESPIRITUALIDAD/RELIGIÓN/CREENCIAS PERSONALES

24. Espiritualidad/religión/creencias personales

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

Para muchas personas, la religión, las creencias personales y la espiritualidad son una fuente de consuelo, bienestar, seguridad, sentido, sensación de arraigo, finalidad y fuerza. En cambio, algunas personas tienen la sensación de que la religión tiene una influencia negativa en su vida. La formulación de las preguntas permite que salga a relucir ese aspecto de esta faceta.

Escalas de respuestas

Las preguntas que componen el *Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida-100* surgieron de un proceso encaminado a captar la interpretación propia de cada cultura de las facetas de la calidad de vida y la expresión lingüística. Así pues, era inevitable cierta diversidad en la naturaleza y la estructura de las preguntas. En consecuencia, hubo que encontrar un equilibrio entre un número mínimo de modalidades de escalas de respuestas normalizadas, sin que por ello dejara de ser posible indagar sobre los aspectos difíciles de la calidad de vida, y el mantenimiento de la validez nominal de las preguntas del *Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida* en diferentes culturas. Para dar cabida a todo ello, hay cuatro escalas de respuestas de cinco puntos relativas a la intensidad, la capacidad, la frecuencia y la evaluación de estados o comportamientos.

La escala de respuestas en materia de **intensidad** se refiere al grado o amplitud en que una persona experimenta un estado o una situación, por ejemplo la intensidad del dolor. Las preguntas pueden referirse también al vigor o la fuerza de una conducta. Se da por sentado que la experiencia de un estado más intenso va asociada a cambios correspondientes en la calidad de la vida. Algunos ejemplos de preguntas son los siguientes: «¿Le preocupa a usted algún dolor o molestia?» y «¿Tiene alguna dificultad para dormir?» Se utiliza una escala de respuestas para evaluar la in-

tensidad. Los puntos extremos de la escala son los siguientes: «En absoluto» y «Extraordinariamente» o «Muchísimo».

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

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

La escala de respuestas correspondiente a la **evaluación** se refiere a la evaluación de un estado, capacidad o comportamiento. Se da por sentado que una evaluación más positiva va asociada a un aumento correspondiente de la calidad de la vida de quien responde. Ejemplos de preguntas son los siguientes: «¿Hasta qué punto está usted satisfecho/a con su capacidad de trabajo?» y «¿Hasta qué punto está usted satisfecho/a con sus relaciones personales?» Se emplean varias escalas de evaluación. Los puntos extremos son: «Muy infeliz» - «Muy feliz»; «Muy insatisfecho» - «Muy satisfecho»; y «Muy deficiente» - «Muy buena». Esta escala de respuestas difiere de las relativas a la intensidad, la frecuencia y la capacidad, en el sentido de que, para aprovechar al máximo su utilización completa, tiene un punto medio neutral y los puntos extremos no lo son propiamente. En varias lenguas (por ejemplo, croata y holandés), la distinción entre los dos elementos de la pregunta «¿Hasta qué punto está usted satisfecho/a...?» y «¿Hasta qué punto está usted feliz...?» es intraducible, por lo que todas esas preguntas y escalas de respuesta se reducen a: «¿Hasta qué punto está usted satisfecho/a...?»

Se han derivado escalas de respuestas para cada una de las versiones lingüísticas del *Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida-100* conforme a una metodología normalizada. Para lograr la equivalencia en las escalas de respuestas hizo falta una metodología que superara la traducción de los descriptores de las escalas normalizadas en inglés. Aunque los puntos finales como «Nunca» y «Siempre» son universales, los matices de significado entre los puntos finales (por ejemplo, «a veces») son más ambiguos, difíciles de traducir y están sujetos a la variación cultural en su interpretación. Para lograr la equivalencia de todos los centros temáticos del *Manual de instrucciones de la OMS sobre la calidad de vida-100* se utilizó una metodología que especificaba los puntos extremos correspondientes a cada uno de los cuatro tipos de escalas de respuestas de cinco puntos (evaluación, intensidad, capacidad y frecuencia) y una escala métrica en la que encajaran descriptores intermedios. Es decir, que se obtuvieron descriptores para cada una de las escalas de respuestas a fin de encontrar palabras o términos que recayeran en los puntos correspondientes al 25%, al 50% y al 75% entre los dos extremos.

Esta metodología sirvió primero para que las escalas de respuestas no fueran traducidas simplemente de una lengua original con los consiguientes problemas que entraña ese proceso. En segundo lugar, permitió un alto grado de equivalencia de escalas entre las lenguas, confirmada por un examen bilingüe posterior. En tercer lugar, garantizó la equidistancia entre los descriptores en las escalas. En otro lugar (Szabo, S., Orley, J. y Saxena, S. *On behalf of the WHOQOL Group, 1997*) se describe el método mediante el que se obtuvieron las escalas de respuestas.

Anexo X. Participantes en la Consulta de la OMS sobre metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional

**Hong Kong (Región Administrativa Especial de China),
11-14 de abril de 2000**

Dra. Linda Anderson, Departamento de Salud, Organismo de Inspección de Medicamentos, Londres (Reino Unido)

Dr. David Briggs, Oficina de Medicamentos Complementarios, Administración de Productos Terapéuticos, Departamento de Sanidad y Servicios a la Familia del Commonwealth, Woden (Australia)

Dr. Francesco Cardini, Verona (Italia)

Dra. Margaret F.C. Chan, Departamento de Sanidad, Hong Kong RAE

Dr. Peter Chan, Oficina de Productos Sanitarios Naturales, Health Canada, Ottawa (Canadá)

Sra. Smt Shailaja Chandra, Departamento de Sistemas Indios de Medicina y Homeopatía, Ministerio de Sanidad y Protección de la Familia, Nueva Delhi (India)

Profesor Il-Moo Chang, Centro Colaborador de la OMS para la Medicina Tradicional, Instituto de Investigaciones sobre Productos Naturales, Universidad Nacional de Seúl, Seúl (República de Corea)

Profesor Ranjit Roy Chaudhury, Instituto Nacional de Inmunología, Nueva Delhi (India)

Dr. A. Majid Cheraghali, Laboratorio Nacional de Inspección de la Calidad de los Alimentos y los Medicamentos, Ministerio de Salud y Educación Médica, Teherán (República Islámica del Irán)

Profesor Harry H. S. Fong, Centro Colaborador de la OMS para la Medicina Tradicional, Facultad de Farmacia, Universidad de Illinois en Chicago, Chicago, IL (EE.UU.)

Profesor Fung Kwok-pui, Departamento de Bioquímica, Universidad China de Hong Kong (Hong Kong RAE)

Profesor Emil Gabrielyan, Organismo de Tecnología Médica y Farmacéutica, Ministerio de Salud, Yerevan (Armenia)

Dr. Benjamin Gilbert, Instituto de Tecnología Farmacéutica, Río de Janeiro (Brasil)

Dr. Lynton G. F. Giles, Hospital General de Townsville, Townsville (Australia)

Dr. Motasim Habibullah, Complejo Zayed de Investigaciones Herbarias y Medicina Tradicional, Ministerio de Salud, Abu Dhabi (Emiratos Árabes Unidos)

Dr. Konstantin Keller, Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Oficina Federal de Salud, Bonn (Alemania)

Dr. Eftychios Kkolos, Servicios Farmacéuticos, Ministerio de Salud, Nicosia (Chipre)

Sr. Kwan Sik-yiu, Laboratorio Gubernamental de Hong Kong (Hong Kong RAE)

Profesor Lai Shilong, Centro Nacional de Formación en Diseño, Medición y Evaluación de Investigaciones Clínicas, Universidad de Medicina Tradicional China de Guangzhou, Guangzhou (China)

Dr. Ping Yan Lam, Departamento de Salud (Hong Kong RAE)

Profesor Lam Tai Hing, Departamento de Medicina Comunitaria y Unidad de Ciencias del Comportamiento, Universidad de Hong Kong (Hong Kong RAE)

Profesor Lin Rui Chao, División de Materia Médica China y Productos Naturales, Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Administración Estatal de Medicamentos, Beijing (China)

Sr. Isaac B. Mayeng, Administración Médica, Medicamentos Complementarios, Consejo de Inspección de Medicamentos, Departamento de Salud, Pretoria (Sudáfrica)

Dr. Richard Nahin, Centro Colaborador de la OMS sobre Medicina Tradicional, Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD (EE.UU.)

Profesor G. E. Osuide, Organismo Nacional de Administración e Inspección de Alimentos y Medicamentos, Abuja (Nigeria)

Profesor Tamás Paál, Instituto Nacional de Farmacia, Budapest (Hungría)

Dr. Ketut Ritiasa, Inspección de Medicamentos Tradicionales, Dirección General de Inspección de Alimentos y Medicamentos, Ministerio de Salud, Yakarta (Indonesia)

Dr. Motoyoshi Satake, División de Farmacognosia y Fitoquímica, Instituto Nacional de Ciencias de la Salud, Ministerio de Salud y Bienestar, Tokio (Japón)

Dr. Antoine Sawaya, Departamento de Calidad Farmacéutica, Organismo Francés de Productos Sanitarios, Saint Denis (Francia)

Profesor Umberto Solimene, Centro Colaborador de la OMS sobre Medicina Tradicional, Centro de Investigaciones sobre Bioclimatología, Biotecnologías y Medicina Natural, Universidad Estatal de Milán, Milán (Italia)

Dr. Pennapa Subcharoen, Instituto Nacional de Medicina Tradicional Tailandesa, Departamento de Servicios Médicos, Ministerio de Salud Pública, Nonthaburi (Tailandia)

Profesor Zhu-fan Xie, Instituto para la Integración de la Medicina Tradicional China y Occidental, Primer Hospital, Universidad Médica de Beijing, Beijing (China)

Profesor Yang Weiyi, Escuela de Medicina China Tradicional, Facultad de Ciencias, Universidad Baptista de Hong Kong (Hong Kong RAE)

Asesores temporeros de la OMS:

Dr. Torkel Falkenberg, Departamento de Ciencias de la Salud Pública, División de Salud Internacional, Instituto Karolinska, Estocolmo (Suecia)

Dr. Ting Hung Leung, Departamento de Salud (Hong Kong RAE)

Secretaría de la OMS:

Dr. Guo Jun Cai, Coordinador, Programa de Envejecimiento y Salud, Centro de Desarrollo de la Salud, Kobe (Japón)

Dr. Chen Ken, Asesor Regional, Medicina Tradicional, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Pacífico Occidental, Manila (Filipinas)

Sr. Peter Graaff, Asesor Regional, Medicamentos Esenciales y Sustancias Biológicas, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para el Mediterráneo Oriental, El Cairo (Egipto)

Dr. Ossy Kasilo, Asesor Regional, Medicina Tradicional, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para África, Harare (Zimbabwe)

Dr. Kin Shein, Asesor Regional, Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para Asia Sudoriental, Nueva Delhi (India)

Dra. Xiaorui Zhang, Coordinadora en funciones, Medicina Tradicional, Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza)