

Manual de

# Investigación e Innovación

para residentes en Farmacia Hospitalaria

José Manuel Martínez Sesmero  
Miguel Ángel Calleja Hernández

*Esta publicación recoge de una manera fiel y honesta la información aportada por los autores y cuyos contenidos se reproducen respetando los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos. Ferrer se limita exclusivamente a la publicación y difusión de este material.*



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito del titular del *copyright*. El contenido de esta información refleja las conclusiones y los hallazgos propios de los autores, que no son necesariamente los del editor, y se presenta como un servicio a la profesión farmacéutica. A pesar de la recopilación y revisión cuidadosa de la información incluida en esta publicación, el Editor no se hace responsable de la actualización de la información ni de ningún error ni omisión de los datos contenidos en esta publicación. Los contenidos de esta publicación se presentan tal y como han sido descritos por sus autores, sin ninguna garantía, incluida cualquier garantía implícita de adaptación para fines particulares. Los contenidos de esta publicación deben utilizarse exclusivamente con fines informativos y de investigación. Por el contrario, no deben usarse con fines diagnósticos ni terapéuticos, ni aplicarse de forma directa en la práctica clínica diaria o en la atención a pacientes. Debido a la rapidez de los avances médicos, se recomienda verificar de manera independiente los diagnósticos. Igualmente, en el caso de que hubiera mención de productos o fabricantes, en ningún caso debe entenderse como prescripción, recomendación o sugerencia de ninguna clase. Asimismo, el Editor no será responsable de los daños personales ni materiales derivados de la aplicación de métodos, productos, directrices, ideas o cualquier otra información contenida en esta publicación. Del mismo modo, el Editor tampoco será responsable de las decisiones tomadas por cualquier individuo ni de las acciones realizadas a partir de la información incluida en esta publicación. Por último, el Editor no se hará responsable en ningún caso de la pérdida de beneficios ni de los daños asociados, ni siquiera en el caso de haber sido informado de la posibilidad de que estos se produjesen.

©Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2017.

ISBN: 978-84-697-7815-9  
Depósito legal: M-33002-2017  
Impreso en España

## COORDINADORES

### José Manuel Martínez Sesmero

Director de Investigación e Innovación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
 Doctor en Farmacia  
 Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Gerencia de Atención Especializada de Toledo. Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Toledo

### Miguel Ángel Calleja Hernández

Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
 Doctor en Farmacia  
 Farmacéutico Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria  
 Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Servicio Andaluz de Salud

## AUTORES

### Virginia Bosó Ribelles

Doctora en Farmacia  
 Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

### Francisco Javier Carrera Hueso

Doctor en Farmacia  
 Farmacéutico Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Moliner. Valencia

### María de las Aguas Robustillo Cortés

Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
 Hospital Universitario de Valme. Sevilla

### Ana de Lorenzo Pinto

Doctora en Farmacia  
 Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
*Board Certified Pharmacotherapy Specialist*  
 Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

### Ana García Robles

Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Servicio de Farmacia.  
 Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

### Raquel García Sánchez

Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

### Ángela Gil Martín

Facultativo Especialista de Área de Farmacia Hospitalaria  
 Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.  
 Comunidad de Madrid

### Ignacio Hernández Medrano

Doctor en Medicina  
 Facultativo Especialista de Área de Neurología  
 Servicio de Neurología.  
 Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid  
 Fundador de Savana y Mendelian

**María Jesús Lamas Díaz**

Doctora en Farmacia  
Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Jefa del Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital Clínico Universitario Complexo  
Hospitalario de Santiago de Compostela.  
Santiago de Compostela

**Piedad López Sánchez**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia. Hospital General  
de Tomelloso (Ciudad Real)

**Miguel Ángel Máñez Ortiz**

Gestor Sanitario  
Dirección General de Recursos Humanos.  
Servicio Madrileño de Salud

**Juan Alfredo Montero Delgado**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital Universitario Nuestra Señora  
de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife  
Coautor de *Stop Errores de Medicación*

**Ramón Morillo Verdugo**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia Hospitalaria.  
Hospital Universitario de Valme. Sevilla

**Eva Negro Vega**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

**Sergio Plata Paniagua**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención  
Integrada de Albacete  
Coautor de *Stop Errores de Medicación*

**Javier Sánchez-Rubio Ferrández**

Doctor en Farmacia  
Farmacéutico Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

**Rocío Vázquez Sánchez**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

**Irene Zarra Ferro**

Facultativo Especialista de Área  
de Farmacia Hospitalaria  
Jefa de Sección del Servicio de Farmacia.  
Hospital Clínico Universitario Complexo  
Hospitalario de Santiago de Compostela.  
Santiago de Compostela

# Índice

<b>Prólogo</b>	<b>VII</b>
<b>1. Identificación, formulación y análisis de las preguntas de investigación</b>	<b>1</b>
Ana de Lorenzo Pinto y Raquel García Sánchez	
<b>2. Selección de las estrategias y metodologías de investigación óptimas</b>	<b>19</b>
Javier Sánchez-Rubio Ferrández y Rocío Vázquez Sánchez	
<b>3. Investigación y evaluación de resultados en salud (datos de vida real)</b>	<b>41</b>
María Jesús Lamas Díaz e Irene Zarra Ferro	
<b>4. Utilización de datos referidos por los pacientes, un reto para la investigación sanitaria</b>	<b>61</b>
Ramón Morillo Verdugo y María de las Aguas Robustillo Cortés	
<b>5. Sesgos en las observaciones clínicas</b>	<b>85</b>
Francisco Javier Carrera Hueso y Piedad López Sánchez	
<b>6. Legislación y bioética aplicadas al campo de la investigación e innovación clínica</b>	<b>109</b>
Ángela Gil Martín y Eva Negro Vega	
<b>7. Innovación abierta en salud</b>	<b>131</b>
Miguel Ángel Máñez Ortiz y Juan Alfredo Montero Delgado	
<b>8. <i>Big data</i> y su utilidad en investigación e innovación sanitaria</b>	<b>159</b>
Ignacio Hernández Medrano y Sergio Plata Paniagua	
<b>9. Itinerario para el desarrollo e implementación de un proyecto de investigación</b>	<b>179</b>
Virginia Bosó Ribelles y Ana García Robles	



# Prólogo

*"En principio, la investigación necesita más cabezas que medios."*

Premio Nobel, Dr. Severo Ochoa de Albornoz

El término *manual* hace referencia a un libro en el que se compendia lo más sustancial de una materia. El manual que tienes ante ti surge como respuesta a las inquietudes que todo profesional de la salud en formación desarrolla a lo largo de su periplo discente, centrándose en el apasionante mundo de la investigación e innovación (I+i) en ciencias de la salud, que ineludiblemente han de formar parte del motor que nos ayude a ser mejores farmacéuticos de hospital. Es indudable que el binomio formado por la investigación y la innovación contribuye directamente a la prosperidad y al bienestar individual, y a la del colectivo en general, destacando sobremanera la contribución que el concepto *salud* genera en la sociedad actual y, en creciente importancia si cabe, en la sociedad futura.

Al hilo de estas premisas, una cuestión que nos podemos plantear es la siguiente: ¿los países ricos invierten en ciencia o los países que invierten en ciencia se vuelven ricos? La observación de la realidad demuestra que la inversión formativa en I+i genera retorno económico, empleo y un enorme abanico de beneficios para el colectivo ciudadano. Sirva esta analogía para poder afirmar que los profesionales de la salud que inviertan en formación en estos aspectos en concreto serán los mejor posicionados para afrontar los cambios que los sistemas de salud deban acometer en cada momento y, por lo tanto, los destinados a enriquecer y satisfacer con su aporte de valor las necesidades y expectativas que los pacientes y la sociedad de forma global tengan en su devenir.

En los últimos años el aumento de la competitividad de la ciencia ha ido acompañado de una mejora en el ecosistema de la investigación e innovación. Aunque, desafortunadamente, España invierte en I+i menos que la media de sus socios europeos y la distribución público-privada no es la más adecuada para aumentar el impacto del conocimiento en la economía y el bienestar (relacionado o no con la salud), creemos que el pilar de los recursos humanos, en este caso de los sistemas sanitarios (y de salud), puede y debe ser generador de un cambio radical a este respecto. En este contexto, y teniendo en cuenta el proceso de transformación digital, existe una gran necesidad de programas que potencien la I+i mediante el acompañamiento y el apoyo a la transferencia tecnológica con un impacto social claro y medible.

Desde la Dirección I+i de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) pretendemos facilitar la adquisición de las mejores y más actuales competencias I+i para nuestros residentes en formación, integrando en la medida de lo posible las nuevas tecnologías. Estamos convencidos de que este manual brinda como mínimo esta posibilidad, así como la de disponer de puntos de referencia sencillos y prácticos, y, sobre todo, de una hoja de ruta para poder propiciar una investigación innovadora y de calidad.

Todo ello ha sido posible gracias al inestimable trabajo del elenco de autores que han desarrollado todos y cada uno de los capítulos de este manual. Queremos manifestar nuestra enorme gratitud por su dedicación y esfuerzo. A través de su experiencia, visión, reflexiones y distintos puntos de vista, estamos convencidos de que conseguirán servir de acicate al lector para desarrollar una mejor investigación, contribuir a la innovación abierta, siempre con fines muy prácticos, y orientada a conseguir los mejores resultados en salud.



Dr. J. M. Martínez Sesmero



Dr. M. Á. Calleja Hernández

# [1]

## **Identificación, formulación y análisis de las preguntas de investigación**

Ana de Lorenzo Pinto  
Raquel García Sánchez

La formulación de la pregunta de investigación es el primer paso en el desarrollo de un proyecto de investigación. Como veremos, resulta una etapa decisiva, porque si la pregunta que definimos no es la adecuada, el resto del estudio tampoco lo será. En este capítulo encontraremos las claves que nos ayudarán a no equivocarnos.



## [1]

## Introducción

La clave de una buena investigación está en una buena pregunta<sup>1-7</sup>. Toda investigación, análisis o estudio tienen como punto de partida la presencia de una situación percibida como problemática que se desea resolver (Tabla 1)<sup>8</sup>. Sin embargo, el reto no es formular la pregunta, sino encontrar una pregunta relevante que se pueda transformar a la vez en un plan de estudio válido y factible. Como decía Albert Einstein, “la formulación de un problema es muchas veces más importante que la solución, la cual puede ser meramente una cuestión de habilidad matemática o experimental”.

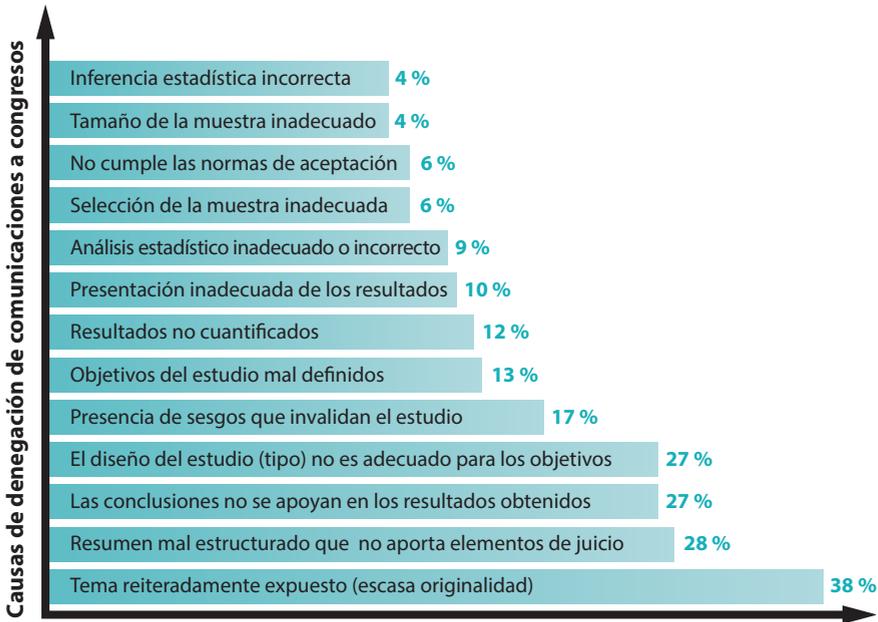
**Tabla 1. Etapas de la investigación<sup>8</sup>**

<b>Primera etapa</b>	Formulación de la pregunta de investigación
<b>Segunda etapa</b>	Diseño del estudio de investigación
<b>Tercera etapa</b>	Recogida, análisis e interpretación de los datos obtenidos
<b>Cuarta etapa</b>	Elaboración del informe de la investigación y difusión de los resultados

En este sentido, el principal motivo de rechazo de las comunicaciones científicas enviadas a congresos está relacionado precisamente con el error a la hora de definir la pregunta de investigación (Figura 1)<sup>1</sup>. Por esta razón, la identificación, la formulación y el análisis de la pregunta resultan un punto crítico en el proceso de investigación.

## Definición y tipos de preguntas de investigación

La pregunta de investigación es un interrogante estructurado que realiza el investigador sobre un tema de interés a partir de un problema que la comunidad científica no haya resuelto. Este problema puede definirse como una situación en la que se encuentran resultados inválidos, controvertidos o insuficientes para la generación de conclusiones (“vacío en el conocimiento”).



**Figura 1. Principales motivos de rechazo de las comunicaciones científicas enviadas a congresos<sup>1</sup>.**

Las preguntas clínicas se pueden clasificar en diferentes categorías<sup>9</sup>. A lo largo del capítulo se mostrarán ejemplos de cada una de ellas:

- La *intencionalidad* de la pregunta. En función de lo que el investigador pretende con la pregunta que está formulando se distinguen:
  - *Preguntas descriptivas*: describen un fenómeno de la naturaleza en un punto específico del tiempo y el espacio.
  - *Preguntas inferenciales o analíticas*: comparan intervenciones, técnicas o exposiciones para determinar su asociación con un desenlace.
- La *finalidad* de la pregunta. Según el resultado específico esperado por el investigador pueden ser:
  - *Preguntas cuantitativas*: tratan la variabilidad de un aspecto clínico o epidemiológico.
  - *Preguntas cualitativas*: cuando el investigador espera obtener nuevas categorías o procesos asociados a un fenómeno.
- El *contexto clínico* en el que la pregunta se encuentra inmersa. En la práctica clínica se diferencian cuatro actividades básicas:
  - *Etiología o causalidad*: identificación de factores de riesgo.
  - *Diagnóstico*: detección de enfermedades con base en el interrogatorio, el examen físico y otros datos clínicos.

- *Intervención*: la prevención o el tratamiento.
- *Pronóstico*: predicción de las consecuencias de la condición estudiada en el tiempo.

## Identificación de la pregunta de investigación

En el caso de investigadores con experiencia, una buena pregunta puede proceder de problemas encontrados en sus propios estudios o en los de otros expertos que trabajan en su campo<sup>2,7,10</sup>. Por el contrario, si no se cuenta con esa experiencia inicial se puede intentar establecer alianzas con investigadores más avanzados.

En ambos casos, algunos temas que nos pueden ayudar a establecer preguntas de investigación son:

- Aspectos que no se han estudiado en profundidad.
- Problemas que surgen con frecuencia y que son difíciles de resolver.
- Coherencia o incoherencia entre teorías existentes.
- Diferentes manifestaciones de un fenómeno.
- Factores del entorno que influyen en el fenómeno.

Y, ¿dónde y cómo podemos encontrar preguntas de investigación?<sup>2,7,10</sup>. Surgirán de modo más fácil en los siguientes contextos:

- Cuando dominamos la literatura publicada en un área de estudio que nos interese.
- Si tenemos una actitud proactiva de búsqueda de nuevas ideas (las ideas pueden surgir en el lugar más inesperado: en sesiones bibliográficas, en reuniones científicas e incluso a partir de problemas generados en nuestro lugar de trabajo).
- Si disponemos de una actitud escéptica acerca de las creencias dominantes. El preguntarnos de vez en cuando por qué las cosas se hacen de una manera concreta es una buena manera de encontrar preguntas de investigación interesantes.
- Si observamos y escuchamos a los pacientes para identificar cuestiones que les preocupan y que aún están por resolver.

En la práctica, dar con la pregunta de investigación implica un proceso, con frecuencia desordenado, con fases que interaccionan entre sí, se superponen o cambian en su orden. El proceso consiste en determinar: 1) el área de investigación, 2) el tema a investigar, 3) la pregunta de investigación y 4) el lugar

del estudio. Cada una de estas partes influye en las otras, de tal manera que se van ajustando para lograr un estudio coherente, relevante y viable. Por tanto, el proceso no es lineal, sino interactivo<sup>11</sup>.

Las características que debe tener una pregunta de investigación son las incluidas en los criterios FINER<sup>12</sup> (*factible, interesante, novedosa, ética, relevante*) (Tabla 2).

**Tabla 2. Características de la pregunta de investigación**

Factible	Número adecuado de individuos
	Experiencia técnica adecuada
	Abordable en cuanto a tiempo y dinero
	Manejable en cuanto a alcance
Interesante para el investigador, novedosa	Confirma o refuta hallazgos previos
	Amplía hallazgos previos
	Proporciona nuevos resultados
Ética y relevante	Para el conocimiento científico
	Para la política clínica sanitaria
	Para líneas de investigación futuras

Una buena pregunta de investigación debe ser *viable*. Para garantizar la factibilidad del estudio, debemos comprobar una serie de cuestiones. La primera, que el tamaño muestral que planteemos sea adecuado; es decir, que el número de sujetos incluidos sea suficiente para llevar a cabo el análisis pero también abordable. En este sentido ocurre con frecuencia que es necesario realizar un estudio piloto para confirmar la viabilidad. La segunda, que dispongamos de una experiencia técnica apropiada para llevar el estudio a cabo. Si nuestro equipo no es capaz de realizarlo en su totalidad será necesario asociarnos con otros investigadores. La tercera, que sea asequible en términos de tiempo y coste. Y la cuarta, que sea accesible, es decir, que no pretenda conseguir demasiado o que plantee demasiadas preguntas.

De igual modo, la pregunta de investigación ha de ser *interesante*. Si resulta atractiva para el investigador, su implicación en el estudio será mayor y los obstáculos y frustraciones que surjan a lo largo del proceso se superarán con mayor facilidad. Además, es deseable que la pregunta estimule la curiosidad, la creatividad y la reflexión de otros investigadores.

En tercer lugar, una buena pregunta de investigación debe ser *original*. Como ya hemos visto, reiterar lo que ya está confirmado es un error que no podemos cometer. Para ello debemos realizar una rigurosa revisión de la bibliografía, con el objetivo de conocer el estado del conocimiento y decidir si es pertinente continuar con la investigación, si se debe modificar la pregunta o si ya existe respuesta a la misma. Merece la pena señalar que una pregunta de investigación no tiene por qué ser siempre original en su totalidad. Por ejemplo, podemos plantear si el resultado de otros investigadores se reproduce en condiciones diferentes.

En cuarto lugar, la pregunta de investigación debe ser *ética*. Un estudio no puede plantear riesgos físicos inaceptables ni la invasión de la intimidad de los sujetos. Si existen dudas acerca del carácter ético del estudio se debe consultar a los comités éticos de investigación clínica antes de continuar.

Por último, una buena pregunta de investigación ha de ser *relevante*. La relevancia se puede predecir si imaginamos los distintos resultados de la investigación y consideramos cómo pueden afectar al conocimiento científico, a la práctica clínica y a la dirección de investigaciones futuras.

## Formulación y análisis de la pregunta de investigación

La formulación y el análisis de la pregunta de investigación consisten en afinar y estructurar de una manera más formal la idea que se quiere investigar. Para ello se debe tener en cuenta que el problema debe expresar una relación entre variables, debe ser formulado con claridad y sin ambigüedad, en forma de pregunta y debe ser posible de observar.

Aunque la mayoría de los estudios pueden incluir más de una pregunta de investigación, es importante establecer una única pregunta cuando se diseña el trabajo<sup>3</sup>. Esta pregunta nos ayudará a redactar el objetivo de nuestro estudio (qué se pretende conocer, en qué población y en qué contexto), qué posible relación pensamos que puede haber entre las variables que se estudian (hipótesis) y, al menos *a priori*, qué tipo de estudio debemos realizar para conocer lo que se busca responder.

En algunos casos, el paso de la idea al planteamiento del problema en ocasiones puede ser inmediato, casi automático, o bien llevar una considerable cantidad de tiempo; dependerá de la experiencia del investigador, la complejidad de la idea, la existencia de estudios anteriores, el enfoque elegido, el empeño del investigador y las habilidades personales.

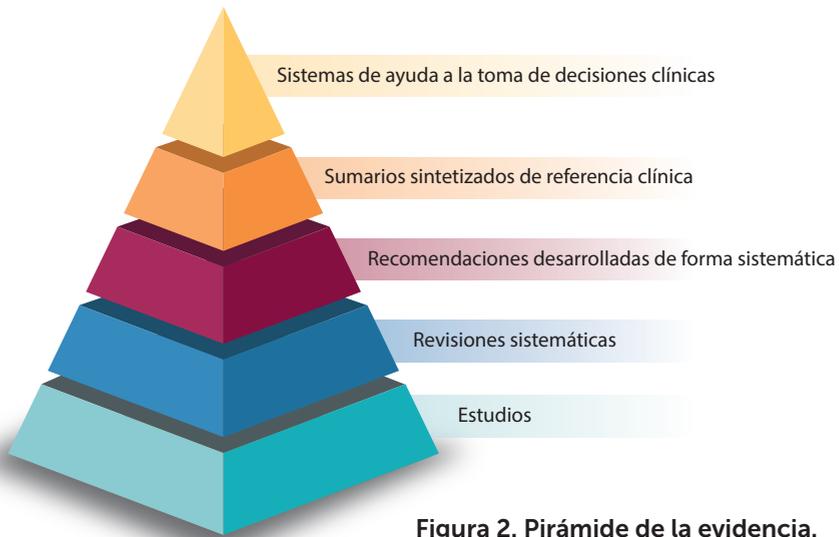
Existen varios aspectos que nos pueden ayudar con el análisis de la pregunta de investigación.

En primer lugar, es necesario revisar los conocimientos previos sobre el tema para depurar la pregunta que inicialmente hemos planteado y evitar la duplicidad de trabajos<sup>13</sup>. Sin embargo, según la pregunta escogida podemos encontrar cuatro circunstancias<sup>14</sup>:

- Que se trate de un tema ya investigado, estructurado y formalizado, y que, por tanto, sea sencillo encontrar documentos y otros materiales relacionados con la pregunta que queremos desarrollar.
- Que sea un tema ya investigado pero menos estructurado y formalizado. En este caso existe una menor cantidad de bibliografía y el conocimiento puede estar disperso o no ser accesible.
- Que sea un tema poco investigado y poco estructurado. El investigador tendrá que realizar un esfuerzo para encontrar lo que escasamente se haya publicado.
- Que se trate de un tema no investigado.

En este sentido, conviene recordar la pirámide de la evidencia que estructura los recursos de información de acuerdo a su utilidad y propiedades en la toma de decisiones en la atención sanitaria (Figura 2). En la actualidad, la pirámide aceptada contiene cinco escalones (también llamada "de 5S") y clasifica los recursos en<sup>15</sup>:

- *Estudios*: estudios originales (fuentes primarias).
- *Revisiones sistemáticas*: consiste en la búsqueda y fusión de datos de los diferentes estudios individuales. Evidentemente, antes de realizar la síntesis estadística de datos es necesario realizar la pertinente lectura crítica. El objetivo final de las revisiones no es establecer una recomendación, sino ofrecer un análisis del conocimiento actual, tanto de los estudios a favor como en contra.
- *Recomendaciones desarrolladas de forma sistemática*: guías basadas en la evidencia. Son trabajos que buscan, evalúan, analizan y sintetizan (jerarquizándolos) los niveles de información anteriores. El objetivo final es ofrecer una recomendación basada en las mejores pruebas actuales, poniendo en una balanza la relación riesgo-beneficio, su aplicabilidad real, e incluso las preferencias o necesidades de los pacientes. Su intención es ayudar en la toma de decisiones de los profesionales que las utilicen.
- *Sumarios sintetizados de referencia clínica*: integran los recursos de las tres capas inferiores seleccionados según las necesidades clínicas.
- *Sistemas de ayuda a la toma de decisiones clínicas*: desde un punto de vista teórico, se trataría de sistemas informáticos que incorporarían todas las recomendaciones actualizadas incluidas en sumarios de evidencia, de manera



**Figura 2. Pirámide de la evidencia.**

que, tras la introducción de las circunstancias de un paciente concreto en el programa informático, este ofrecería recomendaciones individualizadas basadas en la mejor evidencia.

Una página interesante que resume las principales fuentes de consulta de cada uno de los escalones de la pirámide es la del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario La Mancha Centro (<http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es>).

En segundo lugar, es importante *escribir* la pregunta de investigación y un esbozo del plan de estudio de una o dos páginas de extensión. Esto exige autodisciplina, pero obliga al investigador a clarificar sus propias ideas sobre el plan, a concretar los objetivos del estudio y a descubrir problemas que merecen atención. Iniciar la búsqueda de información sin este esfuerzo inicial suele llevarnos a dedicar más tiempo y recursos en la planificación del estudio de investigación.

En tercer lugar, es necesario pensar con antelación las *limitaciones* que puede tener nuestro proyecto y el alcance de las mismas. En este punto puede resultar un gran apoyo el compartir la idea con investigadores expertos que nos ayuden a realizar un análisis crítico de la idea.

Existen diferentes métodos empleados en la práctica clínica habitual que pueden ser de utilidad para formular la pregunta en los estudios inferenciales (experimentales). Entre estos métodos, cabe destacar el método PICO y el método sistemático de Bordage y Dawson.

El método PICO<sup>6,16-19</sup> es similar al utilizado en la metodología de medicina basada en la evidencia y es aplicable a preguntas inferenciales o analíticas, es decir, preguntas que pretenden comparar intervenciones, técnicas o exposiciones para determinar su asociación con un desenlace. Este método requiere que se definan los siguientes elementos:

- El *paciente (P)* o el problema de interés: se trata de describir las características de nuestro paciente o del problema que nos interesa de forma que detallemos los aspectos que consideremos clínicamente relevantes. En este punto es importante la precisión y la brevedad.
- La *intervención (I)* que se desea considerar: centrar la atención en la intervención principal (terapéutica, diagnóstica, etc.) que nos interese. De igual forma, es necesario que se defina de forma precisa.
- La intervención con la que se va a *comparar (C)*.
- El *resultado* que interesa valorar (*O* de *outcome*): el resultado de la intervención en términos de eficacia y seguridad. Nuestra experiencia clínica y la opinión de los pacientes nos proporcionarán las variables que realmente han de considerarse importantes y en las que, por tanto, debemos basar nuestras decisiones.

### **Un ejemplo de método PICO podría ser el siguiente:**

*En el servicio de urgencias muchos pacientes son tratados con fármacos cuya dosificación depende del peso corporal. Sin embargo, en el servicio no se dispone de balanzas para la medida de este parámetro, por lo que su estimación se realiza con frecuencia de manera visual por los profesionales sanitarios. Un farmacéutico plantea si la estimación del peso corporal con métodos más precisos (balanzas de pie o preguntar directamente al enfermo) puede tener implicaciones en relación con los resultados clínicos. Si aplicamos el método PICO, tendríamos el esquema que se muestra en la tabla 3.*

**Tabla 3. Aplicación del método PICO**

<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
<i>Definir población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultado esperado</i>
Pacientes del servicio de urgencias en tratamiento con fármacos cuya dosificación depende del peso corporal	Medir el peso corporal con balanzas de pie si el paciente tiene movilidad o preguntárselo si está encamado	Seguir estimando el peso corporal de manera visual	¿Se reducen los efectos secundarios de los fármacos? ¿Se obtiene mayor eficacia? ¿Se reduce la estancia hospitalaria?

Hay autores que añaden dos elementos adicionales<sup>20-22</sup>:

- *Tiempo* que se requiere para evaluar los resultados y enmarcar la pregunta (T).
- *Entorno* clínico de interés (S de *setting*): hospital, centro de salud, pacientes ingresados, externos, etc.

De esta manera se configuran los acrónimos PICOT o PICOTS para plantear correctamente una pregunta de investigación.

**En este sentido, un ejemplo que incluye estos dos elementos sería:**

*En los pacientes con diabetes (P) un programa de atención farmacéutica (I) mejora los resultados (O) a corto plazo (T) comparado con los cuidados tradicionales (C) en el entorno ambulatorio (S).*

Otro enfoque para plantear preguntas de investigación es utilizar el *método sistemático de Bordage y Dawson*<sup>3,23</sup> (véase el método en las páginas 14 y 15). Estos dos investigadores americanos publicaron un esquema que sistematiza el diseño de un estudio experimental. El primer paso en este proceso consiste en formular la pregunta de investigación, y para ello describieron nueve preguntas relacionadas con ella. Este método, a diferencia del método PICO, no solo ayuda a *estructurar* la pregunta sino que también guía en el proceso completo de *identificación, formulación y análisis* de la pregunta de investigación.

Los dos enfoques que hemos mencionado son de gran utilidad para formular preguntas de tipo inferencial, pero presentan limitaciones para formular otro tipo de preguntas. Por ello, Cañón y Buitrago-Gómez proponen una guía para formular los diferentes tipos de preguntas de investigación que puedan surgir en la práctica clínica<sup>9</sup>:

- *Preguntas descriptivas*. Su estructura debe incluir los siguientes elementos: un adjetivo interrogativo (cuál, cuánto, quién), la medición (prevalencia, incidencia), una condición, la población, el lugar y el momento. En esta estructura encajan preguntas sobre frecuencias como prevalencia e incidencia (Tabla 4).
- *Preguntas cualitativas*. Su estructura tampoco se ajusta a la estructura PICO, ya que es más amplia y flexible. Suelen empezar con un adjetivo interrogativo (cuál, cómo, qué, etc.). Se identifican tres componentes: el fenómeno o la situación central que se desea estudiar (S), lo que se piensa conocer sobre ese fenómeno (O) y la población objeto y su contexto (P) (Tabla 5).

**Tabla 4. Formulación de preguntas descriptivas según la guía de Cañón y Buitrago-Gómez<sup>9</sup>**

Estructura de la pregunta	Elementos básicos de la pregunta	Pregunta redactada
A: adjetivo interrogativo M: medición C: condición P: población L: lugar T: tiempo	A: qué M: porcentaje C: tratamiento con inhibidores del SGLT2 P: personas con diabetes mayores de 75 años L: Comunidad de Madrid T: 2017	<i>¿Cuántos pacientes con diabetes mayores de 75 años están en tratamiento con inhibidores del SGLT2 en la Comunidad de Madrid en el año de 2017?</i>

- *Preguntas inferenciales o analíticas.* La estructura más utilizada es el método PICO(T) que hemos descrito anteriormente. Para evitar confusiones en la redacción de la pregunta, Cañón y Buitrago-Gómez recomiendan incluir como categoría la medición (M): el investigador debe determinar si quiere medir el efecto de una intervención, el riesgo de sufrir un desenlace por la presencia de un factor o las características operativas de una prueba diagnóstica. Además, proponen una adaptación de la estructura de la pregunta en función de la actividad clínica en la que se encuadre (etiología o causalidad, diagnóstico, pronóstico) (Tabla 6).

**Tabla 5. Formulación de preguntas cualitativas según la guía de Cañón y Buitrago-Gómez<sup>9</sup>**

Estructura de la pregunta	Elementos básicos de la pregunta	Pregunta redactada
A: adjetivo interrogativo O: propósito o lo que se pretende estudiar del fenómeno S: situación o fenómeno en estudio P: población objeto y su contexto	A: cómo O: efecto de las nuevas tecnologías S: adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales P: pacientes con mieloma múltiple	<i>¿Cómo (A) afecta el uso de nuevas tecnologías (O) a la adherencia al tratamiento con antineoplásicos orales (S) en pacientes con mieloma múltiple (P)?</i>

**Tabla 6. Formulación de preguntas inferenciales o analíticas según la guía de Cañón y Buitrago-Gómez<sup>9</sup>**

Tipo de pregunta	Estructura de la pregunta	Elementos básicos de la pregunta	Pregunta redactada
Intervención	P: población I: intervención, exposición o técnica diagnóstica M: medición C: comparación O: desenlace T: tiempo	P: adultos con depresión mayor I: fluoxetina M: efectividad C: psicoterapia O: calidad de vida relacionada con la salud T: 12 meses de iniciada la terapia	<i>En adultos con depresión mayor moderada, ¿la fluoxetina por vía oral a dosis de 20-80 mg (I) es más efectiva (M) que la terapia cognitivo-conductual en dos sesiones por semana (C) para aumentar la calidad de vida relacionada con la salud (O) a los 12 meses de haber iniciado la terapia (T)?</i>
Etiología o causalidad	P: población E: exposición M: medición O: desenlace C: comparación	P: adultos con hipertensión arterial E: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina M: riesgo O: angioedema C: no tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	<i>En adultos con hipertensión arterial (P), ¿el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina es un factor que aumenta el riesgo (M) de sufrir angioedema (O) comparado con aquellos que no son tratados con este grupo de fármacos (C)?</i>
Diagnóstica	P: población T: técnica índice C: técnica control (comparación) O: desenlace (patrón de referencia) M: características operativas	P: adultos con infecciones de repetición T: test rápido en saliva C: test rápido en sangre O: infección por el VIH confirmada mediante análisis de sangre convencional M: sensibilidad y especificidad	<i>En adultos con infecciones de repetición (P), ¿el test rápido de saliva (T) es una prueba con mejor sensibilidad y especificidad (M) que el test rápido en sangre (C) para el diagnóstico de infección por el VIH confirmado mediante análisis de sangre convencional?</i>
Pronóstica	P: población E: exposición (factor pronóstico) O: desenlace T: tiempo de seguimiento M: riesgo	P: pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con capecitabina E: haplotipo ABCB1*1 O: aparición de efectos adversos T: 3 meses M: riesgo	<i>En pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con capecitabina (P), ¿la presencia del haplotipo ABCB1*1 (E) es un factor que aumenta el riesgo (M) de aparición de efectos adversos (O) en los primeros 3 meses de tratamiento (T)?</i>

## MÉTODO SISTEMÁTICO DE BORDAGE Y DAWSON

### 1 ¿Cuál es el tema o idea de la investigación?

Como ya hemos comentado, dos de los desafíos iniciales en el diseño de un estudio es seleccionar un tema relevante y transformarlo en una pregunta investigable. Desarrollar la pregunta de investigación normalmente comienza con algunas ideas generales sobre el área en el que nos gustaría investigar. Estas ideas pueden surgir de tu trabajo diario, como hemos mencionado más arriba en el apartado de "Identificación de la pregunta de investigación".

### 2 ¿Qué se ha realizado ya sobre el tema? Revisión de la bibliografía

Una vez elegido el tema de investigación, es necesario revisar la bibliografía existente sobre la materia para fundamentar y desarrollar la pregunta de investigación. Este análisis permitirá averiguar qué se conoce sobre el tema y disponer de un marco teórico-conceptual en el que encuadrar la pregunta de investigación. La búsqueda bibliográfica también ayuda a identificar controversias y lagunas en el conocimiento, así como a definir aspectos específicos del diseño del estudio (criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral, variables, método de recolección y medición de datos, etc.).

### 3 ¿Cuáles son los principales resultados (variable dependiente) del estudio en el que se estás interesado?

### 4 ¿En qué intervenciones (variable dependiente) estás interesado?

### 5 ¿Se busca una diferencia o una relación (asociación)?

### 6 ¿A qué grupo (población) deseas aplicar los resultados del estudio?

### 7 ¿Cuál es tu pregunta de investigación específica? (incluye los cuatro elementos)

Las preguntas 3 a 7 consideran los cuatro elementos básicos que hay que tener en cuenta para *estructurar* una pregunta de investigación:

- La *variable dependiente*: variable que se asume que puede predecirse (depende de) a partir de los valores de una o más variables independientes, predictoras o explicativas<sup>24</sup>. La variable dependiente es el foco de la actividad o proyecto. Es la circunstancia o el problema que debe ser afectado o cambiado.

- La *variable independiente*: variable que se asume que puede ser utilizada para predecir o explicar los valores de otra variable con la que se supone que tiene una relación de dependencia (variable dependiente)<sup>24</sup>. Es el factor causal que parece influir en el problema o problemas. Es precursora de la variable dependiente.
- La *relación* entre ambas variables.
- La *población* objeto del estudio.

**En el ejemplo descrito en el apartado del método PICO se pueden identificar con claridad los cuatro elementos:**

*¿En los pacientes que acuden al servicio de urgencias y que son tratados con fármacos cuya dosificación depende del peso corporal (población), medir el peso corporal con balanzas de pie si el paciente presenta movilidad o preguntar directamente el peso si el enfermo está encamado (intervención: primer nivel de la variable independiente) comparado con la estimación del peso corporal de manera visual (intervención: segundo nivel de la variable independiente) mejorará los resultados clínicos (resultado: variable dependiente)?*

## 8 ¿Cuál es la respuesta esperada a tu pregunta? Hipótesis de investigación

Una pregunta correctamente formulada conducirá a formular la hipótesis de investigación. La hipótesis es una oración declarativa que predice los resultados de un estudio de investigación basado en el conocimiento científico existente y en los supuestos declarados. Es una predicción que responde a la pregunta de investigación<sup>7</sup>.

**En el ejemplo anterior, la hipótesis podría ser:**

*“En los pacientes que acuden al servicio de urgencias y que son tratados con fármacos cuya dosificación depende del peso corporal, el cálculo del peso con métodos precisos en lugar de su estimación visual mejorará los resultados clínicos”.*

## 9 ¿Por qué es importante la pregunta actualmente? Relevancia

Como hemos visto al principio del capítulo, una buena pregunta de investigación debe ser relevante para el conocimiento científico, la práctica clínica y la dirección de investigaciones futuras, así como cumplir el resto de los criterios FINER (factible, interesante, novedosa, ética, relevante).

## Consejos sobre la elección de una pregunta de investigación

Kahn enumeró los diez mandamientos para la elección de un proyecto de investigación<sup>25</sup>. Entre ellos podemos encontrar recomendaciones relacionadas con el desarrollo de la pregunta de investigación y que coinciden con los conceptos tratados a lo largo de este capítulo:

*Primero.* Prever los resultados antes de la ejecución del estudio. Si el resultado más interesante no es muy interesante, entonces no merece mucho la pena el esfuerzo. Si por otra parte se pueden prever resultados interesantes, también se pueden prever los siguientes pasos del proceso de investigación. Si no se puede continuar en estos pasos, entonces no merece la pena empezar.

*Segundo.* Elegir un área según el interés del resultado. Se trata de elegir un área de interés no solo para el investigador sino para una fracción amplia de la comunidad científica. Si el tema solo interesa a cuatro, la investigación nunca se verá como interesante. Puede haber temas raros que aborden cuestiones de interés para la comunidad científica, pero los aspectos de las grandes cuestiones biológicas o clínicas pueden atraer mayor ayuda para la financiación y la publicación.

*Tercero.* Buscar un nicho libre con potencialidad de desarrollo. Incluso en las áreas más estudiadas hay siempre aspectos no estudiados por los investigadores, ya sea porque no han pensado en ellos o porque les falta la formación específica para moverse en esa dirección.

*Cuarto.* Acudir a charlas y leer artículos sobre temas distintos del propio campo de interés. Puede ser conveniente no leer demasiados artículos ni acudir a demasiadas charlas sobre el propio campo de interés antes de escoger un proyecto de investigación, pues pueden sesgar la elección y ahogar la creatividad. La información de campos ajenos puede orientar en nuevas direcciones y prever la ampliación del propio campo. Pero una vez que se está inmerso en este, es imprescindible estar al día de la bibliografía y asistir a las conferencias importantes.

*Quinto.* Edificar sobre un tema. En un área nueva, altamente competitiva, los estudios preliminares deberían continuarse con estudios adicionales que proporcionen una caracterización más completa de los hallazgos, con inclusión de muchos de los aspectos que requieren mucho tiempo de trabajo y mediante una línea de investigación continuada.

*Sexto.* Establecer un equilibrio entre los proyectos de bajo y alto riesgo, pero incluir siempre un proyecto de alto riesgo y de gran interés en la cartera. Los pro-

yectos de alto riesgo y de gran interés pueden no ser fructíferos, pero constituyen la oportunidad de poder destacar en el campo y de hacer una observación seminal. A veces se convierten en los proyectos más interesantes y productivos.

*Séptimo.* Prepararse para continuar un proyecto con la profundidad que haga falta. En el transcurso de una investigación se pueden abordar temas cuya naturaleza se sale de nuestro campo. Si para efectuar parte de un proyecto se necesita formación en aspectos que no se dominan y que no se necesitarán más en el futuro, hay que buscar colaboradores. Si, por el contrario, es probable que se necesiten las técnicas nuevas en el futuro, entonces hay que aprenderlas e incorporarlas a la actividad habitual.

*Octavo.* Distinguirse del mentor. Uno de los principales determinantes del éxito a largo plazo de una carrera de investigación es el disponer de un mentor importante durante las fases iniciales. Sin embargo, es fundamental diferenciarse personalmente de él, sobre todo si se trabaja en la misma institución. Esto puede traducirse en abordar temas complementarios dentro de un problema común. Se tiene que conseguir el reconocimiento de ser más experto que el mentor en algún área en particular.

*Noveno.* No dar por supuesto que la investigación clínica sobresaliente, y ni tan siquiera la investigación clínica notable, es más fácil que la investigación básica sobresaliente. Es difícil diseñar estudios bien controlados e informativos porque no siempre se pueden realizar todos los procedimientos necesarios para un estudio óptimo en una población dada. Los estudios clínicos llevan más tiempo que los básicos y suelen ser más complicados. Por último, las preguntas que se pueden plantear pueden ser más limitadas.

*Décimo.* Centrarse, centrarse, centrarse. Es muy difícil intentar causar impacto en tres o cuatro áreas diferentes, solo unos pocos pueden hacerlo. El investigador novel debe centrarse en un proyecto de investigación o, a lo sumo, en dos, y estos proyectos deben tener metas muy limitadas. El investigador más experimentado puede estar implicado en más proyectos, pero debe mantener en cada uno de ellos una actitud centrada.

Como conclusión podemos afirmar que la base de una buena investigación es definir una buena pregunta. Es cierto que se trata solo del primer paso en el desarrollo de un proyecto de investigación, pero sin duda puede considerarse el más importante. Por este motivo es conveniente dedicar un tiempo suficiente a identificar, formular y analizar la pregunta, porque si no es la adecuada, es fácil que el resto del planteamiento del estudio tampoco lo sea.

## Bibliografía

1. Díaz Portillo J, Orgaz Morales T, Roviralta Arango E. Guía metodológica de investigación en Ciencias de la Salud. Madrid: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria; 2010. Disponible en: [http://www.ingesa.mssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Guia\\_Metodologica\\_Inv\\_CCSS.pdf](http://www.ingesa.mssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/Guia_Metodologica_Inv_CCSS.pdf) [consultado 1 de septiembre de 2017].
2. García López F. Primeros pasos en la confección de un proyecto de investigación clínica: la pregunta de investigación. *Emergencias*. 2000;12:33-9.
3. Martínez-González A, Sánchez-Mendiola M. La pregunta de investigación en educación médica. *Inv Ed Med*. 2015;4:42-9.
4. Beitz JM. Writing the researchable question. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2006;33:122-4.
5. Mayo NE, Asano M, Barbic SP. When is a research question not a research question? *J Rehabil Med*. 2013;45(6):513-8.
6. Tully MP. Research: articulating questions, generating hypotheses, and choosing study designs. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(1):31-4.
7. Lipowski EE. Developing great research questions. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1667-70.
8. Rubio Martín S. La pregunta de investigación: el pilar de la excelencia de la enfermería basada en la evidencia. *Enferm Cardiol*. 2013;(58-59):23-6.
9. Cañón M, Buitrago-Gómez Q. La pregunta de investigación en la práctica clínica: guía para formularla. *Rev Colomb Psiquiat*. 2016. DOI: 10.1016/j.rcp.2016.06.004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.06.004> [consultado 1 de septiembre de 2017].
10. Arguedas-Arguedas O. La pregunta de investigación. *Acta Med Costarric*. 2009;51(2):89-90.
11. De la Cuesta-Benjumea C. ¿Por dónde empezar?: la pregunta en investigación cualitativa. *Enfermería Clínica*. 2008;18:205-10.
12. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
13. Farrugia P, Petrisor BA, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: Research questions, hypotheses and objectives. *Can J Surg*. 2010;53(4):278-81.
14. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la investigación*. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
15. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decision. *Evid Based Ment Health*. 2006;11:162-4.
16. Bragge P. Asking good clinical research questions and choosing the right study design. *Injury*. 2010;41 Suppl 1:S3-6.
17. Pérez Atanasio JM, Sandoval Rincón MB. ¿Cómo formular una buena pregunta de investigación? Estructura y redacción de la pregunta de investigación. *Orthotips*. 2015;11(2):74-8.
18. Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(1):47-50.
19. Navarro-Mateu F, Martín García-Sancho JC. *Formulación de preguntas clínicas e introducción a la estrategia de búsqueda de información [monografía en Internet]*. Murcia: Consejería de Sanidad de la Región de Murcia - MurciaSalud; 2006 [consultado 1 de septiembre de 2017]. Consultado el 1/5/2017. Disponible en: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136606-capitulo\\_2.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136606-capitulo_2.pdf)
20. Aparasu RR. The scientific approach to research and practice. En: Aparasu RR. *Research methods for pharmaceutical practice and policy*. Gurnee IL: Pharmaceutical Press; 2011.
21. Brian Haynes R. Forming research questions. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(9):881-6.
22. Thabane L, Thomas T, Ye C, Paul J. Posing the research question: Not so simple. *Can J Anaesth*. 2009;56:71-9.
23. Bordage G, Dawson B. Experimental study design and grant writing in eight steps and 28 questions. *Med Educ*. 2003;37(4):376-85.
24. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Madrid: Elsevier España; 2013.
25. Kahn CR. Picking a research problem. The critical decision. *N Engl J Med*. 1994;330:1530-3.

**[2]**

**Selección de las  
estrategias y metodologías  
de investigación óptimas**

**Javier Sánchez-Rubio Ferrández  
Rocío Vázquez Sánchez**

**E**l diseño de la investigación engloba el conjunto de estrategias y metodologías definidas previamente al desarrollo del estudio y que permitirán dar respuesta a las preguntas planteadas. Un diseño adecuado del estudio es fundamental para garantizar que la investigación clínica sea de calidad.



# [ 2 ]

## Introducción: características que debe cumplir el diseño de investigación

Después de decidir el tema de investigación, plantear la hipótesis y concretar los objetivos, se debe definir el plan que se va a llevar a cabo para desarrollar el estudio (*selección de pacientes, recogida de información y análisis de los resultados*), es decir, elegir el *diseño de investigación*.

El diseño de investigación debe responder adecuadamente a las preguntas planteadas, por lo que, en primer lugar, los objetivos del estudio tienen que estar definidos con suficiente precisión y la hipótesis formulada de forma clara. Además, debe especificar los pasos a seguir para seleccionar la muestra que represente mejor a la población de estudio, definir las variables y su medida y detallar la forma de recoger los datos y de analizar los resultados. El propósito final de todo diseño de investigación es minimizar el sesgo, para evitar el efecto de cualquier posible variable extraña que pueda contaminar la validez de los datos.

Los objetivos del estudio pueden alcanzarse a partir de distintos diseños de investigación. Por tanto, se debe decidir qué tipo de estudio es el más indicado para responder de manera fiable al interrogante que motiva la investigación y establecer un diseño adecuado para llegar a *conclusiones válidas* y fidedignas. Un diseño adecuado del estudio es fundamental para garantizar la calidad de la investigación clínica. Para que la realización de un estudio sea factible se debe lograr un equilibrio entre lo ideal y lo posible. Es necesario tener en cuenta las capacidades de los investigadores, la disponibilidad del material, de los recursos y de los pacientes<sup>1</sup>. Todos los tipos de estudio tienen una razón de ser, pero no todos son siempre posibles para una investigación determinada. Cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes.

En este capítulo pretendemos explicar de una manera breve y sencilla los distintos tipos de estudios que existen (Figura 1) para *ser capaces de seleccionar el más apropiado* según la información que se desee extraer de una investigación (Figura 2).

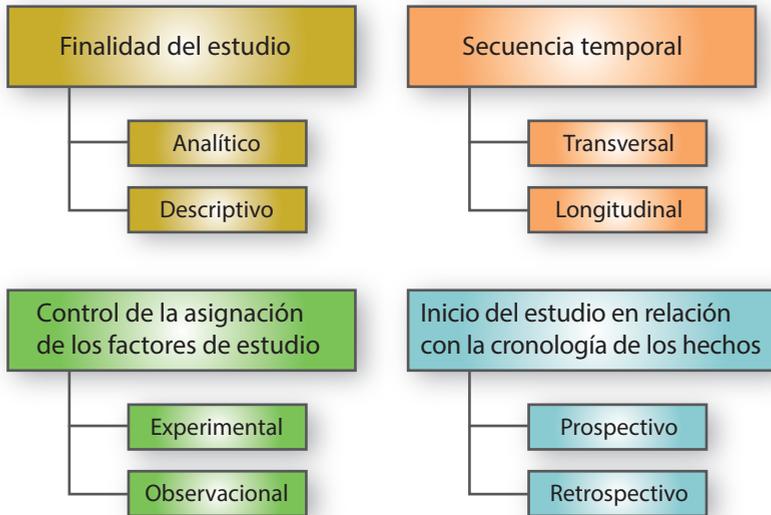


Figura 1. Criterios de clasificación de los tipos de estudio.

En general, existen dos tipos principales de diseño de investigación: el *estudio observacional* y el *estudio experimental o de intervención*. En el estudio observacional los investigadores no ejercen ninguna intervención sobre los sucesos que tienen lugar en el estudio; simplemente observan y toman nota. En el estudio experimental o de intervención los investigadores introducen una intervención y observan los acontecimientos que tienen lugar en el estudio<sup>2</sup>.

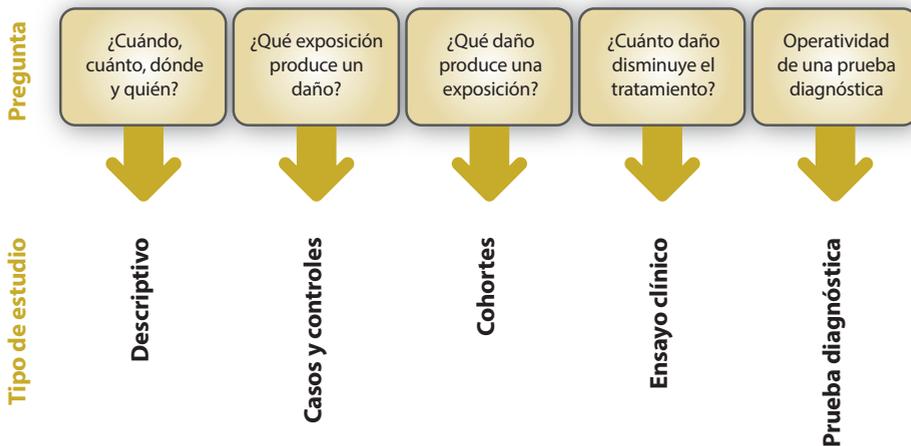


Figura 2. Identificación de los tipos de estudio según la información que se desea extraer.

## Estudios observacionales

Los estudios observacionales son aquellos que se realizan para obtener información de la práctica clínica real. No se intenta intervenir, ni alterar el curso de la enfermedad. Los investigadores *se limitan a observar* el curso de la misma en los grupos con y/o sin las características a estudiar. Son menos concluyentes, pero aportan una información adicional y complementaria a la evidencia científica generada en los estudios experimentales (Figura 3).

La realización de estudios observacionales se debería llevar a cabo de forma paralela a la práctica asistencial, ya que los resultados pueden contribuir a mejorar el conocimiento de lo que ocurre en la práctica clínica habitual.

Un estudio observacional puede ser *descriptivo o analítico*. En la tabla 1 se muestran las características de ambos tipos.

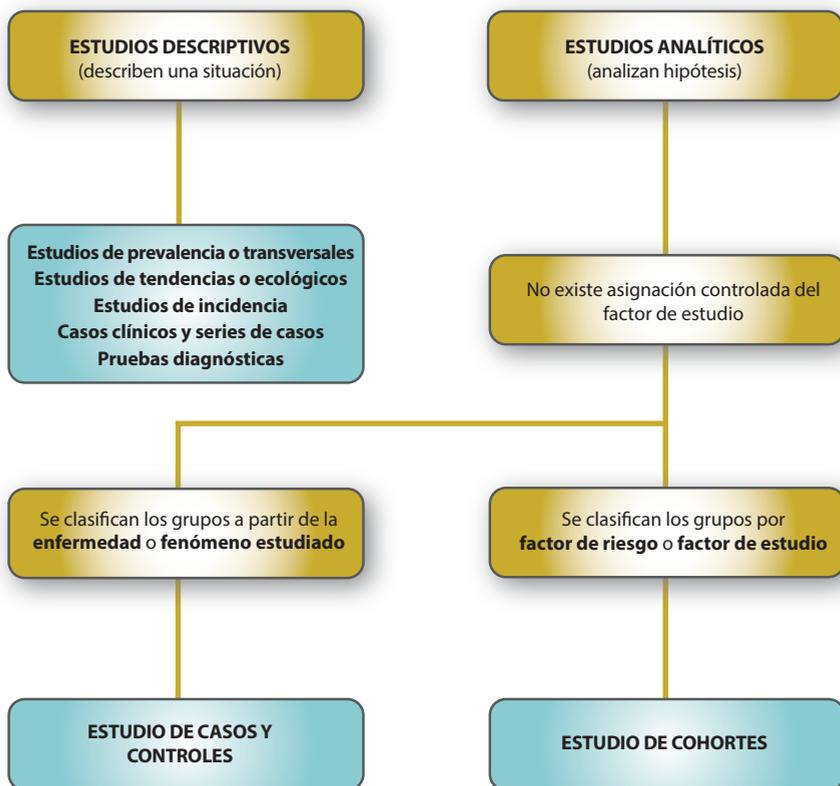


Figura 3. Tipos de estudios observacionales.

**Tabla 1. Características de los estudios descriptivos y analíticos**

Estudios descriptivos	Estudios analíticos
Estudian <i>qué</i> ocurre en una población	Estudian <i>por qué</i> ocurre y <i>qué</i> factores explican un problema. Relacionan variables
¿Qué investigan? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Características de la población</li> <li>• Magnitud del problema de salud</li> <li>• Factores asociados al problema</li> </ul>	¿Qué investigan? <ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa del problema de salud</li> <li>• Factores que influyen en el problema</li> <li>• Riesgos del problema de salud</li> </ul>
Determinan la frecuencia y distribución de la enfermedad en relación con la población, el lugar y el tiempo	Examinan la asociación causal de uno o varios factores con la enfermedad
Incluyen una sola población	Incluyen dos o más poblaciones
Proporcionan una primera visión para formular una hipótesis	Pretenden la validación de una hipótesis
Se llevan a cabo cuando se sabe poco sobre la historia natural o determinantes de la enfermedad	Son útiles cuando se sabe suficiente sobre una enfermedad para establecer una hipótesis

## Estudios observacionales descriptivos<sup>1-4</sup>

Los estudios descriptivos *se limitan a describir* la frecuencia de un problema de salud y las características que se consideren importantes del grupo de elementos estudiados. Analizan una población específica a través de la medición de diversas variables y la describen *sin realizar comparaciones con otros grupos*. Este tipo de estudios se utiliza para describir una enfermedad o los factores relacionados con ella, así como para obtener o estimar valores de una población específica, tales como la tasa de incidencia, la tasa de mortalidad, la tasa de prevalencia y otras.

Constituyen una fase previa a los estudios analíticos. Se pueden clasificar en cinco grupos: estudios de prevalencia o transversales, estudios de tendencias o ecológicos, estudios de incidencia, casos clínicos y series de casos y, por último, pruebas diagnósticas.

### **Estudios de prevalencia o estudios transversales**

Son estudios en los que las mediciones se realizan en un momento dado en el tiempo. Es como hacer una fotografía de un momento puntual. Muchos de estos estudios se realizan en la rutina diaria.

Se examinan las relaciones entre las enfermedades, factores de riesgo y otras variables de interés, que existen en una población en un momento concreto. Esta relación puede estudiarse:

- Respecto de la prevalencia de la enfermedad en diferentes subgrupos de población (*tasa de prevalencia*): representan la probabilidad de tener una enfermedad determinada (prevalencia de sida en España, prevalencia de automedicación en ancianos, etc.).
- Respecto de la presencia o ausencia de las variables en los individuos enfermos, en comparación con los sanos (*razón de prevalencia*): cociente entre la prevalencia del efecto en los expuestos a la causa y la prevalencia del efecto entre los no expuestos. En estos casos la presencia de la enfermedad y el efecto se observan simultáneamente, lo que dificulta la interpretación causa-efecto. Se puede explicar con el siguiente ejemplo: es posible conocer si la obesidad infantil y la mayor frecuencia de dolor de rodillas están relacionadas, pero no determinar si los niños con dolor de rodillas son más obesos (porque andan menos) o si los niños con obesidad padecen más dolor de rodillas (porque sobrecargan más la rodilla), ya que desconocemos la secuencia temporal.

### **FORTALEZAS**

- Permiten calcular la prevalencia.
- Sirven para formular hipótesis fáciles de ejecutar. Precisan poco tiempo para su ejecución.
- Se pueden estudiar varias enfermedades o factores de riesgo a la vez.
- Son útiles en la planificación/administración sanitaria.
- Constituyen el primer paso para la realización de estudios analíticos posteriores (cohortes, casos y controles).

### **LIMITACIONES**

- Falta de una secuencia temporal.
- No son útiles para enfermedades raras ni de corta duración.
- Posibilidad de sesgos de información y selección.
- No permiten establecer conclusiones de relación causa-efecto.

## **Estudios de tendencias o estudios ecológicos**

Se definen como *varios estudios transversales en diferentes momentos* en el tiempo o en diferentes lugares. Pueden orientar sobre la posible asociación de algunas circunstancias o factores con determinados efectos, pero no sirven para comprobar la hipótesis ya que no se estudia la secuencia temporal.

La *unidad de análisis no es el individuo sino una agregación de estos* (grupos de individuos) basada en áreas geográficas (provincias, colegios, barrios, etc.). Describen la enfermedad en la población en relación con variables de interés como pueden ser la edad, la utilización de servicios, el consumo de alimentos, de bebidas alcohólicas, de tabaco, la renta per cápita, etc. Los más conocidos son los *estudios de mortalidad*.

### **FORTALEZAS**

- Son económicos y fáciles de realizar.
- Facilidad para recabar la información necesaria.
- Son útiles cuando no se dispone de información de ámbito individual (solo datos grupales).
- Constituyen el primer paso para la realización de posteriores estudios de prevalencia.

### **LIMITACIONES**

- Falta de una secuencia temporal.
- No se puede hacer inferencia individual.
- Dificultad para controlar potenciales variables de confusión.
- No pueden determinar por sí solos si existe asociación entre una exposición y una enfermedad.

## **Estudios de incidencia**

Estos estudios tienen como objetivo *estimar la incidencia de una enfermedad* en una población determinada. Son estudios prospectivos. La incidencia se define como el número de *casos nuevos* de una enfermedad que se desarrollan en una población de riesgo *durante un periodo de tiempo* determinado (habitualmente un año).

Para su estimación se utilizan dos tipos de medidas:

- *Incidencia acumulada*: es la proporción de sujetos sanos que a lo largo de un periodo de tiempo determinado desarrolla la enfermedad. Mide el riesgo de un individuo de contraer la enfermedad en un periodo de tiempo específico.
- *Densidad (o tasa) de incidencia*: se trata del cociente entre el número de casos nuevos ocurridos durante el periodo de seguimiento y la suma de todos los tiempos de observación.

#### **FORTALEZAS**

- Contienen información adquirida a lo largo del tiempo y permiten el cálculo directo de la tasa de incidencia.
- Son útiles para el estudio de enfermedades agudas y letales.
- Son útiles para generar hipótesis.

#### **LIMITACIONES**

- Carecen de grupo control, por lo que no permiten evaluar relaciones causales.
- Posibilidad de pérdidas de individuos durante el seguimiento.
- No son útiles para el estudio de enfermedades poco frecuentes o con largos periodos de latencia.

### **Casos clínicos y series de casos**

Muchos autores no los identifican como estudios en sí mismos, pero son de gran valor en cuanto a la *generación de hipótesis* que posteriormente pueden ser contrastadas mediante estudios con otros diseños. Se limitan a *describir la experiencia de un paciente o grupo de pacientes con un diagnóstico similar*. Con frecuencia se utilizan para describir *nuevas enfermedades o efectos adversos*. Describen una serie de características poco conocidas de un proceso o tratamiento. Los pacientes que pertenecen a la serie comparten algo en común: todos ellos tienen la misma enfermedad o reciben el mismo tratamiento.

### FORTALEZAS

- Sirven para generar nuevas hipótesis.
- Sirven para mantener una vigilancia epidemiológica de las nuevas enfermedades o efectos adversos.

### LIMITACIONES

- No sirven para evaluar una asociación estadística.
- La presencia de una posible asociación puede ser fortuita.
- No hay grupo control y suelen incluir pocos pacientes.

## Pruebas diagnósticas

Tratan de *conocer la capacidad diagnóstica de una prueba*, es decir, la capacidad de la prueba para clasificar a un individuo según la presencia o ausencia de enfermedad. El diseño se realiza mediante la comparación de la prueba de estudio frente a la prueba de referencia ("patrón oro" o "gold standard"). Ante la posibilidad de emplear una nueva prueba diagnóstica en la práctica clínica se debe *evaluar su validez*, por lo que, para evitar sesgos, la prueba de referencia se aplica tanto a los que han dado positivo como negativo en la prueba de estudio. Los resultados se evalúan en términos de *sensibilidad, especificidad, valores predictivos o coeficientes de probabilidad*.

### DIFERENCIAS ENTRE LOS ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

*Ejemplo: estudio sobre la hepatitis C.*

- **Estudio de prevalencia:** estudio cuyo objetivo es estimar los casos de portadores del virus de la hepatitis C en un momento dado.
- **Estudio ecológico:** estudio de la mortalidad por hepatitis C en diferentes provincias, tomando como datos los porcentajes de muertes por hepatitis C en cada provincia.
- **Estudio de incidencia:** estudio cuyo objetivo es conocer los nuevos portadores del virus de la hepatitis C a partir de un momento dado.
- **Serie de casos:** conjunto de casos clínicos de portadores del virus de la hepatitis C que describen un síntoma o signo poco frecuente o una exposición común.

## Estudios observacionales analíticos

Dentro de los estudios observacionales analíticos, los estudios de cohortes y de casos y controles constituyen dos diseños robustos de interés en nuestro ámbito para determinar, por ejemplo, efectos relacionados con la medicación. Por otro lado, estos estudios son complementarios de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y pueden soslayar algunas de sus limitaciones (Tabla 2)<sup>5</sup>.

**Tabla 2. Aportación de los estudios de cohortes y de casos y controles sobre las limitaciones de los ensayos clínicos**

Limitación de los ensayos clínicos tradicionales	Estudios de cohortes y de casos y controles
Protocolos estrictos poco representativos de la práctica habitual	Representan la práctica habitual
Exclusión de poblaciones clave (p. ej., ancianos, niños, etc.)	Pueden focalizarse en grupos especiales o poco representados
Tamaño muestral limitado	Pueden incluir un alto número de sujetos, especialmente cuando se usan fuentes de datos secundarias, y permiten estudiar hallazgos poco frecuentes
Corta duración	El seguimiento puede ser prolongado
Alto coste	Bajo coste

### Estudios de cohortes<sup>4</sup>

Una cohorte se define como un grupo de individuos que comparte una experiencia o una característica. Los estudios de cohortes son *diseños analíticos observacionales* en los que *dos grupos de sujetos*, uno con el factor de riesgo (*cohorte expuesta*) y otro sin él (*cohorte no expuesta*), serán estudiados a lo largo del tiempo con la finalidad de *observar la aparición del hecho de interés*. Estos estudios pueden ayudar a determinar factores de riesgo, causalidad y la incidencia de una enfermedad o condición en un grupo o población.

Los estudios de cohortes se pueden clasificar en diversos tipos (Figura 4)<sup>6</sup>:

- *Prospectivos*. El investigador selecciona una muestra de sujetos midiendo una característica en cada uno de ellos que puede predecir un resultado final (*outcome*) que aún no se ha producido. Los sujetos son seguidos a lo largo del tiempo con sucesivas medidas del resultado de interés. Su forta-

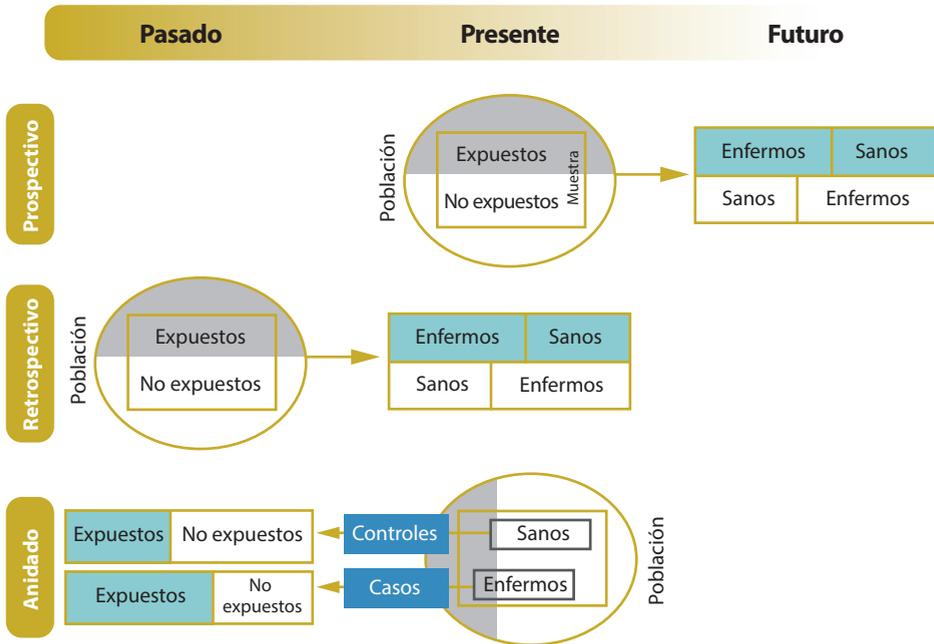


Figura 4. Posibles diseños de los estudios de cohortes.

leza radica en que son capaces de determinar la incidencia del resultado o condición de interés, describen las causas más probables de dicha condición y permiten controlar o medir la exposición, así como las posibles variables de confusión, disminuyendo por tanto los sesgos del estudio. Sin embargo, son estudios en general largos y que requieren muestras grandes, por lo que resultan bastante costosos.

- **Retrospectivos.** La formación de las cohortes, las medidas basales y el seguimiento ocurrieron en el pasado. Este tipo solo es posible si existen datos adecuados sobre los factores de riesgo y los resultados, que estén disponibles para los sujetos de las cohortes ya creadas anteriormente. El investigador recoge los datos de las posibles variables predictoras después de que el resultado de interés haya ocurrido. Este tipo de diseño resulta rápido y económico y es de especial interés para condiciones con un periodo de latencia prolongado. Sus principales limitaciones se refieren a la calidad de los datos disponibles, el sesgo de selección y la incapacidad para determinar con exactitud las variables de confusión y los niveles de exposición al factor de riesgo.
- **Ambispectivos.** Forma híbrida de los diseños anteriores. El investigador recoge datos ya existentes a la vez que recaba nuevos datos de forma prospectiva para responder a la pregunta de interés. Resulta de utilidad, por ejemplo, cuando la exposición puede causar resultados a corto y a largo plazo.

- *Casos y controles anidados o de caso-cohorte.* Se seleccionan los casos de los individuos que desarrollan el hecho de interés en una cohorte ya definida antes de la aparición de dichos casos, y los controles entre los individuos de esa cohorte que no lo desarrollaron. Por lo tanto, son estudios de cohortes en los que se usa un grupo control seleccionado aleatoriamente de la propia población de estudio.
- *Cohortes múltiples.* Comienzan con dos o más muestras separadas de sujetos: típicamente, un grupo con exposición a un factor de riesgo potencial y uno o más grupos sin exposición o con un nivel de exposición más bajo. Después de definir cohortes adecuadas con diferentes niveles de exposición al predictor de interés, el investigador mide las variables predictoras, sigue a las cohortes y evalúa los resultados como en cualquier otro tipo de estudio de cohortes. El uso de dos muestras diferentes de sujetos en un diseño de doble cohorte no debe confundirse con el uso de dos muestras en el diseño de casos y controles. En un estudio de doble cohorte los dos grupos de sujetos se eligen en función del nivel de una variable predictora, mientras que en un estudio caso-control los dos grupos se eligen en función de la presencia o ausencia del resultado.

### ASPECTOS METODOLÓGICOS

- **Selección de las cohortes:** las cohortes deben derivar de una población previamente definida de la que se seleccionarán mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Lo más deseable en este tipo de estudios es que las dos cohortes (expuestos y no expuestos) sean lo más similares posible, y la diferencia principal entre ellas radique en la exposición, ya que el investigador no controla ni el factor en estudio ni otros factores o variables que podrían estar asociados a la ocurrencia del evento.
- Medida de las posibles **variables predictoras y factores de confusión.**
- **Seguimiento de la cohorte y medición de resultados:** la medida del resultado debe ser completa y precisa y, en caso de datos subjetivos, el evaluador debe ser ciego al estado de exposición del participante. Siempre que sea posible se deben usar definiciones del *outcome* de interés previamente validadas.
- Por otro lado, en cuanto al seguimiento, debe intentarse minimizarse la pérdida de participantes para asegurar la validez del estudio y determinar las causas de los abandonos.
- **Medida de la asociación:** en general se utiliza el riesgo relativo.

### FORTALEZAS

- Estiman incidencias.
- La exposición precede al hecho de interés (lógica causal).
- Son útiles en exposiciones infrecuentes.
- Evitan el sesgo de conocer con antelación el efecto.

### LIMITACIONES

- Coste elevado y dificultad de ejecución.
- No son útiles para enfermedades raras o con largo tiempo de latencia.
- Requieren un tamaño muestral elevado.
- El paso del tiempo puede introducir cambios en la metodología (p. ej., criterios diagnósticos).
- Posibilidades de pérdida en el seguimiento.

## **Estudios de casos y controles<sup>4</sup>**

Son diseños analíticos experimentales en los que se *seleccionan dos grupos* de una población de manera que *uno de ellos tiene la enfermedad o el hecho de interés (casos) y el otro no (controles)*, y se estudia retrospectivamente la presencia o exposición al factor de estudio en cada grupo. Las fuentes de datos potenciales en este tipo de estudios son las mismas que en los de cohortes.

### ASPECTOS METODOLÓGICOS

- **Selección de los casos:** deben identificarse mediante la aplicación de estrictos criterios de inclusión y exclusión. De manera ideal, los casos deben extraerse de la población de manera independiente a la exposición de interés para no condicionar los resultados, aunque en la mayoría de las ocasiones la población fuente resulta difícil de identificar. Así, por ejemplo, si los casos se extraen de una población hospitalaria se puede incurrir en sesgo si el factor de riesgo a estudio supone una mayor probabilidad de hospitalización (sesgo de Berkson).
- **Selección de los controles:** es uno de los aspectos de mayor complejidad de este tipo de estudios. Deben elegirse de la misma población que

los casos, es decir, deben ser individuos en riesgo potencial de convertirse en casos y tener una misma distribución que ellos en cuanto a la exposición. Con el objetivo de mejorar la eficiencia estadística del estudio deben seleccionarse al menos tres o cuatro controles por caso. Con el objetivo de disminuir sesgo, una práctica habitual es emparejar los casos y los controles en función de determinadas variables de confusión.

- **Ventana de exposición:** debe definirse el periodo de tiempo previo a la aparición del caso durante el que se medirá la presencia del posible factor de riesgo. Este periodo debe ser comparable para ambos grupos y ser adecuado a la hipótesis del estudio.
- **Medida de la asociación:** en general se utiliza la *odds ratio*.

### FORTALEZAS

- Bajo coste.
- Corta duración.
- Son útiles para el estudio de enfermedades raras con fuerte asociación a la exposición.
- Se pueden estudiar varios factores de riesgo a la vez.

### LIMITACIONES

- No estiman incidencias (se parte de los casos ya existentes).
- La secuencia temporal del factor/enfermedad es difícil de establecer.
- No son útiles para exposiciones poco frecuentes.

## Sesgos asociados a los estudios observacionales<sup>7</sup>

Algunos de los sesgos más relevantes que se deben tener en cuenta en este tipo de estudios son:

- *Sesgo de información:* se refiere a fallos en la obtención de la información respecto a la exposición o el resultado en el estudio. Así, por ejemplo, en un estudio de casos y controles, los casos suelen recordar con mayor frecuencia la medicación que tomaban.

- *Sesgo protopático*: se produce cuando las manifestaciones precoces de la enfermedad pueden condicionar la exposición de los casos. Así, por ejemplo, la aspirina puede usarse para tratar inicialmente la fiebre asociada al síndrome de Reye. En este caso debe definirse temporalmente la exposición de manera que no coincida con el resultado final.
- *Sesgo de detección*: se produce cuando un resultado específico se detecta preferentemente en aquellos individuos expuestos.
- *Sesgos de selección*: en este tipo de sesgo eventos ocurridos en el pasado pueden influir en la probabilidad de ser seleccionado en el estudio, y ocurre cuando hay un error sistemático en los procedimientos utilizados para seleccionar a los sujetos del estudio. Se debe a diferencias sistemáticas entre las características de los sujetos seleccionados para el estudio y las de los individuos que no se seleccionaron.
- *Sesgo de confusión*: ocurre cuando la medición del efecto de una exposición sobre un riesgo se modifica debido a la asociación de dicha exposición con otro factor que influye sobre la evolución del resultado en estudio. Se puede sobreestimar, subestimar o, incluso, revertir el sentido del efecto. Para que una variable sea considerada de confusión debe cumplir los siguientes requisitos: debe estar asociada a la exposición de interés, debe estar asociada al resultado de interés y no debe ser efecto de la exposición.

### Información que se puede obtener de los estudios observacionales

- Efectos adversos infrecuentes o que aparecen tras un periodo largo de tiempo.
- Realidad sobre el uso de un fármaco o resultados en los pacientes en la práctica clínica en poblaciones y condiciones reales de uso.
- Factores que afectan al efecto del tratamiento.
- Análisis de costes reales asociados a los tratamientos.
- Eficiencia: relación entre los efectos y los recursos consumidos.

### Diferencias entre los estudios observacionales

#### **Ejemplo:**

*Estudiar si hay relación entre el uso de tenofovir y el deterioro agudo de la función renal en pacientes con infección por el VIH.*

- *Estudio observacional descriptivo*: examinar los registros clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH en tratamiento con tenofovir y revisar cuáles han presentado un deterioro agudo de la función renal. Este estudio sería útil pero no puede ser definitivo. La observación de

que muchos de los pacientes con infección por el VIH en tratamiento con tenofovir presentaron insuficiencia renal no puede conducir a una conclusión definitiva. Sencillamente puede significar que este tratamiento se emplea ampliamente en los pacientes infectados por el VIH. Revela si se requiere otro estudio para confirmar o refutar la impresión adquirida del estudio descriptivo.

- *Estudio observacional analítico*: se puede realizar un estudio transversal o uno longitudinal:
  - *Transversal*: estudiar a todos los pacientes con infección por el VIH que hayan acudido a consulta con analítica durante un periodo definido. En cada caso, anotar si el paciente ha presentado un deterioro agudo de la función renal y si estaba o no en tratamiento con tenofovir. La ventaja de este estudio es que puede hacerse rápidamente; proporciona más pruebas científicas que el estudio descriptivo. Sin embargo, puede que los dos grupos de pacientes no sean comparables.
  - *Longitudinal*: se puede adoptar un criterio prospectivo o retrospectivo:
    - › *Prospectivo*: se hace un seguimiento de una cohorte de dos grupos de pacientes infectados por el VIH (un grupo que ya recibe tenofovir y otro, armonizado, que no recibe este tratamiento).
    - › *Retrospectivo*: puede elegirse un diseño de casos y controles. Se identifican dos grupos: uno, de pacientes con infección por el VIH que han presentado un deterioro agudo de la función renal (casos), y otro, de pacientes con infección por el VIH con características similares y que no han presentado dicho deterioro (controles). Para analizar el antecedente de exposición, se determina el uso de tenofovir en ambos grupos.

La ventaja es que estos estudios pueden realizarse relativamente rápido. La desventaja es que es posible que los dos grupos no sean tan similares y que otras variables externas afecten al resultado y sean difíciles de excluir.

## Estudios experimentales

Por su mayor interés en la generación de evidencia aplicada en el ámbito sanitario nos centraremos principalmente en los ECA.

### Ensayos clínicos aleatorizados<sup>8-10</sup>

Constituyen una de las metodologías más valiosas para evaluar la eficacia de las intervenciones, pues se obtiene el más alto nivel de inferencia causal. Son *diseños prospectivos* en los que los participantes son *asignados aleatoriamente a una o más intervenciones o al grupo control*.

Los principales diseños empleados son:

- *Grupos paralelos*: los participantes se asignan a uno u otro grupo manteniendo la asignación durante todo el estudio.
- *Grupos cruzados*: los pacientes alternan su pertenencia a los distintos grupos del ensayo durante el mismo.
- *Diseño factorial*: se aplican diferentes niveles de intervención a los distintos grupos.

Los ECA son especialmente útiles para estudiar la eficacia de la intervención pues los datos se recogen prospectivamente, el investigador controla la aplicación de la intervención, se utiliza un grupo control y la aleatorización permite balancear entre los grupos la distribución de posibles variables de confusión al inicio del estudio.

### ASPECTOS METODOLÓGICOS

- **Equipo investigador**: debe incluir clínicos con experiencia en el área del ensayo, investigadores con práctica en la realización de ECA que aseguren el rigor metodológico y estadístico.
- **Pregunta de investigación**: la elaboración de una pregunta de investigación es un paso clave. Ésta debe cumplir con el acrónimo PICOT (pacientes, intervención, control, resultado o *outcome* y tiempo). Así, un ejemplo de pregunta de investigación sería: *¿Cuál es la eficacia de un programa de revisión de la medicación por el farmacéutico frente a los cuidados habituales en pacientes de 65 o más años hospitalizados por una caída en términos de caídas en los 6 meses siguientes al alta?*
- **Diseño de los criterios de inclusión y exclusión**: deben ser claramente definidos antes del inicio del estudio y mantener el equilibrio entre permitir la generalización de los resultados y minimizar los sesgos.
- **Asignación aleatoria (aleatorización)**: es la asignación de los participantes a los grupos por azar. Su fin es minimizar el impacto de los posibles factores de confusión en la relación observada entre la intervención y los resultados. Se puede realizar por cada paciente individual o por grupos (*cluster*) según unidades organizativas (p. ej., ciudad, región, servicio de farmacia, etc.).
- **Definición de la intervención**: debe ser claramente especificada y aplicada, incluyendo las modificaciones en la terapia, educación del paciente, interacciones con otros profesionales de la salud, calendario y seguimiento de la misma. En estudios en los que participan múltiples in-

investigadores debe incluirse un programa formal de capacitación previo que asegure un conocimiento similar de los procedimientos.

- **Elección del control:** puede ser un grupo placebo, o un grupo activo en el que se espera un cierto efecto terapéutico o que es el *gold standard* actual. El grupo control es en muchas ocasiones un grupo activo en la forma de los cuidados realizados en la práctica habitual. En este caso deben estudiarse previamente las prácticas de los investigadores participantes pues las diferencias en las mismas pueden alterar los resultados observados.
- **Definición y medida de los resultados:** generalmente debe identificarse un resultado principal según el cual se determina el tamaño muestral, aunque pueden establecerse otros resultados secundarios si estos pueden verse influidos también por la intervención. Los resultados a medir pueden ser clínicos, económicos, de proceso, conocimiento o satisfacción del paciente, etc. Deben ser identificados *a priori* para asegurar que el proceso de recogida de datos obtenga toda la información necesaria, y su medida debe estar estandarizada. De manera general, las variables continuas proporcionan más información que las dicotómicas. El carácter prospectivo de los ECA presenta la ventaja de permitir una recogida de datos detallada, pero no debe olvidarse que las herramientas de recogida demasiado engorrosas pueden disuadir a los investigadores de participar o finalizar el estudio.
- **Enmascaramiento:** se utiliza en ocasiones para disminuir los sesgos. Los estudios pueden ser simple ciego (uno de los grupos, normalmente el de los participantes, es ciego a la asignación de los participantes en los grupos), doble ciego (son ciegos los participantes y los investigadores) y triple ciego (investigadores, participantes y equipo del estudio). En general se debe intentar el mayor grado de enmascaramiento posible, pero no todas las intervenciones pueden ser sometidas a esta estrategia.
- **Consideraciones éticas:** estos estudios presentan unos requerimientos especiales y deben ser previamente aprobados por un comité de ética. Los pacientes deben otorgar su consentimiento a la participación una vez informados.
- **Análisis de datos:** aunque queda fuera del presente capítulo el desarrollo de este tema, conviene señalar la importancia de que la estrategia de análisis y el plan estadístico estén claramente establecidos antes de iniciar el estudio. Debe decidirse si los resultados se evaluarán "por intención de tratar" (los resultados de los pacientes se analizan dentro del grupo al que se asignaron, aunque no completaran el estudio o recibieran una intervención fuera del protocolo) o "por protocolo" (solo tiene en cuenta los pacientes que completaron el estudio según protocolo), siendo preferible la primera opción.

## Ensayos comunitarios<sup>4</sup>

Se denominan así aquellos ensayos en los que la intervención se aplica a una comunidad completa y se emplea como control otra comunidad. Este tipo de diseños se denominan *cuasi-experimentales*, pues existe manipulación o intervención por parte del investigador, pero no hay aleatorización.

## Investigación cualitativa

La investigación cualitativa se ha incorporado desde hace varios años a las ciencias de la salud en una búsqueda de “contextualizar” a las personas estudiadas y valorar las necesidades y expectativas de salud desde la perspectiva de los individuos afectados.

Este tipo de investigación persigue describir, explorar, entender y explicar fenómenos a través de métodos de investigación que incluyen datos no numéricos. Así, es especialmente útil para generar información en profundidad sobre aspectos difícilmente cuantificables como experiencias, entendimiento, comportamientos, etc. El objetivo final es una atención holística centrada en la persona y que evoluciona con las necesidades de los pacientes<sup>11</sup>.

Las *aplicaciones* de este tipo de investigación en el ámbito de la salud pueden ser<sup>12</sup>:

- Complementar los métodos cuantitativos o ser una alternativa cuando estos no son factibles (p. ej., el tema es difícil de medir).
- En la etapa exploratoria de la implantación de un programa de investigación, ayudar a definir la pregunta de investigación y generar la hipótesis.
- Interpretar o aclarar los hallazgos de la investigación cuantitativa.
- Estudiar experiencias particulares por encima de medias poblacionales o generalizaciones, y explorar las diferencias desde diferentes perspectivas (p. ej., la satisfacción del paciente es un elemento complejo que varía en las diferentes culturas o entornos).
- Implicar a potenciales usuarios en desarrollo e implementación de intervenciones.

Los principales *métodos de recogida de datos* en la investigación cualitativa son:

- *Observación*.
- *Entrevista*: se utiliza en el caso de que el investigador quiera evaluar algo que no pueda ser directamente observado (p. ej., cómo evalúan los usuarios un

servicio de salud). Las preguntas deben ser claras, sensibles, de respuestas abiertas y neutrales.

- *Grupos focales*: son discusiones informales en las que un grupo de participantes se centra colectivamente en un determinado tema. Los grupos (normalmente de 6 a 8 personas) pueden diseñarse específicamente o estar ya creados (p. ej., compañeros de trabajo).

En la tabla 3 se muestran las diferencias entre la investigación cualitativa y cuantitativa.

**Tabla 3. Diferencias entre investigación cualitativa y cuantitativa**

	Investigación cualitativa	Investigación cuantitativa
Objetivos	Generar hipótesis flexibles	Probar hipótesis preespecificadas
	Interpretar el significado de las experiencias/opiniones de los participantes (cómo y por qué)	Contabilizar eventos relevantes (qué y cuándo)
	Describir procesos, relaciones, asociaciones	Describir resultados (outcomes)
Recogida de datos	Entorno natural	Entorno experimental
	Muestra seleccionada	Muestra aleatoria
	Número pequeño de participantes	Número elevado de participantes
	Ejemplos: observación, entrevista, grupos focales	Ejemplos: cohortes, casos y controles, ensayo clínico aleatorizado
Análisis	Empieza antes de la finalización de la recogida de datos	Se realiza después de recoger todos los datos
	La información se analiza mediante descripción en profundidad	La información se reduce a cifras (p. ej., media)

## Selección del diseño de investigación<sup>112</sup>

Una pregunta de investigación podría responderse mediante más de un diseño de investigación, y es el investigador quien debe seleccionar el diseño adecuado para un estudio concreto. Cada tipo de diseño tiene sus ventajas y desventajas, como se ha expuesto en el presente capítulo, y no todos los tipos de diseño son siempre posibles para un estudio concreto.

La elección del diseño dependerá del objetivo del estudio, de las ventajas y características de los distintos tipos de estudios (priorizando el que se adecúe más al objetivo y aporte mayor validez), de los recursos humanos, económicos y de tiempo al alcance del investigador<sup>2</sup>.

Por otro lado, los diferentes tipos de diseños no se consideran iguales en cuanto a la robustez de las pruebas científicas que aportan. En la jerarquía tradicional, los estudios con asignación aleatoria y con grupo control ocupan los primeros lugares, seguidos de los de cohortes y de los de casos y controles. Los estudios descriptivos se clasifican en un nivel inferior. Sin embargo, no siempre es factible o ético elegir un diseño que proporcione un alto nivel de evidencia, y en este caso la selección de otro tipo de diseño será totalmente aceptable y estará justificada.

## Bibliografía

1. Fathalla MF. Guía práctica de investigación en salud. Washington, D.C.: OPS; 2008.
2. Seoanea T. Curso de introducción a la Investigación Clínica. Capítulo 3: La investigación a partir de la observación. Estudios descriptivos. Estudios analíticos. *Semergen*. 2007;33(5):250-6.
3. Fernández SP. Tipos de estudios clínicos epidemiológicos [internet]. *Fisterra*; 2001. Disponible en: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos\\_estudios/6tipos\\_estudios.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos_estudios/6tipos_estudios.asp) [consultado 4 de septiembre de 2017].
4. Sánchez Marín FJ, Molina Durán F, coordinadores. Consejería de Sanidad de Murcia. Metodología de la investigación y práctica clínica basada en la evidencia. Murcia: Consejería de Sanidad de Murcia; 2013. Disponible en: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/258099-Metodologia\\_PTCR.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/258099-Metodologia_PTCR.pdf) [consultado 4 de septiembre de 2017].
5. Gamble JM. An introduction to the fundamentals of cohort and case-control studies. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(5):366-72.
6. Hood MN. A review of cohort study design for cardiovascular nursing research. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(6):E1-9.
7. Etminan M, Samii A. Pharmacoepidemiology I: a review of pharmacoepidemiologic study designs. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):964-9.
8. Houle S. An introduction to the fundamentals of randomized controlled trials in pharmacy research. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(1):28-32.
9. Tsuyuki RT. Designing pharmacy practice research trials. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(3):226-9.
10. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing clinical research*. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
11. Bristowe K, Selman L, Murtagh FE. Qualitative research methods in renal medicine: an introduction. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1424-31.
12. Understanding qualitative research in health care. *Drug Ther Bull*. 2017;55(2):21-4.

# [3]

## **Investigación y evaluación de resultados en salud (datos de vida real)**

**María Jesús Lamas Díaz  
Irene Zarra Ferro**

La incorporación a las guías de práctica clínica de los resultados en salud obtenidos en la vida real (fruto de la evaluación farmacoeconómica dinámica tras la incorporación de los medicamentos a la práctica asistencial), apoyada por un proceso transparente en el flujo de información, supondría una ayuda a la decisión terapéutica y contribuiría a mejorar la calidad asistencial.



# [3]

## Introducción: salud y factores determinantes

Todo individuo se ha preocupado en algún momento de su vida por su estado de salud, y junto a esta preocupación se encuentra además la percepción que cada uno tiene de su propia salud. El grado de preocupación y la percepción de salud dependen de múltiples factores, entre los que se encuentran en primer lugar la cultura y la sociedad en la que se vive. Así, hasta mediados del siglo xx la salud se consideraba como la ausencia de enfermedad y/o limitaciones, pero posteriormente pasó a definirse como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de afecciones o enfermedades”<sup>1</sup>. Esta última definición es la establecida por la Organización Mundial de la Salud en su carta fundacional del año 1946 y no ha sido modificada desde entonces, estando actualmente vigente en pleno siglo xxi.

Paralelamente a esta evolución del concepto de salud, como un estado multi-dimensional que abarca el bienestar en las tres esferas del individuo (físico, psíquico y social) junto con la ausencia de enfermedades, se plantea averiguar cuáles son los determinantes de la salud. Se busca conocer y establecer los factores o características que influyen en la salud individual de cada persona y que, interactuando con distintos niveles de la organización, definen el estado de salud de la población. Entre los diversos modelos de determinantes de la salud destaca el modelo holístico de Laframboise, que establece que la salud de un colectivo o de una población es el resultado de la interacción de un conjunto de factores o variables que pueden agruparse en cuatro categorías: la biología humana, el medio ambiente, los estilos de vida y el sistema de cuidados de salud<sup>2</sup>.

Ya en la década de los setenta el Informe Lalonde<sup>2</sup> argumentó que, de los cuatro factores que determinan la salud, los principales contribuyentes a una mejor salud eran sobre todo los estilos de vida saludables (con una adecuada nutrición) y un medio ambiente físico más sano, con un efecto relativo del 30% para cada uno de estos factores. Estos dos determinantes representan un papel mucho mayor que los avances de la medicina, ya que el sistema sanitario solo tiene un peso del 25% en el estado final de salud, dejando el 15% restante para la biología humana. Por lo tanto, el sistema sanitario no es el factor, ni de lejos, que más va a

condicionar nuestro estado de salud, a pesar de la importante inversión económica que en él realizan los países desarrollados; por poner un ejemplo, en el año 2015 el gasto sanitario público del estado español alcanzó la cifra final de 65.565 millones de euros, lo que representó el 6,1% de su producto interior bruto<sup>3</sup>.

## Foco del sistema sanitario: calidad asistencial

En España, como en otros muchos países desarrollados, la crisis económica ha puesto en peligro su estado de bienestar de una manera global, siendo concretamente el sistema sanitario uno de los más afectados. Se ha desencadenado la preocupación por la contención del gasto sanitario público, por lo que se han implantado medidas de racionalización de la oferta sanitaria y de priorización del gasto<sup>4</sup>, intentando no rebajar la calidad asistencial o incluso con la intención de mejorarla. El Real Decreto-ley 9/2011<sup>5</sup> indica que ha de evaluarse el impacto presupuestario y el beneficio clínico incremental del medicamento por estudios de coste-efectividad, y establece la posibilidad de financiación selectiva. Los análisis de coste-efectividad (o coste-utilidad si se ajusta por calidad de vida) miden el coste incremental de cada unidad de efectividad clínica adicional del fármaco evaluado frente al que se ha comparado, pero esta es una definición engañosa, pues utiliza los datos de eficacia de los ensayos clínicos, no la efectividad demostrada en la práctica de vida real. La crisis ha provocado que nuestro sistema sanitario acelere la transformación, que ya se había iniciado anteriormente, desde la gestión centrada únicamente en el gasto económico a la *gestión centrada en la calidad asistencial*, deshaciéndose de prácticas, muchas de ellas rutinarias, que no aportaban calidad o valor al sistema sanitario.

Se entiende por *calidad asistencial* el grado en el que el proceso asistencial aumenta la probabilidad de obtener los resultados deseados por el paciente y reduce los no deseados, según el estado actual de los conocimientos médicos. Dicho de otra manera, se puede decir que consiste en disponer y organizar los elementos y recursos del sistema sanitario de tal manera que se logren los mejores resultados posibles en salud y en la calidad de vida de los pacientes y usuarios.

Los principales objetivos de la calidad asistencial son, por un lado, prestar asistencia sanitaria acorde al estado de la ciencia y a las evidencias disponibles en ese momento, y por otro lado, conseguir una atención sanitaria que satisfaga al paciente asegurando la accesibilidad y continuidad de los cuidados. Se deben emplear las intervenciones sanitarias apropiadas en cada caso, según las necesidades de los pacientes y acorde a la enfermedad que padecen, para lograr en conjunto los mejores resultados y el máximo beneficio en salud de

los ciudadanos con el mínimo consumo de recursos posibles. Su fin último es alcanzar lo que se conoce como la “triple meta”, que consiste en proporcionar simultáneamente la mejor salud posible de la población, ofreciendo la mejor experiencia al paciente en la atención y al coste per cápita más justo<sup>6</sup>.

## Investigación de resultados en salud

Es clave para el progreso de nuestro sistema sanitario conocer si los resultados en salud obtenidos tras una intervención se ajustan o se corresponden a los esperados, y así poder asegurar una calidad asistencial óptima. En el año 1972 el reconocido epidemiólogo británico Archie Cochrane ya señaló que el instrumento básico para la toma de decisiones sanitarias por parte de los responsables debería ser la información proporcionada por los estudios conocidos en la época como *ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)*, y así lo dejó plasmado en su famoso libro *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*.

Desde Cochrane hasta la fecha, los datos de eficacia de las intervenciones sanitarias son recogidos en el marco de los ECA, y, tal y como recomendaba el epidemiólogo, son la base de las agencias reguladoras para aprobar o denegar el uso de dicha intervención en su ámbito de competencia. Todos estos ECA se realizan en un entorno y seguimiento estrictamente protocolizado, con rigurosos criterios de inclusión y exclusión para seleccionar una población homogénea, donde el grupo seleccionado para participar es asignado aleatoriamente bien al tratamiento o intervención experimental o al grupo comparador (bien sea placebo o comparador activo), y bajo condiciones estrechamente controladas. Estos estudios también se llevan a cabo por profesionales con amplia experiencia investigadora y en centros de reconocido prestigio. Este diseño de los estudios es, por tanto, el idóneo para demostrar la eficacia de un nuevo fármaco ya que asegura la minimización de sesgos y de factores de confusión que pueden provocar conclusiones erróneas.

Una vez que el fármaco se aprueba y se autoriza su comercialización por parte de las autoridades sanitarias, ya que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, pasa a ser administrado a un grupo heterogéneo de pacientes en una práctica asistencial no protocolizada. En este nuevo escenario los pacientes son muy variables pues padecen diferentes comorbilidades, reciben tratamientos farmacológicos concomitantes y poseen un distinto perfil genético. En consecuencia, es un reto extrapolar los resultados de eficacia obtenidos en los ECA a la práctica asistencial. Si cambiamos las condiciones de uso, cambia-

rán los resultados obtenidos; es decir, pasaremos de conocer la *eficacia* (resultados en condiciones ideales y conocidas de los ensayos clínicos) a conocer la *efectividad* (resultados en condiciones reales) de la intervención sanitaria.

A los profesionales sanitarios, y por extensión a los pacientes, les gustaría que esta diferencia o brecha entre eficacia y efectividad fuese lo más reducida posible para poder conocer de antemano los resultados que se van a obtener en la práctica clínica real y diaria. Con las condiciones reales y circunstancias concretas de cada paciente la existencia de este gap puede llevar a obtener resultados distintos, no deseados e incluso inesperados.

## Gap eficacia-efectividad

En la figura 1 se puede ver representada la brecha o gap eficacia-efectividad. Usando como ejemplo un nuevo medicamento, esta brecha eficacia-efectividad es mayor cuanto mayor sea la variabilidad en el proceso de uso del fármaco, es decir, será mayor cuanto más se aleje de las condiciones establecidas *a priori* en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que sustentaron su eficacia y, por ende, su aprobación de comercialización. También en la misma figura 1 se puede apreciar que lo habitual es que el balance beneficio-riesgo de un nuevo medicamento disminuya a medida que se aumenta la variabilidad de este proceso<sup>7,8</sup>.

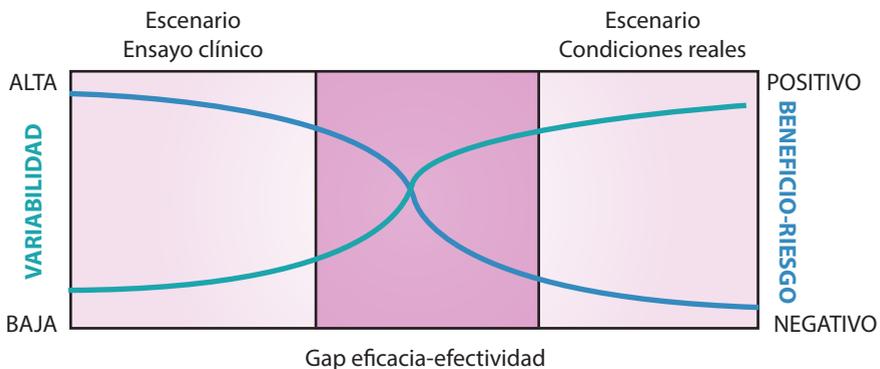


Figura 1. Gap eficacia-efectividad.

Las fuentes de variabilidad en el proceso de uso del fármaco son múltiples, y entre ellas destaca, en primer lugar, la *diversidad de los individuos* a los que se les administra el fármaco: hay que tener en cuenta principalmente su edad y estado fisiológico, sus comorbilidades junto con sus tratamientos concomi-

tantes, su polimorfismo genético y sus marcadores genéticos, además de su comportamiento y expectativas ante el fármaco y su grado de adherencia. En segundo lugar, se encuentran las *condiciones de uso reales de prescripción del fármaco* ya que pueden ser diferentes a las indicaciones estudiadas en los ensayos clínicos (*off-label* o medicamentos en situaciones especiales). Y por último, la *organización y complejidad del sistema sanitario*, que puede favorecer la existencia de situaciones particulares, desviaciones o errores, como errores propios en el uso de la medicación.

Entre los *mecanismos* de los que disponemos para estrechar la brecha eficacia-efectividad, y así poder reducir la incertidumbre sobre los resultados obtenidos y asegurar que los responsables sanitarios toman sus decisiones valorando y estudiando la mejor y más completa información disponible, se pueden destacar los siguientes:

- Diseñar los estudios de investigación con una adecuada validez externa para la población diana (estudios pragmáticos). Para ello se debe asegurar que las condiciones de realización de los ensayos clínicos se ajustan realmente a las características reales de la población que queremos tratar y no seleccionando a una muestra excesivamente ideal o perfecta.
- Impulsar y favorecer la realización de estudios observacionales o estudios de efectividad asegurando su calidad. Además de los estudios postautorización (EPA) de carácter obligatorio realizados por la industria farmacéutica (PGR o plan de gestión de riesgos de los medicamentos nuevos), se deberían fomentar los realizados por profesionales sanitarios independientes, con una participación destacada de los propios pacientes.
- Desarrollar y fomentar los sistemas de gestión de riesgos de las organizaciones sanitarias para evitar desviaciones o errores en los circuitos. Estas desviaciones se pueden ver favorecidas por el diseño y complejidad del sistema.

## Estudios observacionales

Los estudios observacionales, tal y como su nombre indica, son estudios que únicamente se limitan a observar, por lo tanto, no realizan ninguna intervención experimental en los participantes del estudio.

Conocemos distintos tipos de estudios observacionales destinados a evaluar el impacto de la actividad sanitaria en relación con los medicamentos. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios observacionales postautorización se clasifican en cuatro categorías (Tabla 1)<sup>9</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de los estudios observacionales postautorización según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

Tipo de estudio	Descripción
EPA-LA	Estudio postautorización de tipo observacional que constituye una exigencia de la autoridad sanitaria para aclarar cuestiones relativas a la seguridad del medicamento o forma parte del plan de gestión de riesgos, y es un requisito establecido en el proceso de autorización
EPA-AS	Estudio postautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo promovido por la administración sanitaria o financiado con fondos públicos
EPA-SP	Estudio postautorización de tipo observacional de seguimiento prospectivo no incluido en las categorías anteriores
EPA-OD	Otros estudios postautorización que no se engloban en las categorías anteriores y responden a diseños diferentes al de "seguimiento prospectivo"; por ejemplo, estudios de casos y controles, estudios transversales o estudios de cohortes retrospectivos

En esta clasificación académica y regulatoria se incluyen los conocidos estudios de efectividad en la práctica clínica real, los estudios de adherencia, así como los estudios de calidad de vida y los que evalúan los resultados notificados por los propios pacientes.

Entre las diferentes funciones y responsabilidades reguladas que poseen los comités de ética de la investigación está asegurar una adecuada validez externa de los ECA y un diseño correcto de todos los estudios, incluidos los postautorización. Con esta evaluación, revisión y posicionamiento de los estudios por parte de los comités se deben evitar situaciones que únicamente favorezcan la siembra de nuevos medicamentos y no la búsqueda del conocimiento. Por lo tanto, el buen hacer de estos comités será un aliado perfecto para acercar eficacia y efectividad.

## Evidencia poblacional. ¿Guías de práctica clínica?

Una práctica asistencial de calidad requiere que las decisiones clínicas que tomen profesionales y pacientes estén basadas en el mejor conocimiento científico disponible. La *medicina basada en la evidencia (MBE)* promulga la superioridad de los ECA, junto con las revisiones sistemáticas y metaanálisis, para la evaluación de la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas, y ha sido el principal mecanismo para transformar la base de la práctica médica,

pasando de la experiencia individual de cada profesional a una base científica común para todo el colectivo sanitario.

Si tenemos en cuenta la publicación científica anual en el ámbito de la medicina, enseguida nos damos cuenta de la imposibilidad de mantener una actualización constante por parte de los profesionales sanitarios, ya que la cifra ronda los 23.000 documentos al año en España en el ámbito de las ciencias de la salud<sup>10</sup>. Además de esta ingente cantidad de publicaciones, los profesionales sanitarios deben formarse adecuadamente para asegurar una lectura y evaluación crítica de los artículos científicos más relevantes.

El desarrollo de la actividad asistencial de los profesionales sanitarios conlleva una toma de decisiones de manera continua, y en este gran número de decisiones tomadas la variabilidad es un hecho. La *variabilidad en la práctica médica (VPM)* es un fenómeno importante, que se mantiene a lo largo del tiempo, que se da en cualquier modelo de sistema sanitario y que es especialmente relevante para algunos procedimientos y motivos de ingreso. Hay que aceptar, por supuesto, que parte de la variabilidad que se observa en la práctica médica es adecuada, ya que puede responder a diferencias en los pacientes en cuanto a riesgos, signos, síntomas o respuestas al tratamiento, pero la mayor parte de la variabilidad en el sistema sanitario no atiende a razones justificadas. Esta variabilidad no justificada y no deseada tiene un impacto negativo y se asocia a problemas de efectividad, a una menor eficiencia en la utilización de recursos y a problemas de accesibilidad y de equidad. En definitiva, una pérdida de valor de los cuidados que oferta el sistema sanitario<sup>11</sup>.

Una de las estrategias orientadas a disminuir esta variabilidad no deseada y mejorar la calidad asistencial es la elaboración e implementación de *guías de práctica clínica (GPC)*. El informe del Instituto Nacional de Medicina define a las GPC como "recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas".

Las GPC son un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes. Sin duda, las GPC son necesarias para ordenar, evaluar y graduar el conocimiento disponible sobre una entidad clínica específica y con ello disminuir la variabilidad en la práctica clínica<sup>11,12</sup>. De esta manera los profesionales sanitarios tienen acceso a un marco que les facilita la valoración de

las distintas alternativas terapéuticas, y los pacientes se aseguran un cuidado basado en las mejores pruebas científicas evitando intervenciones inefectivas.

A pesar de los evidentes y múltiples aspectos positivos de las GPC, el grado de cumplimiento de las recomendaciones de las mismas es sorprendentemente bajo, y además muy variable, sobre todo teniendo en cuenta las enfermedades. Ya en estudios publicados en 2003 apenas se alcanzaba un 55% de aplicación de las medidas recomendadas en las GPC a los pacientes, y datos más recientes, como los publicados en la conocida campaña *Surviving Sepsis*, son también desalentadores, ya que menos del 20% de las medidas recogidas eran realmente aplicadas, e incluso, después de un importante esfuerzo educativo específico, este porcentaje aumentaba solo al 38%<sup>13</sup>.

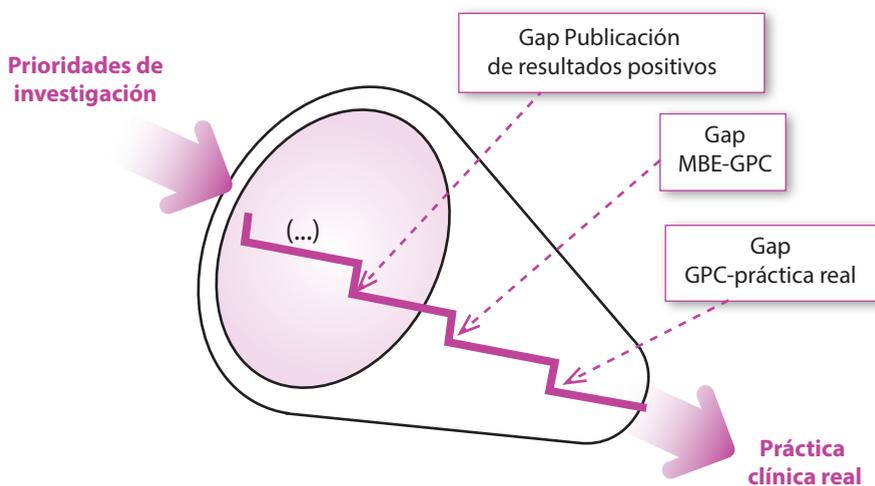
Entre las razones que pueden explicar la baja adherencia a las recomendaciones de las GPC entre los profesionales sanitarios se pueden destacar:

- *Complejidad del sistema sanitario y ausencia de conocimiento por parte del profesional:* deberse a un problema de accesibilidad o una sobrecarga asistencial que impiden que el facultativo conozca y/o aplique las GPC. Las guías más conocidas y de mayor seguimiento entre los profesionales sanitarios son las publicadas por las sociedades científicas<sup>14</sup>.
- *Contenido de las guías:* puede ser que las recomendaciones incluidas sean complejas e incluso discordantes con otras guías. También afecta la conocida crisis de credibilidad en la investigación, que es consecuencia de la publicación mayoritaria de resultados positivos o de la obtención de hallazgos que posteriormente se demuestran inciertos o irreproducibles. Se sabe que la reproducibilidad de los artículos más citados apenas llega al 25%<sup>15</sup>. Otra razón es la falta de actualización de la guía, bien por retraso o por dificultad de incorporación de la nueva evidencia publicada. Se considera que una GPC debería actualizarse aproximadamente a los 3 años de su publicación para evitar que su contenido se encuentre obsoleto<sup>16</sup>.
- *Comportamiento y actitudes de los profesionales:* en este grupo existen múltiples factores, como la flexibilidad que adopte el clínico para la incorporación de las preferencias del paciente y para la individualización estrecha de la terapia por la presencia de comorbilidades o tratamientos contraindicados. También hay que considerar factores intrínsecos de los profesionales, como son los hábitos o las rutinas que tienen establecidas, su propia experiencia acumulada y, por último, la falta de recursos o incentivos.
- *Incorporación de necesidades e intereses de los pacientes:* es imprescindible que las guías reflejen estos dos aspectos de los propios pacientes, necesidades e intereses, ya que de esta forma se puede dar visibilidad a áreas

o situaciones en las que la perspectiva del paciente es diferente a la perspectiva de los profesionales sanitarios. En estas situaciones de toma de decisiones que son sensibles a los valores se requiere la necesaria y justificada participación de los pacientes.

Estas barreras en el proceso de implantación y uso de las GPC es la causa de la existencia de la brecha entre las recomendaciones de la evidencia y la práctica médica. Al igual que existe un gap entre eficacia y efectividad también hay un gap entre evidencia científica y práctica clínica. El Instituto Nacional de Medicina denomina a este gap como *quality chasm*, llegando a considerarlo como un auténtico “abismo” de la calidad.

En la figura 2 se representa la etapa final del flujo del conocimiento, que tiene su inicio en la investigación básica hasta su fin último, que es la realización de la práctica médica. Este flujo se representa como una tubería que va perdiendo calibre a medida que avanza el proceso. Este estrechamiento progresivo se debe a que en cada transición o punto clave se va perdiendo información. En esta etapa final del flujo del conocimiento se pueden observar los tres últimos eslabones, con pérdida de información en cada eslabón. En el final del proceso se encuentra el punto crítico, que se corresponde con el gap entre GPC y práctica real. Si se tiene en cuenta todo el proceso del conocimiento científico, se calcula que por término medio solo el 14% de la investigación inicial llega a producir beneficio en el paciente, con un tiempo medio de 17 años<sup>17</sup>.



**Figura 2. Flujo del conocimiento.**

GPC: guías de práctica clínica; MBE: medicina basada en la evidencia.

## Evaluación de resultados en salud

En este contexto, sería deseable que la MBE evolucionase e incorporase, además de los datos de eficacia y seguridad provenientes de ensayos clínicos controlados, los datos del valor terapéutico añadido de los tratamientos existentes (evaluado a través de los resultados en salud conseguidos) a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Por lo tanto, la disciplina de la MBE debería evolucionar de una manera lógica y natural hacia una *medicina basada en resultados en salud (MBRS)*, aunando los datos de eficacia y seguridad con otra información complementaria obtenida del comportamiento de los tratamientos una vez que empiezan a emplearse en condiciones de uso habitual<sup>18</sup>. La manera en la que se van a valorar, cuantificar y difundir los resultados en salud va a ser un aspecto clave para evaluar la calidad asistencial ofrecida, siempre y cuando se cumplan las siguientes premisas: *a)* deberían identificarse resultados específicos de cada enfermedad o adaptados a la enfermedad que se evalúa; *b)* pueden evaluarse una o varias dimensiones de la salud; *c)* los resultados obtenidos deberían ser válidos, fiables y relevantes para los profesionales sanitarios y la sociedad<sup>19</sup>.

La investigación de resultados en salud es una disciplina que pretende cuantificar, analizar e interpretar los resultados en salud que generan distintas intervenciones sanitarias (medicamentos, productos sanitarios, técnicas diagnósticas, procedimientos quirúrgicos, etc.) en condiciones de práctica médica habitual. Sus fines son proporcionar una información de resultados que permita evaluar si determinados servicios sanitarios consiguen mantener o aumentar la salud de los individuos a partir de múltiples fuentes de información relevante para la toma de decisiones clínicas, y principalmente de los dos resultados finales de mayor interés para los individuos: la calidad y la cantidad de vida. Esta nueva área del conocimiento se centra en valorar distintos resultados en salud tras la aplicación de diferentes alternativas terapéuticas. Estos resultados pueden ser resultados clínicos, económicos, humanísticos y de gestión sanitaria<sup>19</sup>:

- En relación con los *resultados clínicos* interesa conocer la efectividad de las pruebas diagnósticas, las intervenciones terapéuticas, la evolución de los síntomas de las enfermedades, los datos de morbilidad y mortalidad de las enfermedades y el grado de cumplimiento terapéutico.
- Los *resultados económicos* tratan de conocer el impacto económico de una determinada afección o intervención (coste de la enfermedad), o conocer la relación entre el impacto económico y efectividad entre opciones alternativas en la práctica habitual (estudios de minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio).

- Los *resultados humanísticos* se centran en proporcionar información sobre resultados percibidos y comunicados por los pacientes (en inglés *patient reported outcomes* o PRO), y están enfocados a conocer cómo los tratamientos administrados afectan a la calidad de vida y el nivel de satisfacción de los pacientes, así como medir el estado de salud de estos y conocer su grado de preferencia por las alternativas terapéuticas disponibles, junto con la valoración de la discapacidad y el estado funcional que produce la enfermedad y su tratamiento en el paciente.
- Respecto a los *resultados de gestión sanitaria*, se trata de la elaboración de indicadores sanitarios que reflejen los resultados en salud existentes en la población de manera general, y mediante los cuales se replanteen las políticas sanitarias nacionales o autonómicas<sup>19</sup> de forma que ayuden al diseño de estrategias y políticas sanitarias.

La investigación de resultados en salud se va a valer de diversas fuentes y diseños metodológicos para elaborar sus estudios y análisis; en unos casos serán *fuentes primarias* (ensayos clínicos pragmáticos, diseños observacionales, estudios epidemiológicos, evaluaciones económicas, estudios de calidad de vida y satisfacción, etc.), mientras que en otros casos tendrá que recurrir a *fuentes secundarias* (metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones de seguridad, estudios de coste de la enfermedad, etc.), lo que va a generar que la información final disponible sea de gran rigor científico, validez y relevancia para el clínico y el decisor.

Conocer los resultados en salud finales de las intervenciones sanitarias o de los tratamientos farmacológicos aplicados es una obligación de todo profesional sanitario, ya que el objetivo principal de dichas profesiones es mejorar o proporcionar salud a la población.

## Resultados que importan al paciente

La evolución del sistema sanitario pivota principalmente en dos ejes: el uso de la tecnología y el protagonismo del paciente. Se trata de pasar del modelo paternalista, que ofrece lo que considera mejor a los ciudadanos desde su análisis tecnocrático, al modelo democrático y social, que busca su sostenibilidad propiciando la participación de los ciudadanos en su diseño; de los sistemas orientados a los procesos, a los sistemas orientados a los resultados en el paciente. En esta transformación ha tenido mucha influencia la pasada crisis económica que acusaron todos los sistemas públicos de salud, pues repensar el modelo obliga a considerar los costes sanitarios. En cualquier realidad económica los

recursos son limitados, por lo que es obligatorio ajustar las prestaciones sanitarias a la disponibilidad económica del sistema. En un entorno de costes altos y crecientes, cada vez se habla más de financiación por valor; conocer los efectos reales de los fármacos permitiría hacer una evaluación dinámica e identificar el valor real para el sistema. El concepto de "valor", según Michael Porter, debe definirse siempre en torno al cliente, el usuario de un sistema de salud en nuestro caso. Porter propone que el valor de una intervención es la relación entre los resultados en salud que importan a los pacientes y el coste de proporcionar los servicios necesarios<sup>20</sup>. Las medidas de los resultados en salud desde la perspectiva del paciente integran distintas dimensiones: calidad de vida, síntomas, satisfacción, bienestar general e impacto en funcionalidad, informadas todas ellas directamente por el paciente, proporcionando así su percepción y valoración<sup>21</sup>.

## Investigación con PRO (*patient reported outcomes*)

Los PRO se han definido como la información proporcionada directamente por el paciente en la valoración de su salud sin la interpretación de los profesionales<sup>22</sup>. Este concepto se desarrollará en profundidad en el siguiente capítulo, pero, desde el punto de vista de la investigación con PRO, nos parece conveniente citar algunos aspectos prácticos en este apartado.

Los estudios PRO tienen dos utilidades dependiendo del alcance: aplicados en la rutina diaria deben servir de soporte clínico para diseñar, evaluar y eventualmente modificar el plan terapéutico; y aplicados desde un ámbito más general por los sistemas de salud, sirven para evaluar el rendimiento de las organizaciones y de soporte a la decisión y distribución de recursos. La utilización rutinaria de los PRO tiene que cumplir algunas condiciones para ser factible:

- Tienen que ser parte de las herramientas de valoración de los pacientes, estar integrados en la historia clínica electrónica y no suponer una tarea más consumidora del escaso tiempo de los profesionales sanitarios.
- Tienen que demostrar impacto en mejorar la vida de las personas.
- Tienen que explotarse de manera que generen información útil y de forma ágil. El retorno a los profesionales debe ser rápido y comprensible para aumentar su motivación.
- Requieren de cierta madurez entre los protagonistas: desde los profesionales, que no deben considerar la subjetividad de estas herramientas como una debilidad y deben aceptarlas por su potencial beneficio, hasta los pacientes, que no deben ver los cuestionarios PRO como una dificultad de acceso o una intromisión excesiva en su intimidad.

Tradicionalmente, la evidencia científica había demostrado que recoger PRO de forma rutinaria consigue una mejora en la comunicación médico-paciente<sup>23</sup>. En el paciente oncológico, una revisión sistematizada encontró una mejor comunicación, un control algo mejor de los síntomas físicos y sin cambios en síntomas psicológicos<sup>24</sup>. Faltaban estudios que comunicaran beneficios robustos. En el congreso americano de la American Society of Clinical Oncology de 2016, Ethan Basch presentó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico francés en el que se comparaba el seguimiento convencional de pacientes con cáncer de pulmón con el auto-reporte de sus síntomas mediante una aplicación web (Moovcare®). El grupo en seguimiento con PRO consiguió una supervivencia global de 19 meses frente a 12 meses los del manejo convencional. Este año se han comunicado los resultados de otro ensayo aleatorizado americano en el que pacientes oncológicos con enfermedad metastásica se aleatorizaron a un seguimiento convencional, o a autorreporte de 12 síntomas tomados de los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute (CTC-AE NCI) a través de una aplicación web<sup>25</sup>. El objetivo principal era obtener un cambio en la calidad de vida a los 6 meses, y entre los objetivos secundarios se encontraba la supervivencia global. Sorprendentemente, la mediana de supervivencia fue de 31,2 meses (índice de confianza al 95% [IC95%] 24,5-39,6) en el grupo PRO y de 26,0 meses (IC95% 22,1-30,9) en el grupo de manejo habitual. Recoger los PRO de forma rutinaria puede cambiar la práctica asistencial: en el caso del estudio de Basch, registrar un síntoma alertante en la web generaba la actuación de una enfermera clínica; y, consecuentemente, modificar la práctica asistencial puede mejorar los resultados en salud. No se ha demostrado una ganancia de supervivencia de esta magnitud en ningún ensayo clínico de fármacos innovadores.

La Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) publicó en 2016 un documento-guía sobre el uso de los PRO en los ensayos de medicamentos en oncología<sup>26</sup>. Las razones de incluirlos serían:

- Comprender cómo un tratamiento afecta el funcionamiento y el bienestar de los pacientes.
- Valorar la concordancia entre los resultados clínicos obtenidos y los PRO.
- Considerar el beneficio clínico percibido por el paciente para completar los datos de eficacia y seguridad.
- En los ensayos de no inferioridad, diferenciar ambos medicamentos cuando se cumple la no inferioridad.
- Generar información que facilite la comunicación médico-paciente en términos de calidad del tiempo restante de supervivencia.

La Agencia Americana del Medicamento (Food and Drug Administration, FDA) editó en 2009 una guía con directrices para la industria u otros promotores de ensayos clínicos<sup>27</sup> en la que especificaba los instrumentos PRO que pueden utilizarse, aspectos relativos al diseño de los estudios y resultados que pueden incluirse en la ficha técnica. La variable PRO debe estar incluida en el plan de análisis, especialmente cuando van a utilizarse como criterios de valoración de la eficacia. Es un documento de referencia por sus elevados estándares de calidad.

La recogida de los resultados en salud percibidos por el paciente se debe realizar a través de cuestionarios normalizados, de manera que sean analizables, medibles y comparables. Los cuestionarios pueden ser específicos de enfermedad, edad, género o genéricos; y, según el modelo de medida, psicométricos o econométricos. Los psicométricos son perfiles descriptivos de las dimensiones de salud, y los econométricos son índices que muestran en un único valor global el estado de salud ponderado percibido<sup>28</sup>.

Cada instrumento o cuestionario puede medir cinco constructos o dominios de salud, que se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Constructos o dominios de salud medidos por los cuestionarios**

- *Constructo síntoma*: es la percepción por parte del paciente de un estado anormal físico, emocional o cognitivo. Por ejemplo: “¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo alguna vez en las últimas 4 semanas? Ninguno, muy poco, un poco, mucho, muchísimo”
- *Estado funcional*: hace referencia a la capacidad del individuo para realizar sus actividades habituales
- *Percepción de salud*: es una valoración subjetiva que comprende salud y estado funcional, del tipo: “Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas: totalmente cierta, bastante cierta, no lo sé, bastante falsa, totalmente falsa”. Ítem 36 del cuestionario de salud SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*)
- *Calidad de vida* relacionada con la salud
- *Satisfacción con el cuidado y resiliencia*

Las fuentes de instrumentos PRO más relevantes son:

- *Iniciativa PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)*. Se trata de una iniciativa del National Institutes of Health (NIH) americano de 2004 para ofrecer a clínicos e investigadores medidas fiables, válidas y flexibles de estado de salud que evalúan el bienestar físico, mental y social desde la perspectiva del paciente. Las medidas de PROMIS están estandarizadas y permiten la evaluación de varios dominios (dolor, fatiga, angustia emocional, funcionamiento físico y participación en roles sociales) basados en métricas

comunes, lo que posibilita la comparación entre dominios, entre enfermedades crónicas y con la población general. También se dispone de versiones cortas para manejo electrónico: los CAT (*computer adaptive tests*), que con pocos ítems y de manera rápida permiten hacer evaluaciones rigurosas. Además, las herramientas PROMIS permiten realizar pruebas adaptativas por computadora, logrando una medición precisa de los dominios de estado de salud con pocos ítems. Una reciente publicación describe el uso de los CAT en el Departamento de Traumatología del University of Rochester Medical Center, y concluye que su empleo les permite identificar áreas donde necesitan mejorar, eliminar procedimientos con resultados menos favorables y evitar cirugías en pacientes que es poco probable que se beneficien de ellas. Los cuestionarios son de acceso público en inglés, y poco a poco se está incorporando su versión en español: <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>.

- *Iniciativa BiblioPRO*. Es la biblioteca virtual de referencia de los cuestionarios de resultados percibidos por los pacientes en español. Recopila y ofrece acceso gratuito a los cuestionarios validados en español, además de evaluar con la herramienta EMPRO<sup>29</sup> la validez de los cuestionarios, y divulgar los resultados de investigación en PRO. Es una iniciativa del Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios del IMIM-Instituto del Hospital del Mar de Investigaciones Médicas. El acceso a los cuestionarios es gratuito, solo se requiere un registro para identificarse y descargar algún material. Es una página de visita obligatoria para diseñar un estudio de PRO: <https://bibliopro.org/index.html>.
- *Iniciativa Piedra PROsetta*. Igual que la piedra Rosetta descubierta en 1799 a orillas del Nilo permitió descifrar los jeroglíficos egipcios por contener el mismo texto en tres lenguajes (jeroglíficos, escritura demótica y griego antiguo), y resultó la clave para interpretar el legado egipcio, la iniciativa Piedra PROsetta busca las equivalencias de los instrumentos PROMIS con otros instrumentos relacionados para tener una métrica común y estandarizada. La dirección web es: <http://www.prosetta.org>.

## Registros y big data

Los resultados de la efectividad de la azacitidina en el síndrome mielodisplásico obtenidos del Registro Español en Pacientes de Alto Riesgo demostraron que es un medicamento equivalente, en términos de ganancia de supervivencia, al tratamiento convencional, excluido el trasplante hematopoyético<sup>30</sup>.

Analizar los resultados clínicos en la práctica real puede completar la evidencia generada por los ensayos clínicos, especialmente en aquellos casos de mayor incertidumbre por tratarse de subgrupos poco representados en los ensayos.

Conocer los resultados en salud de las intervenciones sanitarias puede hacerse de forma programada y parametrizada, en forma de EPA, estudios pragmáticos, analizando registros específicos de enfermedad, habitualmente en manos de sociedades científicas o grupos profesionales; pero también pueden analizarse datos recabados de diversas fuentes que no se recogieron expresamente con la finalidad de ser evaluados. Es el caso de los datos obtenidos de la receta electrónica, de las historias clínicas electrónicas, de los registros de dispensación o administración de medicamentos, o de la actividad asistencial en aseguradoras o proveedores de salud.

Llamamos *big data* a conjuntos de datos tan grandes que las aplicaciones informáticas tradicionales de procesamiento de datos no son suficientes para tratarlos (el capítulo 8 se dedica *in extenso* a este concepto). Las herramientas de *big data* permiten el análisis masivo de datos y encontrar patrones repetitivos dentro de los mismos. En un estudio catalán basado en registros de una cohorte de 1,7 millones de personas, se analizó la adherencia por retirada de medicamentos de las oficinas de farmacia y su relación con el uso del sistema y las pérdidas de productividad. Se encontró que la pobre adherencia supone una carga económica extra al sistema<sup>31</sup>.

La disponibilidad de tantos datos sobre la salud de las personas es provocadora, pero extraer información de esos datos es complicado. Esto crea desafíos para los métodos tradicionales multivariantes tales como el análisis de regresión de mínimos cuadrados ordinarios, puesto que muchas observaciones se pierden debido a la falta o continuidad de datos. El término *machine learning* se refiere a una gran familia de métodos matemáticos y estadísticos que históricamente se han centrado en la predicción<sup>32</sup>. Predicción no es lo mismo que estimación de efecto: ¿qué cepa de gripe es la más probable en la próxima temporada de gripe?, ¿cuántas vacunas necesitaremos? Este proceso de usar conjuntos de datos de aprendizaje y entrenamiento para desarrollar algoritmos de predicción de forma automática y rápida mientras se analizan muestras es la base del *machine learning*<sup>33</sup>.

En todo caso, hay que ser cauto con las expectativas de estos análisis, pues no van a encontrar relaciones de causalidad entre intervención-resultado, sino que más bien identificarán tendencias que, a un nivel de gestión marco, pueden servir para orientar los servicios a las necesidades, o evitar intervenciones que no resulten útiles, o identificar situaciones que requieran intervención. Además, no están libres de los mismos sesgos que los estudios observacionales tradicionales, el mayor tamaño de la muestra no va a corregir el problema de sesgo si el conjunto de datos carece de medidas clave, como el que se da,

por ejemplo, en un análisis de resultados de tratamientos de cáncer de pulmón si faltan detalles en la historia clínica como el resultado de una mutación que se ha realizado extramuros y no se ha incorporado la documentación.

Otra fuente interesante de datos para conocer resultados en salud es la *Internet of things (IoT)* o "Internet de las cosas", término para denominar a todas las aplicaciones informáticas portables que recogen datos de salud, desde constantes biológicas, actividad física, calidad del sueño, toma de medicamentos, etc. De momento su principal limitación es la falta de precisión y exactitud de algunos sensores y programas. Su regulación como producto sanitario, como hace la FDA, ofrece garantías sobre la información generada, y el siguiente paso sería la integración en los historiales médicos.

## Bibliografía

1. Constitución de la Organización Mundial de la salud [internet]. Disponible en: <http://www.who.int/about/mission/es/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
2. Girón Daviña P. Los determinantes de la salud percibida en España. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2010 [tesis doctoral].
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estadística de Gasto Sanitario Público 2015: principales resultados. Edición Mayo 2017.
4. Durán Piñeiro G, Zarra Ferro I, Lamas Díaz MJ. Contribución de la Farmacia Hospitalaria en los resultados en salud. En: Poveda Andrés JL, coordinador. Monografías de Farmacia Hospitalaria: Comprometidos con el paciente (nº 2). Barcelona: Bayer Hispania; 2014. p. 104-19.
5. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y la cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE nº 200, 20 de agosto de 2011.
6. Pedro D. En búsqueda de la triple meta: una invitación a la exploración conjunta. *Vía Salud*. 2012;16(1):4-11.
7. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jul 1;10(7):495-506.
8. James JE. Reviving Cochrane's contribution to evidence-based medicine: bridging the gap between evidence of efficacy and evidence of effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(9):617-21.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano [internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm#norEstatal> [consultado 14 de septiembre de 2017].
10. Camí J, Suñen E, Carbó JM, Coma L. Producción Científica Española en Biomedicina y Ciencias de la Salud (1994-2000). Informe del Instituto de Salud Carlos III - Fondo de Investigación Sanitaria; 2002 Disponible en: <http://www.raco.cat/index.php/quark/article/viewFile/55008/63407> [consultado 14 de septiembre de 2017].
11. Ocharan-Corcuera J. La variabilidad en la práctica médica. *Gac Med Bilbao*. 2006;103:143.
12. Grupo de Trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC; 2006.
13. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-45.

14. Arcelay A, Iruretagoyena ML, Reviriego E. Estudio sobre la utilización de las Guías de Práctica Clínica en Atención Especializada. Exploración de barreras y facilitadores para su implementación. Osakidetza y Osteba-Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Informe Osteba D-13-08. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud, Gobierno Vasco; 2013.
15. Ioannidis JP. Acknowledging and overcoming non reproducibility in basic and preclinical research. *JAMA*. 2017;317(10):1019-20.
16. Martínez García L, Juliana Sanabria A, García Álvarez E, Trujillo-Martín MM, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Kotzeva A, et al. The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ*. 2014;186(16):1211-9.
17. Green LW. Making research relevant. If it is an evidence-based practice, where's the practice-based evidence. *Fam Pract*. 2008;25 Suppl 1:i20-4.
18. Soto Álvarez J. Medicina basada en resultados en salud: la evolución lógica y deseable de la medicina basada en la evidencia. *Med Clin*. 2007;128:254-5.
19. Soto Álvarez J. Implicación de la investigación de resultados en salud en la mejora continua de la calidad asistencial del Sistema Nacional de Salud. *An Med Inter*. 2007;24:517-9.
20. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2477-81.
21. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organizations in an oncologic setting. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:211.
22. Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value Health*. 2004;7 Suppl 1:S4.
23. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:3027-34.
24. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, Di Domenico D, Croy S. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1480-501.
25. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*. 2017;318(2):197-8.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/292464/2014. London: European Medicines Agency; 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf) [consultado 14 de septiembre de 2017].
27. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support label claims. December 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf> [consultado 14 de septiembre de 2017].
28. Alonso-Caballero J, Ferrer-Flores M. Resultados reportados por los pacientes (PROs). En: *Monografías de Política y Gestión*. Madrid: Fundación Gaspar Casal y Fundación Astra Zeneca; 2017.
29. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, et al. Development of EM-PRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health*. 2008;11(4):700-8.
30. Bernal T, Martínez-Camlor P, Sánchez-García J, de Paz R, Luño E, Nomdedeu B, et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry. *Leukemia*. 2015;29(9):1875-81.
31. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e614-e622.
32. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning: Data mining, inference and prediction. New York: Springer Verlag; 2009.
33. Crown WH. Potential application of machine learning in health outcomes research and some statistical cautions. *Value Health*. 2015;18:37-40.

**[4]**

**Utilización de datos  
referidos por los pacientes,  
un reto para la investigación  
sanitaria**

**Ramón Morillo Verdugo  
María de las Aguas Robustillo Cortés**

Los datos referidos por los pacientes o *patient report outcomes* (PRO) serán, en los próximos años, elementos fundamentales para el cálculo del valor añadido o diferencial entre diferentes intervenciones o tecnologías sanitarias. La farmacia hospitalaria, por su cercanía al paciente, se revela como el referente profesional para su incorporación definitiva a la práctica asistencial y a la investigación basada en resultados en salud.



# [4]

## Introducción

Pocos conceptos, en los últimos años, han tomado más fuerza e importancia en el ámbito sanitario que los llamados *datos referidos por los pacientes* o, más conocidos por sus siglas en inglés, *patient reported outcomes* o su acrónimo PRO. Pese a que pueda parecer lo contrario, los PRO no son un concepto nuevo ni una novedad sanitaria, moda o tendencia reciente. Ya en 1948 se publicó la primera referencia a la “Escala de funcionalidad” de Karnofsky. Desde ese momento, y hasta los años setenta, la medición y publicación de datos sobre los PRO se limitó a las actividades de la vida diaria o a las escalas de un solo ítem que medían la capacidad funcional<sup>1</sup>. El desarrollo de instrumentos genéricos se inició esa década, en parte como resultado de la apuesta por este concepto del National Center for Health Services Research americano. El desarrollo de perfiles psicométricos comenzó con el *Human Population Laboratory*<sup>2</sup>, que medía la salud física, mental y social, mientras que el “Índice del estado de salud”<sup>3</sup> (que más tarde se convirtió en la “Escala de calidad del bienestar”) puede considerarse el origen de las medidas econométricas basadas en preferencias. Ya en los ochenta se empezó a profundizar en la reducción psicométrica. Las preocupaciones sobre los costes y la carga de la recopilación de datos dirigieron el interés hacia la eficiencia práctica para su aplicación en la clínica y hacia la eficiencia métrica para su aplicación en los ensayos clínicos y en la investigación basada en los resultados. Todo ello produjo el crecimiento del diseño de instrumentos breves. Los avances metodológicos conseguidos en esos años, con el auge en el desarrollo de los instrumentos genéricos y la selección de ítems para diseñar otros formatos más simplificados, se transmitieron posteriormente a los instrumentos PRO específicos de cada enfermedad. Al principio para pacientes con enfermedades discapacitantes, en los que los resultados de calidad de vida eran especialmente relevantes, como el cáncer o las enfermedades reumatológicas, para difundirse, con posterioridad, a prácticamente todas las especialidades médicas. Pero, sin duda, la verdadera expansión se produjo en los noventa, debido a la creciente importancia y valoración sobre el mantenimiento y la mejora del funcionamiento y el bienestar del paciente como objetivo prioritario de la atención sanitaria, particularmente por el progresivo envejecimiento y el incremento de las enfermedades crónicas<sup>4</sup>.

Una revisión sistemática de artículos sobre la materia publicados en los noventa que incluían el desarrollo o la evaluación de instrumentos PRO<sup>5</sup> identificó más de mil instrumentos: un 46% específicos de enfermedad o población, un 22% genéricos, un 18% específicos de dimensión, un 10% índices basados en preferencias y un 1% instrumentos individualizados. Los resultados de esta revisión evidenciaron el crecimiento exponencial de nuevos instrumentos PRO, cuya producción se multiplicó por cinco en apenas una década: desde los poco más del centenar a principios de los noventa hasta los más de 600 publicados a finales de la década. Una revisión sistemática similar realizada en España<sup>6</sup> identificó 61 instrumentos en total (la mayoría desarrollados en otros países): 11 genéricos, 32 específicos de enfermedad, 13 específicos de dimensión y 5 de capacidad funcional. Estas diferencias muestran el retraso en la incorporación de los instrumentos PRO en nuestro entorno. Actualmente, sin embargo, los datos incluidos en la Biblioteca Virtual de Instrumentos PRO en español (BiblioPRO) indican que existen más de 1.300 instrumentos disponibles para su uso en nuestro ámbito. Finalmente, Vodicka *et al.*<sup>7</sup> identificaron, en un análisis del [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), que de los casi cien mil estudios disponibles, un 27% utilizaron uno o más de estos instrumentos. No solo se sugería un incremento progresivo en su utilización, sino una continuidad en esta tendencia.

En general, y ligado a la evolución de la farmacia hospitalaria a nivel mundial, el concepto y la importancia de los PRO han ido tomando cuerpo a partir de 2010. Por un lado, por la existencia de un número considerable de instrumentos de medida suficientemente válidos y robustos. Por otro, por la cada vez más insistente búsqueda y obtención de investigación centradas en los resultados de salud, así como el énfasis en los programas de mejora de la calidad y los más recientes e incipientes programas para la mejora de la experiencia del paciente.

Aunque, como veremos a continuación, son múltiples las posibles aplicaciones y beneficios de los instrumentos PRO, es necesario superar una serie de barreras para su implantación definitiva como un elemento más en la aportación a la mejora de la gestión de los recursos, de todo tipo, en el ámbito sanitario.

## El concepto

Para muchos profesionales de la salud, el término PRO es sinónimo de otros aspectos más comúnmente utilizados y manejados en la práctica clínica habitual, como "calidad de vida", "calidad de vida relacionada con la salud", "estado de salud" o "capacidad funcional", entre otros. El núcleo común que comparten todos estos conceptos radica en que recogen información directamente

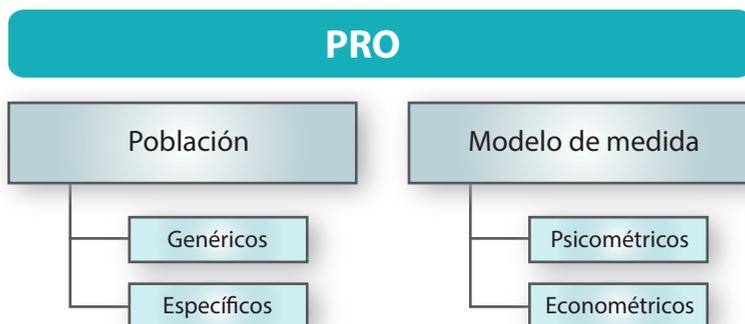
del paciente sin interpretación alguna por parte de los profesionales sanitarios. Por tanto, los PRO no deben confundirse con escalas de puntuaciones clínicas, donde el especialista completa un formulario para puntuar la gravedad de la enfermedad o los efectos del tratamiento<sup>8</sup>. En este sentido, tal vez la definición otorgada por la Food and Drug Administration (FDA) sea la más explícita de las actualmente disponibles: "Un PRO es cualquier informe del estado de salud de un paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte de un médico o cualquier otra persona."<sup>9</sup>

Independientemente del constructo medido, los instrumentos PRO se pueden clasificar en cuatro grandes grupos de instrumentos de acuerdo a dos ejes: la *población a la que se dirigen* y el *modelo de medida aplicado* (Figura 1).

Los *instrumentos genéricos* están diseñados para ser utilizados en todo tipo de individuos, mientras que los *cuestionarios específicos* están diseñados para sujetos con una determinada enfermedad, síntoma o característica.

Los *instrumentos psicométricos* son perfiles descriptivos de las dimensiones o componentes de la salud, mientras que los *econométricos* son índices que resumen en un único valor global el estado de salud ponderado de acuerdo con las preferencias de la población.

Desde los años ochenta hasta hoy se han realizado diferentes propuestas de clasificación<sup>10-19</sup>, la mayoría diseñadas específicamente para la calidad de vida relacionada con la salud. Una de las primeras clasificaciones desarrolladas para los instrumentos PRO fue la propuesta por Valderas *et al.*<sup>20</sup>, que identificó un conjunto mínimo común compuesto de tres ejes: el *constructo*, la *población* y el *modelo de medida*.



**Figura 1. Clasificación de los instrumentos PRO según la población a la que se dirigen y el modelo de medida aplicado.**

## El constructo

El constructo es el rango de conceptos o dominios medidos por un instrumento, su objeto de medida. Basándose en el modelo de Wilson *et al.*<sup>21</sup>, se diferenciaron cuatro categorías de constructo (síntomas, estado funcional, percepciones de salud y calidad de vida relacionada con la salud), y se añadió una quinta categoría que incluía otros constructos no especificados en el mencionado modelo, tales como: satisfacción con el cuidado de salud o resiliencia.

- El constructo *síntoma* es la percepción por parte del paciente de un estado anormal físico, emocional o cognitivo.
- El *estado funcional* es la capacidad del individuo para realizar sus actividades.
- Las *percepciones de salud* son integraciones subjetivas de toda la información relacionada con un síntoma o estado funcional.
- La *calidad de vida relacionada con la salud* se refiere a aquellos aspectos de la calidad de vida específicamente relacionados con la salud.
- La *satisfacción con el cuidado de salud* es el grado en que la experiencia de un paciente con el sistema sanitario es comparable a sus expectativas.
- La *resiliencia* es la habilidad para hacer frente y resistir el sufrimiento y la enfermedad.

## La población

La población de un instrumento PRO es el universo de personas para quienes es adecuado. Puede estar definido en términos de edad, género, enfermedades, síntomas o cultura. Todas estas variables del individuo son indudablemente relevantes para su caracterización desde un punto de vista clínico, epidemiológico u organizacional. Las bien conocidas diferencias en salud entre las subpoblaciones definidas de acuerdo con estas variables justifican el desarrollo de instrumentos específicos.

Aunque los instrumentos PRO más numerosos son los diseñados para adultos, existe cada vez un mayor número desarrollado específicamente para edades pediátricas. Estos últimos generalmente disponen de diferentes versiones según las edades.

Los instrumentos PRO específicos de género, aunque pueden ser adecuados para cualquier tipo de estado de salud, lo más frecuente es que se desarrollen en enfermedades o etapas de la vida propias de un solo género.

Finalmente, desde la perspectiva cultural, es importante tener en cuenta tanto el lenguaje como el país de la población para la cual ha sido diseñado.

## El modelo de medida

Los dos puntos clave del modelo de medida de un instrumento PRO son el modelo teórico que sustenta su métrica y el nivel de agregación de su puntuación o dimensionalidad.

La *métrica* hace referencia al método utilizado para asignar valores numéricos a las respuestas dadas por el individuo y al método utilizado para la construcción de puntuaciones. Se distinguen tres grandes grupos de instrumentos PRO: psicométrico, econométrico y clinimétrico.

Los algoritmos de puntuación de los instrumentos psicométricos y clinimétricos se basan generalmente en la suma de las respuestas de los ítems que componen la escala (con o sin pesos). La principal diferencia entre ellos reside en el método seguido para el desarrollo de la escala: los psicométricos se construyen sobre modelos teóricos que aplican análisis estadísticos sofisticados para testar dichos modelos, mientras que los clinimétricos se basan casi en exclusiva en la relevancia clínica.

Por otro lado, los instrumentos econométricos aparecieron para evaluar los estados de salud y asignarles un valor separadamente. Su finalidad es obtener valores basados en las preferencias sobre los estados de salud de los pacientes. Para ello utilizan métodos que provienen del campo de la econometría basados en la teoría de la toma de decisiones. Estas preferencias son conocidas con el nombre de *utilidades*, que cuando se multiplican por los periodos de tiempo correspondientes dan lugar al cálculo de años de vida ajustados por calidad (AVAC).

La *dimensionalidad* hace referencia al número de puntuaciones generadas, distinguiéndose índices y perfiles. Estas categorías no son exclusivas, algunos instrumentos PRO producen solo una puntuación índice, otros solo perfiles, mientras que hay instrumentos que pueden generar ambos tipos de puntuaciones.

## Fuentes

La enorme cantidad de instrumentos desarrollados en los últimos años y disponibles en la actualidad hace difícil identificar los adecuados para un uso o una población específica. Como suele ser habitual, la solución más rápida y

más eficaz es la búsqueda sobre bases de datos específicas. Sin lugar a dudas, siempre es recomendable consultar estas bases antes de iniciar un nuevo proyecto de investigación o de mejora asistencial.

Existen diversas bases de datos especializadas, ya sean por enfermedades o por ámbitos de actuación médica o especialidades concretas. La tabla 1 recoge un listado de algunas de estas bases de datos o bibliotecas virtuales<sup>22-30</sup>. Probablemente las bases de datos más importantes, por su contenido, detalle y gran cantidad de información e instrumentos disponibles, sean PROQOLID y BiblioPRO<sup>22,23</sup>.

Otros recursos de visita recomendada son los siguientes:

- [www.assessmentcenter.net](http://www.assessmentcenter.net)<sup>31</sup>
- [www.promishealth.com](http://www.promishealth.com)<sup>32</sup>
- [www.healthmeasures.net](http://www.healthmeasures.net)<sup>33</sup>
- [www.commonfund.nih.gov](http://www.commonfund.nih.gov)<sup>34</sup>
- [www.prosetastone.org](http://www.prosetastone.org)<sup>35</sup>

## Evaluación

Para ser útiles en la investigación o en la práctica clínica, todos los instrumentos PRO deben cumplir unos mínimos estándares de calidad. Aunque son varias las iniciativas publicadas para evaluar este tipo de instrumentos, actualmente existen dos herramientas estandarizadas bien establecidas: *CO*nsensus-based *St*andards for the selection of health status Measurement *IN*struments (COSMIN) y *E*valuating the Measurement of Patient-Reported Outcomes (EMPRO).

Ambas son herramientas complementarias, ya que la primera valora la calidad metodológica de los estudios que evalúan las propiedades de uno o varios instrumentos PRO y la segunda la calidad de los instrumentos (es decir, hasta qué punto sus propiedades métricas se ajustan a los criterios de calidad establecidos).

### COSMIN

COSMIN (estándares para la selección de instrumentos de medida del estado de salud) fue concebida en el año 2005 en el contexto de desarrollos metodológicos para el análisis de revisiones sistemáticas de la bibliografía en el seno de la Colaboración Cochrane<sup>36</sup>. En un principio, se centró en el de-

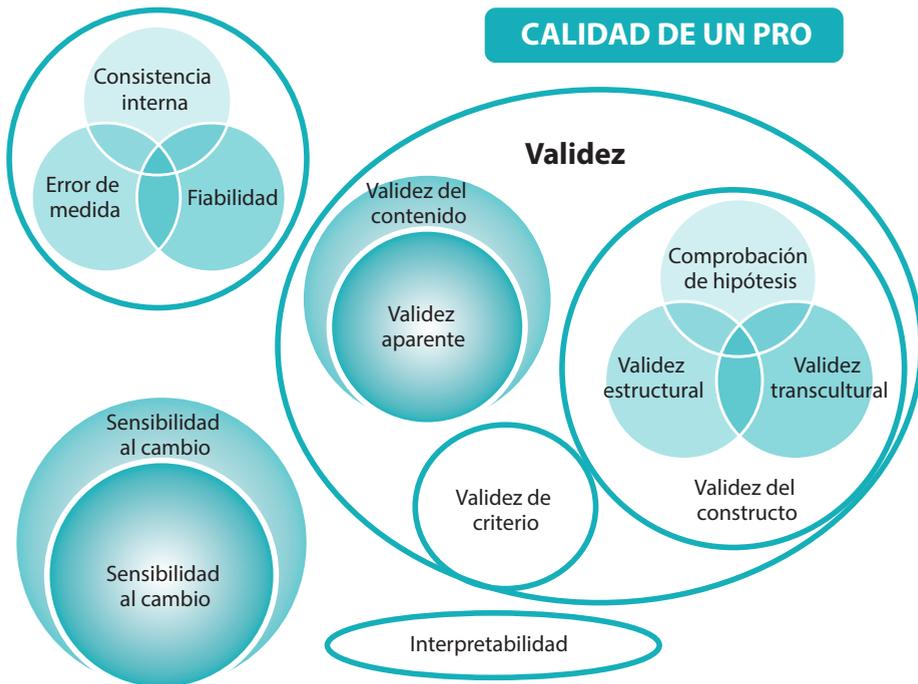
**Tabla 1. Bibliotecas, bases de datos o bancos de instrumentos con información sobre PRO<sup>22-30</sup>**

Nombre (url)	Descripción
<p>PROQOLID<sup>22</sup>  <a href="https://eprovide.mapi-trust.org/">https://eprovide.mapi-trust.org/</a></p>	<p>Base de datos que recoge instrumentos PRO. Se actualiza de forma permanente con nuevos instrumentos basados en fuentes recomendadas como la FDA, la EMA y la comunidad científica. Se centra en incorporar nuevos instrumentos de evaluación de resultados clínicos, aportando su descripción. La metodología empleada y las propiedades psicométricas no se analizan</p>
<p>BiblioPRO<sup>23</sup>  <a href="https://www.bibliopro.org/">https://www.bibliopro.org/</a></p>	<p>Biblioteca virtual de referencia científica internacional de los cuestionarios en español de PRO. Facilita cuestionarios identificados mediante revisión sistemática, los agrupa en una nueva taxonomía y aporta información amplia sobre el cuestionario y su calidad científica, evaluando las propiedades métricas</p>
<p>Health And Psychosocial Instruments (HAPI)<sup>24</sup>  <a href="http://bmdshapi.com/">http://bmdshapi.com/</a></p>	<p>Base de datos bibliográfica accesible con suscripción que contiene un amplio registro de instrumentos y herramientas de medida de diversas disciplinas de ciencias sociales y de la salud</p>
<p>Department of Health and Human Services Measure Inventory<sup>25</sup>  <a href="https://www.qualitymeasures.ahrq.gov/">https://www.qualitymeasures.ahrq.gov/</a></p>	<p>Repositorio de medidas utilizadas por las agencias del Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos para medir, mejorar e informar sobre calidad</p>
<p>Health Services and Sciences Research Resources (HSRR)<sup>26</sup>  <a href="https://wwwcf.nlm.nih.gov/hsrr_search/">https://wwwcf.nlm.nih.gov/hsrr_search/</a></p>	<p>Base de datos diseñada para localizar recursos de ciencias sociales y salud pública del área sanitaria. Los usuarios pueden acceder a información de las herramientas como el conjunto de datos, el instrumento o índice de medida y recursos adicionales</p>
<p>Database of Instrument for Resource Use Measurement (DIRUM)<sup>27</sup>  <a href="http://www.dirum.org/">http://www.dirum.org/</a></p>	<p>Base de datos de acceso abierto de recursos y cuestionarios para utilizar en evaluaciones económicas</p>
<p>Rand Health<sup>28</sup>  <a href="https://www.rand.org/health/surveys_tools.html">https://www.rand.org/health/surveys_tools.html</a></p>	<p>Dispone de instrumentos de acceso gratuito. Entre ellos se encuentran algunos muy empleados y traducidos a varios idiomas como el PSQ o el KDQOL</p>
<p>PsycTESTS via APA PsycNET<sup>29</sup>  <a href="https://www.apa.org/pubs/databases/psyc-tests/">https://www.apa.org/pubs/databases/psyc-tests/</a></p>	<p>Base de datos con una amplia colección de instrumentos utilizados por profesionales de las ciencias sociales y de la conducta. Información completa con resúmenes, textos completos y bibliografía</p>
<p>EULAR<sup>30</sup>  <a href="https://www.eular.org/">https://www.eular.org/</a></p>	<p>Instrumentos PRO validados en el campo de la reumatología</p>

sarrollo de una lista de comprobación para evaluar la calidad científica de los artículos que analizaban las propiedades métricas de los instrumentos de medida en el ámbito de la salud. Es decir, una escala de calidad de las evidencias disponibles como las que se usan para poder cualificar el grado de validez interna y externa en las revisiones sistemáticas. Una característica importante de esa iniciativa fue su deliberado carácter internacional, así como el uso de metodologías cualitativas formales en todo el proceso.

Esta iniciativa ha ido evolucionando, y su pretensión es que esa misma lista de comprobación y otros recursos sean útiles para comparar instrumentos PRO y facilitar su selección. En la actualidad, la iniciativa ha desarrollado las siguientes herramientas:

- Taxonomía y definiciones de las propiedades métricas (Figura 2).
- Lista de comprobación para evaluar la calidad de los estudios.
- Filtro de búsqueda de estudios.
- Protocolo para revisiones sistemáticas de instrumentos PRO.



**Figura 2. Taxonomía COSMIN.**

Adaptado de: <http://www.cosmin.nl/COSMIN%20taxonomy.html>.

- Base de datos de revisiones sistemáticas de PRO.
- Guía para la selección de PRO en un conjunto básico de resultados (*core outcome set*).

Además de su uso en las revisiones sistemáticas de la evidencia sobre los instrumentos PRO, COSMIN puede tenerse en cuenta a la hora de elaborar o evaluar manuscritos científicos sobre PRO o en el diseño de los estudios para evaluar sus propiedades métricas.

Las revisiones sistemáticas de instrumentos PRO son importantes para una *selección basada en la evidencia* a la hora de usar estos instrumentos de medida. Para poder llevar a cabo esa revisión, el grupo COSMIN desarrolló un procedimiento de 10 pasos, que puede ser consultado en la web de la iniciativa: <http://database.cosmin.nl>. Este procedimiento incluye el desarrollo de filtros de búsqueda así como la manera de aplicar la guía de comprobación COSMIN para valorar la calidad de los estudios. Además, COSMIN propone un método de síntesis de la mejor evidencia a partir del número de estudios, su calidad, determinada a partir de la lista de comprobación, y la consistencia de los resultados que permitiría determinar la fortaleza de la evidencia que existe para cada una de las propiedades de medida. Este procedimiento es similar al que propone el grupo de trabajo GRADE ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). Así, por ejemplo, se propone considerar una evidencia como fuerte cuando existen resultados consistentes con valores superiores a 0,70 para el coeficiente de correlación intraclase o para el índice kappa en dos o más estudios de calidad buena o en un solo estudio de calidad excelente<sup>37,38</sup>.

Como parte de la iniciativa COSMIN, el grupo mantiene una base de datos continua de todas las revisiones sistemáticas de los instrumentos PRO. Las revisiones sistemáticas son herramientas importantes para informar mejor la selección de PRO tanto en la investigación como en la práctica clínica. Y también lo son para identificar vacíos de conocimiento sobre la calidad de las propiedades métricas de los instrumentos PRO. Parte de la actividad del grupo COSMIN se basa precisamente en realizar búsquedas en las bases de datos PubMed y EMBASE para identificar las revisiones sistemáticas sobre PRO publicadas anualmente. Para ello los investigadores de la iniciativa desarrollaron y validaron un filtro de búsqueda de estudios sobre propiedades de medida en PubMed<sup>39-42</sup>. Ese filtro ha sido posteriormente adaptado para las bases de datos EMBASE, CINAHL y MEDLINE, y se encuentra accesible en el sitio web de COSMIN.

Para que una revisión sistemática se incluya en la base de datos COSMIN se deben cumplir las siguientes condiciones:

- El estudio debe ser una revisión sistemática (es decir, se debe haber realizado al menos una búsqueda sistemática en al menos una base de datos electrónica).
- El objetivo de la revisión debe ser el de identificar todos los instrumentos PRO de interés y debe haber sido realizada con la intención de evaluar o resumir las evidencias sobre sus propiedades de medida.
- El constructo o concepto de interés para la revisión debe ser el estado de salud (o algún aspecto concreto dentro del mismo), que se define como: (a) los procesos biológicos y fisiológicos, o (b) los síntomas, o (c) el funcionamiento físico, o (d) el funcionamiento social y el psicológico, o (e) la percepción de salud general, o (f) la calidad de vida relacionada con la salud de la vida.
- La población de estudio debe contener seres humanos (pacientes o población en general).
- Los instrumentos de interés deben ser PRO, que se definen como instrumentos aplicables a estudios longitudinales para monitorizar los cambios en la salud a través del tiempo (la medida de resultado es la variable dependiente).
- El estudio deberá evaluar e informar sobre al menos una o más propiedades de medida de los PRO incluidos.

## EMPRO

EMPRO permite una evaluación estandarizada, mediante consenso de expertos, de cada instrumento a través de la evidencia científica disponible.

Los desarrolladores de EMPRO definieron la *calidad de un instrumento PRO* como “el grado de confianza en que todo posible sesgo ha sido minimizado y que la información sobre el proceso que llevó a su desarrollo y evaluación sea clara y accesible”<sup>43</sup>. EMPRO combina tres aspectos fundamentales: 1) atributos de medición bien descritos y establecidos, 2) revisores expertos para llevar a cabo las evaluaciones, y 3) puntuaciones que permiten una comparación directa entre instrumentos PRO.

EMPRO ha demostrado excelente fiabilidad en términos de consistencia interna (alfa de Cronbach 0,95) y concordancia interevaluador (coeficientes de correlación intraclase 0,87-0,94), así como su utilidad para comparar el funcionamiento de instrumentos genéricos y específicos de alguna enfermedad. EMPRO está basado en una exhaustiva lista de 39 criterios acerca de los ocho atributos ideales que deberían cumplir los instrumentos PRO según las directrices del comité científico del *Medical Outcomes Trust*<sup>44</sup>.

**8 ATRIBUTOS IDEALES QUE DEBERÍAN CUMPLIR LOS INSTRUMENTOS PRO**



Todos los atributos EMPRO se acompañan de una breve descripción para facilitar la comprensión del sentido original y garantizar una aplicación estandarizada durante el proceso de evaluación. La conformidad con cada ítem se puede responder en una escala de 4 puntos Likert, desde 4 (totalmente de acuerdo) a 1 (en total desacuerdo). El recuadro de "sin información" se puede marcar en caso de información insuficiente. Cinco ítems permiten responder "no aplicable". Se recomienda proporcionar comentarios detallados para justificar cada puntuación EMPRO. Estos comentarios ayudan en la interpretación de las puntuaciones.

La evaluación consiste en dos rondas consecutivas. En la primera ronda, cada experto evalúa independientemente el instrumento asignado mediante la revisión del texto completo de artículos identificados a través del proceso de revisión sistemática aplicando la herramienta EMPRO. En la segunda ronda, cada experto recibe las puntuaciones de otro u otros expertos que evalúan el mismo instrumento. En caso de discrepancias, primero, se les invita a resolverlas mediante la discusión hasta llegar a un consenso y, si es necesario, se pueden resolver mediante un tercer revisor. Se calculan puntuaciones específicas de cada atributo y una puntuación global.

La información detallada y los algoritmos para obtener las puntuaciones EMPRO se encuentran disponibles *online* (<http://www.bibliopro.org/busca-dor/987/evaluating-the-measurement-of-patient-reported-outcomesversion-espanola>).

Primero se calcula la media de los ítems aplicables para cada atributo (cuando al menos el 50% han sido puntuados), teniendo en cuenta que a aquellos ítems en los que se señala la opción de respuesta "sin información" se les asigna la puntuación 1 (puntuación más baja posible); y seguidamente, esta media cruda se transforma linealmente a un rango que va de 0 (peor puntuación posible) a 100 (mejor puntuación posible). Para los atributos de "fiabilidad" y "carga" se calculan subpuntuaciones independientes ya que cada uno consta de dos componentes: "consistencia interna" y "reproducibilidad" para la fiabilidad, así como "de respuesta" y "administración" para carga. Para la fiabilidad, se escoge la subpuntuación más alta para sus dos componentes para representar al atributo. Además de las puntuaciones específicas de los atributos, se obtiene una puntuación global calculando la media de cinco atributos relacionados con las propiedades de medición: "modelo conceptual y de medida", "fiabilidad", "validez", "respuesta al cambio", e "interpretabilidad". Cuando el objetivo es evaluar una versión adaptada, en el cálculo de la puntuación global debería incluirse también la puntuación obtenida en el atributo

de “adaptaciones lingüísticas o culturales”. La puntuación global solo se calcula cuando al menos tres de estos cinco atributos tienen puntuación.

Las puntuaciones EMPRO se consideran razonablemente aceptables si llegan como mínimo a los 50 puntos (de los 100 puntos máximos teóricos). El umbral se escogió siguiendo las recomendaciones globales de los revisores en los dos primeros estudios EMPRO<sup>45</sup>. La curva *receiver operating characteristic* (ROC) se calculó para evaluar la coincidencia entre las puntuaciones de los atributos EMPRO y las recomendaciones globales de los revisores. El área bajo la curva ROC fue de 0,87, y el punto de corte sugerido fue 51. La herramienta EMPRO proporciona una puntuación para cada uno de los ocho atributos y una puntuación global que oscila de 0 a 100 puntos, así como un grado de recomendación general del instrumento.

## El reto

Clásicamente el uso de los PRO en investigación sanitaria se ha enfocado desde tres perspectivas diferentes<sup>46</sup>.

En primer lugar, la investigación dirigida a *guiar las tomas de decisiones clínicas* relacionadas con el diagnóstico, el plan de tratamiento y su evaluación. Esta es la utilización más frecuente en la mayoría de casos por parte de los proveedores de cuidados de salud y supone un uso individualizado de los PRO que es simultáneo al proceso de atención sanitaria.

Un segundo ámbito es el de *organizaciones*, regionales o nacionales, y cuya finalidad no es influir en la atención clínica individual directamente sino facilitar la evaluación del rendimiento de las organizaciones proveedoras de servicios. El programa *Patient Reported Outcome Measures* (PROM) del National Health Service inglés es el ejemplo más paradigmático de este enfoque. Otras experiencias como la encuesta HOS en Estados Unidos incluyen la recogida de datos de forma externa y desligada de la provisión del servicio.

Por último, habría una *orientación mixta*, donde las organizaciones sanitarias recogen los datos en el momento de la atención con un uso clínico y posteriormente los agregan para informar sobre el rendimiento a nivel regional o nacional. Ejemplo de esta perspectiva es el estado de Minnesota, en los Estados Unidos, que incluye PRO de manera sistemática en la historia clínica electrónica y utiliza los datos para hacer comparaciones de la calidad de los proveedores del estado.

Conocer estos enfoques, experiencias y sus aplicaciones en el entorno sanitario mundial abre a la farmacia hospitalaria varias posibilidades de integración de los PRO en la investigación propia o en colaboración, así como para la mejora de la asistencia ofrecida a la atención al paciente.

Si bien es cierto que el interés por el uso de las medidas PRO en la práctica clínica es mayor entre aquellos que se dedican principalmente a la investigación que entre los farmacéuticos de hospital, con mayor carga asistencial, es necesario un reenfoque del concepto para equilibrar la visión de su empleo a ambos niveles, ya que se retroalimentan de forma permanente.

El uso de medidas PRO en la práctica clínica, fundamentalmente en el ámbito de consultas externas (aunque no exclusivamente), donde la atención directa a los pacientes se realiza con mayor énfasis, puede tener diversos beneficios potenciales. En primer lugar, la información recogida mediante cuestionarios estandarizados puede facilitar la detección de problemas físicos o psicológicos que de otro modo podrían pasar inadvertidos. También se pueden aplicar como instrumentos estandarizados para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y para evaluar el impacto del tratamiento prescrito y la consecución de objetivos en relación con la farmacoterapia. Otro beneficio del uso rutinario de las medidas PRO en la atención clínica diaria sería el de facilitar la comunicación farmacéutico-paciente, promoviendo así un modelo de toma de decisiones compartida. Con cada vez más frecuencia los pacientes y los clínicos deberán establecer prioridades comunes y compartir las expectativas sobre los resultados del tratamiento y de la enfermedad. El establecimiento de una base de comprensión conjunta puede facilitar la satisfacción de las diversas necesidades de los pacientes y, así, mejorar la satisfacción estos con la atención de salud que reciben y también su adherencia al tratamiento prescrito. Finalmente, los PRO pueden ser utilizados para evaluar los resultados de la atención y/o como una estrategia para mejorar la calidad de la misma o para recompensar a los profesionales cuyos procesos y resultados sugieran una mayor calidad de la atención. A esos puntos se pueden añadir otros objetivos de interés, como puede ser su contribución a mejorar la evaluación de los verdaderos objetivos de la atención a la salud y a estandarizar las mediciones al máximo número de niveles: los pacientes con afecciones diferentes, los diversos tipos de profesionales sanitarios y los diferentes niveles de atención.

Los PRO pueden hacernos comprender mejor la relación entre el proceso de atención farmacéutica y sus resultados, así como ayudarnos a averiguar si los esfuerzos y los costes de la atención a la salud tienen efectos sobre los

resultados de los pacientes, que es un anhelo de nuestra profesión desde hace muchos años.

No obstante, los farmacéuticos de hospital debemos estar convencidos de que los PRO tienen un valor propio e ineludible dentro del ámbito sanitario. Por ello, es necesario mejorar la formación y educación sanitaria en este ámbito. Entre los elementos centrales de esa formación estarían: la consideración del valor intrínseco de su contenido (conceptos de alta complejidad difícilmente observables con otros instrumentos); la producción de valores sintéticos, válidos y precisos, predictivos de necesidades y costes sanitarios; y el hecho de ser apropiados para diversos usos y contextos, que incluyen desde la atención clínica individual hasta perspectivas más generales del sistema sanitario. La conexión de los datos individuales clínicos y poblacionales está mejorando sustancialmente los sistemas de información de la salud, permite una monitorización más adecuada de los problemas de salud y contribuye a la priorización de problemas en distintos niveles. El proceso de formación debe incluir una mejor identificación de las necesidades informativas a cubrir por los PRO y debe ayudar a moldear las expectativas de los profesionales implicados en su uso.

Otro punto fundamental en la relación definitiva entre farmacia hospitalaria y PRO está en la captura de datos y su inmediata evaluación y retorno en el ámbito de la atención individualizada, lo que en otros ámbitos a día de hoy ya es perfectamente factible. En este sentido, las formas flexibles de los instrumentos PRO son claves. La incorporación de instrumentos PRO en la historia clínica electrónica, los registros de enfermedades y otros sistemas de información de salud nos puede convertir en parte importante de la provisión y la gestión de servicios, así como en la evaluación y comparación de los proveedores de los servicios y como un elemento de valor específico en los sistemas de vigilancia de la salud poblacional. Parte de la tecnología debe ser aplicada a mejorar la comparabilidad de la información obtenida con diferentes instrumentos PRO para poder interpretar su información de manera homogénea independiente del tipo de instrumento que la haya generado. Por tanto, es necesario trabajar específicamente en este ámbito, adaptando las herramientas disponibles a nuestras necesidades y mejorando la dinámica de trabajo.

Lógicamente, es necesario reconocer que nos encontramos con la existencia de ciertas *barreras* respecto a la factibilidad de implementar la medición de PRO en nuestra práctica clínica diaria. Algunos problemas son de carácter inmediato: una disponibilidad de tiempo en general insuficiente, la falta de

formación e información clara y concreta del uso de las medidas PRO, especialmente en relación con su administración, y, sobre todo, el cálculo de las puntuaciones y su interpretación o el acceso a las normas poblacionales u otras más pertinentes con las que comparar las puntuaciones de los pacientes. Otras cargas a tener en cuenta son las administrativas, que incluyen la dificultad para obtener el permiso de uso de algunos instrumentos y los costes de su utilización, en particular para aquellos patentados. Podemos señalar también otras barreras más conceptuales. Por ejemplo, la idea que el uso de medidas PRO puede forzar al paciente a abordar problemas que no quisiera comentar con su médico y que nos suponga un conflicto ético y/o asistencial. También es posible que el profesional otorgue una importancia diferente a la información escrita, en comparación con la más rica y detallada obtenida durante la realización de la historia clínica. Asimismo, una cierta desconfianza en que una información recogida con finalidades de atención individual se convierta en un indicador de calidad asistencial. Todas esas barreras causarían reticencia por parte de los profesionales para la incorporación de las medidas PRO en su práctica diaria y se han estudiado en diferentes estudios cualitativos.

## Recomendaciones para el uso e implantación de los instrumentos PRO

A continuación, basándonos en la bibliografía actualmente disponible<sup>46</sup>, hacemos algunas recomendaciones que nos parecen adecuadas para la consecución de un mayor impacto potencial de los instrumentos PRO en nuestro entorno y las posibilidades para la farmacia hospitalaria.

### Evaluación coste-efectividad

Para muchas enfermedades cuyos tratamientos se dirigen fundamentalmente a mejorar la salud percibida (sin afectar probablemente a la supervivencia), incluir los costes en un indicador de resultado se convierte en una herramienta que puede mejorar los procesos para la priorización de los servicios de salud. Este es también el objetivo de la atención basada en el valor que promueve el Consorcio Internacional para los Sets Estandarizados de Medidas de Resultados de Salud (International Consortium for Health Outcomes Measurement's Standardized Outcome Sets, ICHOM). Sin duda, esta aportación mejorará las evaluaciones, el análisis y el posicionamiento de los fármacos que habitualmente se realizan, y permitirá incorporar utilidades o preferencias de poblaciones por los estados de salud.

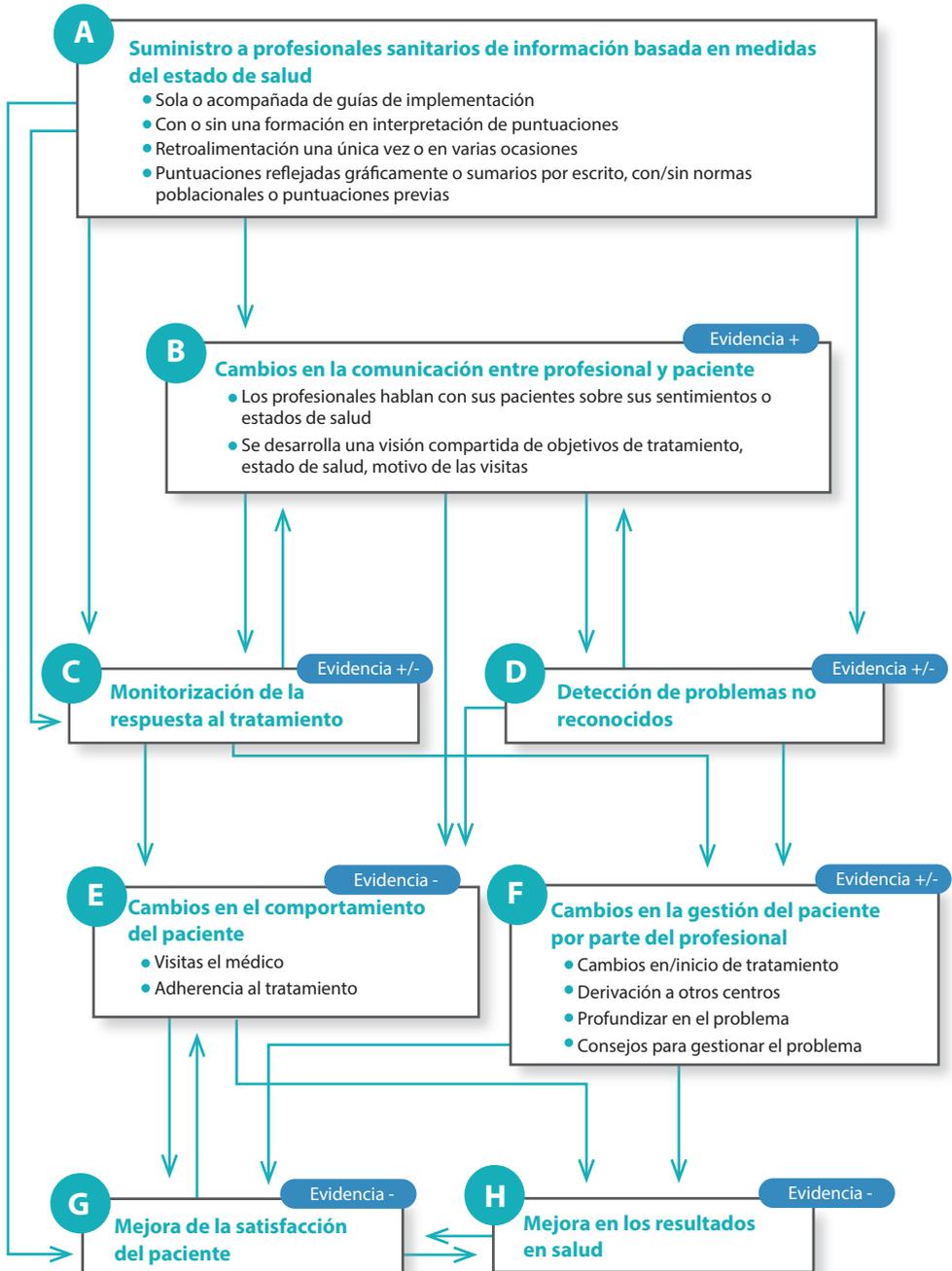
## Atención farmacéutica

Los instrumentos PRO son un elemento de ayuda para la atención centrada en el paciente; su información rigurosa y sintética tiene un carácter complementario, y no sustitutivo, del arsenal de información clínica y parámetros biológicos. Estos últimos son en su mayoría resultados “intermedios” si se comparan con los resultados finales (recuperación funcional, alivio sintomático, mejora del bienestar, etc.). Por tanto, debemos aprovechar nuestra ubicación estratégica y nuestra relación con los pacientes para, consiguiendo las condiciones adecuadas, lograr que el uso de los instrumentos PRO sea uno de los elementos de la atención habitual sin sacrificar ninguna de las muchas otras actividades imprescindibles en nuestras tareas rutinarias.

Diversas revisiones sistemáticas de la bibliografía dan soporte a la evidencia de que el uso de PRO mejora la comunicación médico-paciente y el registro de los síntomas de los pacientes en las historias clínicas, así como de la influencia de la información basada en los PRO en la toma de decisiones. Existe evidencia de nivel muy alto en relación con la mejora de la comunicación y a la satisfacción por parte de los pacientes. El nivel es alto para la mejoría en la monitorización del tratamiento y en la detección de problemas previamente no revelados.

La figura 3 representa las asunciones e hipótesis de los estudios de impacto realizados hasta ese momento<sup>47</sup>. En él se representan los elementos y posibles mecanismos a través de los cuales la información basada en las medidas PRO en la práctica clínica podría llegar a mejorar los resultados de salud y la satisfacción con la atención recibida. El esquema muestra la complejidad de los pasos intermedios. Además, los autores señalan una serie de asunciones que tendría este modelo, que es conceptualmente simple: que la calidad de vida relacionada con la salud puede ser medida con el instrumento PRO y que realmente refleja la perspectiva del paciente; que el médico es el profesional más adecuado al cual devolverle la información sobre calidad de vida del paciente; que el proceso de toma de decisiones se produce en un solo momento en el tiempo (el de la visita médica); y, finalmente, que la educación por sí sola es capaz de lograr que los médicos utilicen los PRO en su proceso de toma de decisiones clínicas.

Como decíamos anteriormente, no hay estudios donde se determine esto aplicado a la atención farmacéutica y el modelo de trabajo en relación con la farmacia hospitalaria y su expansión en el modelo asistencial que se viene desarrollando en los últimos años.



**Figura 3. Impacto en la toma de decisiones clínicas de medidas del estado de salud.**  
Adaptado de Greenhalgh *et al.*, 2005<sup>47</sup>.

## Gestión sanitaria

A pesar de que en los últimos años los gestores parecen redirigir la atención sanitaria para centrarla más en los pacientes y en sus resultados, no solo en los procesos, todavía no hay suficiente evidencia como para establecer una referencia en la interpretación de resultados respecto a proveedores (por ejemplo, en la comparación entre proveedores de los cambios observados con los servicios prestados o del estado de salud de la población atendida). Se requiere, pues, investigación evaluativa sobre la aportación de los instrumentos PRO a la comparación de proveedores de salud. En todo caso, estos instrumentos pueden proporcionar un retorno de alto valor para los propios centros, para su autoconocimiento y para la monitorización de la evolución de los resultados de su atención y de la población a la que atienden. Al igual que en el ámbito de la evaluación, nuestra aportación de información a este respecto a los gestores puede ser una de las grandes revoluciones profesionales en los próximos años.

## Investigación

Siguiendo la tendencia global hacia la investigación participativa y aprovechando las nuevas tecnologías, es necesario olvidar el enfoque unicéntrico y local de actuación para pasar a establecer mecanismos y herramientas que favorezcan la comunicación entre investigadores y otros agentes implicados, especialmente en el diseño y la diseminación de proyectos de investigación y de mejora asistencial para garantizar resultados relevantes y aplicables a la práctica. Eso sí, es imprescindible aplicar los estándares de calidad disponibles en la actualidad para seleccionar y/o desarrollar instrumentos PRO adecuados, así como diseñar y describir los proyectos de investigación siguiendo las recomendaciones de la extensión de la guía CONSORT para los PRO. Tanto esta última como la guía de la FDA coinciden en poner el énfasis en la evidencia sobre las características métricas de los instrumentos PRO utilizados y en el balance entre los PRO y otros resultados relevantes.

## De los PRO a los PREM

Otros conceptos reportados por los pacientes son los PREM (*patient reported experience measures*), que miden aspectos relevantes de la calidad percibida de los procesos de atención sanitaria y complementan el valor de los PRO. Los PREM típicamente recogen la experiencia sobre la atención, los tratamientos y el soporte recibido, aspectos todos ellos relevantes para la mejora de la calidad de los servicios. Y sus puntuaciones son en buena parte independientes de la salud percibida. Aunque su desarrollo métrico actual es más limitado

que el de los PRO, los PREM representan otro elemento imprescindible en el ámbito sanitario y la investigación centrada en los pacientes, que ha sido poco trabajado desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria.

En conclusión, parece evidente que los PRO han seguido una evolución ascendente llegando a ser una opción fundamental no solo en la investigación de la efectividad comparativa, sino por su gran potencial para influir en la realidad diaria de los servicios sanitarios, añadiendo valor a la atención clínica individual, mejorando la calidad de los procesos, el *benchmarking* y la comparación de proveedores de salud, así como los sistemas de información de salud poblacional. Los instrumentos PRO tienen un lugar de importancia creciente en el ámbito sanitario y, cómo no, en la farmacia hospitalaria, valor que debemos aprovechar para situarnos como uno de los profesionales de referencia en este ámbito por nuestro frecuente contacto con los pacientes. Pero, como también queda patente, para alcanzar su máximo impacto potencial se debe avanzar en muchos aspectos que implican tanto a los profesionales sanitarios y los propios pacientes, como a los gestores y los responsables políticos de la salud.

## Bibliografía

1. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma - With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1:634-56.
2. Belloc NB, Breslow L, Hochstim JR. Measurement of physical health in a general population survey. *Am J Epidemiol*. 1971;93:328-36.
3. Fanshel S, Bush JW. A health-status index and its application to health-services outcomes. *Operations Res*. 1970;18:1021-66.
4. Tarlov AR. Shattuck lecture--the increasing supply of physicians, the changing structure of the health-services system, and the future practice of medicine. *N Engl J Med*. 1983;308:1235-44.
5. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*. 2002;324:1417-21.
6. Badia X, Baro E. Cuestionarios de salud en España y su uso en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28:349-56.
7. Vodicka E, Kim K, Devine EB, Gnanasakthy A, Scoggins JF, Patrick DL. Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov (2007-2013). *Contemp Clin Trials*. 2015;43:1-9.
8. Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value Health*. 2004;7 Suppl 1:S4-S8.
9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support label claims. December 2009. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf> [consultado 14 de septiembre de 2017].

10. Schmidt S, Bullinger M. Current issues in cross-cultural quality of life instrument development. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:S29-S34.
11. Emery MP, Perrier LL, Acquadro C. Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PRO QOLID): frequently asked questions. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:12.
12. McDowell I, Newell C. *Measuring Health. A guide to rating scales and questionnaires.* New York: Oxford University Press; 1996.
13. Osoba D. A taxonomy of the uses of health-related quality-of-life instruments in cancer care and the clinical meaningfulness of the results. *Med Care.* 2002;40:II31-8.
14. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care.* 1989;27:S217-32.
15. Guyatt GH, Veldhuyzen van Zante SJO, Feeny DH, Patrick DL. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *Can Med Assoc J.* 1989;140:1441-8.
16. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med.* 1993;118:622-9.
17. MacKeigan LD, Pathak DS. Overview of health-related quality-of-life measures. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:2236-45.
18. Patrick DL, Chiang YP. Measurement of health outcomes in treatment effectiveness evaluations: conceptual and methodological challenges. *Med Care.* 2000;38:II14-25.
19. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al. The Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care.* 2007;45(5 Suppl 1):S3-S11.
20. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res.* 2008;17:1125-35.
21. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA.* 1995;273:59-65.
22. PROQOLID. Mapi Research Trust [Internet]. Mapi Research Trust: Quartier Lagardi; 2017. Disponible en: <https://eprovide.mapi-trust.org/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
23. BiblioPRO [Internet]. Barcelona: Grupo de investigación en Servicios Sanitarios del IMIM-Hospital del Mar, con el apoyo de la Fundación IMIM. Disponible en: <https://www.bibliopro.org/que-es/index.html> [consultado 14 de septiembre de 2017].
24. Health and Psychosocial Instruments (HAPI). Pittsburgh: Behavioral Measurement Database Services. 2015. Disponible en: <http://bmdshapi.com/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
25. National Quality Measures Clearinghouse [Internet]. Rockville, MD: Department of Health and Human Services Measure Inventory, Agency for Healthcare Research and Quality. 2017. Disponible en: <https://www.qualitymeasures.ahrq.gov/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
26. Health Services and Sciences Research Resources [Internet]. Bethesda U.S. National Library of Medicine. 2017. Disponible en: [https://wwwcf.nlm.nih.gov/hssr\\_search/index.cfm](https://wwwcf.nlm.nih.gov/hssr_search/index.cfm) [consultado 14 de septiembre de 2017].
27. Database of Instrument for Resource Use Measurement [Internet]. Bangor, UK: Medical Research Council Network of Hubs for Trial Methodology Research. Disponible en: <http://www.dirum.org/instruments/search> [consultado 14 de septiembre de 2017].
28. Surveys [Internet]. Santa Monica, California: Survey Research Group, Rand Health. 2017. Disponible en: [https://www.rand.org/health/surveys\\_tools.html](https://www.rand.org/health/surveys_tools.html) [consultado 14 de septiembre de 2017].
29. PsycTESTS [Internet]. Washington: American Psychological Association PsycNET. 2017 [2017; 20/08/2017]. Disponible en: <https://www.apa.org/pubs/databases/psyctests/index.aspx> [consultado 14 de septiembre de 2017].
30. Database of Instrument for Resource Use Measurement [Internet]. Kilchberg, Zürich: EULAR. 2017. Disponible en: <https://www.eular.org/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
31. Assessment center [Internet]. Chicago: Northwestern University's Department of Medical Social Sciences. 2007. Disponible en: <https://www.assessmentcenter.net> [consultado 14 de septiembre de 2017].
32. PROMIS® Health Organization [Internet]. Evanston: PHO. 2017 Disponible en: <http://www.promishealth.com/> [consultado 14 de septiembre de 2017].

33. HealthMeasures [Internet]. Chicago: Northwestern University. 2017. Disponible en: <http://www.healthmeasures.net/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
34. NIH Common Fund [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health. 2017. Disponible en: <https://commonfund.nih.gov/> [consultado 14 de septiembre de 2017].
35. PRO Rosetta Stone (PROsetta Stone®) [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health. 2017. Disponible en: <https://www.prosetastone.org> [consultado 14 de septiembre de 2017].
36. Mokkink LB, Prinsen CA, Bouter LM, Vet HC, Terwee CB. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther.* 2016;20:105-13.
37. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL y cols. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* 2010; 19: 539-49.
38. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: A clarification of its content. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:22-9.
39. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res.* 2012;21:651-7.
40. Schellingerhout JM, Verhagen AP, Heymans MW, Koes BW, de Vet HC, Terwee CB. Measurement properties of disease-specific questionnaires in patients with neck pain: a systematic review. *Qual Life Res.* 2012;21:659-70.
41. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, van der Pol JP, Wiersinga WM. Test-retest reliability of the GO-QOL: a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:875-84.
42. Terwee CB, Jansma EP, Riphagen II, de Vet HC. Development of a methodological PubMed search filter for finding studies on measurement properties of measurement instruments. *Qual Life Res.* 2009;18:1115-23.
43. Valderas JM, Ferrer M, Mendivil J, Garin O, Rajmil L, Herdman M, et al. Development of EM-PRO: A tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health.* 2008;11:700-8.
44. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res.* 2002;11:193-205.
45. Garin O, Herdman M, Vilagut G, Ferrer M, Ribera A, Rajmil L, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev.* 2014;19:359-67.
46. Alonso-Caballero J, Ferrer Fores M. Resultados reportados por los pacientes. Madrid: Ergon 2017.
47. Greenhalgh J, Long AF, Flynn R. The use of patient reported outcome measures in routine clinical practice: lack of impact or lack of theory? *Soc Sci Med.* 2005;60(4):833-43.

**[5]**

**Sesgos en las  
observaciones clínicas**

**Francisco Javier Carrera Hueso  
Piedad López Sánchez**

Uno de los mayores problemas en investigación es la ocurrencia de errores, que pueden darse de forma aleatoria o sistemática. Existe sesgo cuando se comete un error de forma sistemática, por causas relativas al propio observador, al fenómeno observado o a aquello con lo que se observa. Este capítulo trata de cómo minimizar o evitar los sesgos.



# [5]

## Introducción

Como titula el clásico libro sobre seguridad sanitaria, errar es humano, y la medición es una actividad humana sometida a error. En efecto, ya sabemos que se debe tener muy presente la precisión con una simple pesada en cualquier laboratorio, es decir, que la medida real estará dentro de un intervalo, con una confianza del 95% (normativa admitida en el ámbito sanitario), y es debido al potencial error que cometamos. Por tanto, una medida siempre contendrá dos partes, la medida real y el error que se haya cometido<sup>1</sup>. Se debe recordar que no es lo mismo utilizar un instrumento de medida u otro, como por ejemplo una balanza de precisión.

Cuando medimos sustancias fisiológicas o fármacos en una persona (orina, suero, sangre, etc.), estamos cometiendo un posible error, tanto en el procedimiento analítico utilizado como en la propia medición<sup>2</sup>. Cuestión que se complica, y mucho, al medir condiciones patológicas, síntomas o síndromes de los pacientes de manera directa, ya que esta medición se ve influida además por muchos otros factores del propio paciente y del observador que mide. Este sería el caso del registro de la presión arterial de un paciente, en el que no solo influye el instrumento utilizado (tensiómetro calibrado y su uso correcto), sino también las condiciones en las que se realiza (posición relajada del paciente al menos 5 minutos antes de medir) y del propio observador que la registra (cuán avezado sea para esta labor y cómo la lleva a cabo: sin redondear medidas, etc.). Todo ello se puede incluso complicar si se desea conocer la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, ya que se debe definir claramente cómo se realiza la medida, a quiénes, cuándo y por qué, quién lo realiza y cómo se realiza, entre otras cuestiones.

Queda claro, pues, que la medición de las observaciones clínicas está sujeta a muchos y múltiples errores, que además son de naturaleza muy dispar. En este capítulo pretendemos orientar a los farmacéuticos de hospital en formación sobre cómo realizar medidas exentas de sesgos y permitirles ser los agentes sanitarios que avalen, con su contribución profesional, las medidas que se registran tanto en investigación como en la asistencia sanitaria de los equipos

multidisciplinares que atienden a los pacientes. En definitiva, que sean garantías de la calidad del registro de los datos y su gestión posterior, para llegar a resultados fiables y válidos que nos acerquen más a la verdad.

## Fiabilidad y validez

Los errores en una medición pueden ser aleatorios o sistemáticos (llamados sesgos). Un error aleatorio es un error que no es constante en cada medición y no ocurre siempre en la misma dirección<sup>2</sup>. Sin embargo, el error sistemático siempre se produce en la misma dirección; por ejemplo, una balanza que produce un peso de +5 gramos. En la figura 1 se muestra el clásico ejemplo del tiro a una diana como similar de la precisión y exactitud de una medición. Como puede comprobarse, las dianas 1 y 2 presentan un error sistemático en la misma dirección mientras que en las dianas 3 y 4 el error es aleatorio, no podemos saber en qué dirección se produce.

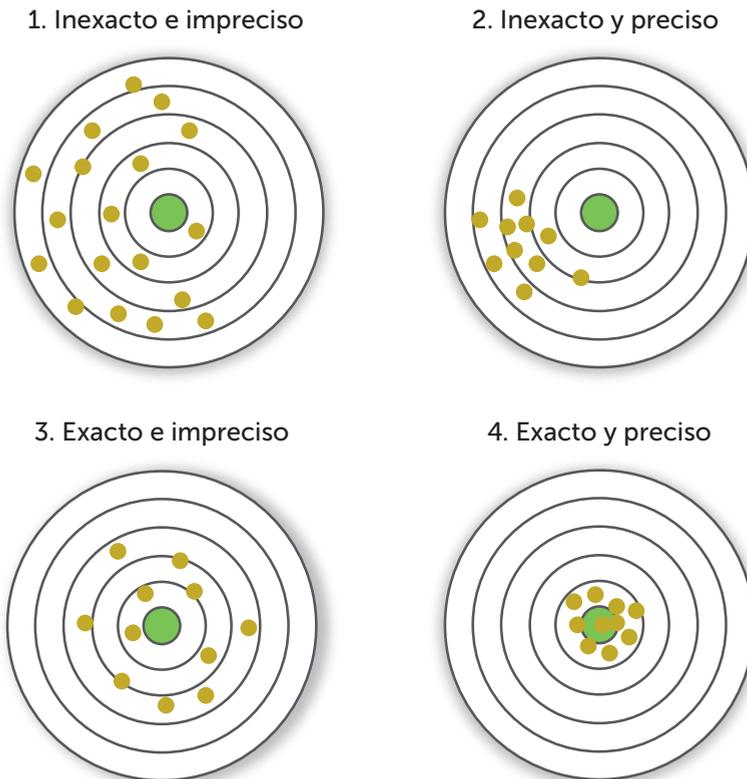


Figura 1. Precisión y exactitud.

La precisión o *fiabilidad* de una medición valora la reproducibilidad de esa medición, es decir, la capacidad de poder obtener un mismo valor cuando una medición se realiza sobre la misma persona en más de una ocasión y en condiciones similares. Se habla de *reproducibilidad* tanto si utilizamos un instrumento de medida varias veces en una misma persona como si valoramos medidas realizadas en una misma persona pero por investigadores diferentes. Se analiza esta fiabilidad con el estadístico conocido como índice kappa (recomendamos su estudio en textos especializados).

La precisión se puede valorar con los intervalos de confianza de una estimación, por lo que, a mayor precisión, menor rango entre los límites del intervalo de confianza. Habrá precisión o mayor fiabilidad de una medición cuando los errores aleatorios sean pequeños. Volviendo al ejemplo de la figura 1, comprobamos que las mediciones de las dianas 1 y 4 son precisas por su bajo grado de dispersión.

El error aleatorio no afecta en sí a la validez interna, que veremos a continuación, pero sí dificulta la posibilidad de encontrar una asociación entre dos variables por la imprecisión de las medidas.

Los *errores sistemáticos* se caracterizan por:

- Afectar más a la validez que a la precisión del estudio.
- Desviar las estimaciones de la asociación en una sola dirección, pero varios errores se pueden potenciar o contrarrestar.
- Ser generalmente predecibles, dando una subestimación o sobreestimación del efecto.
- Ser evitables mejorando el diseño y/o análisis de los datos.

La *validez* de una medición consiste en su capacidad de medir lo que realmente se quiere medir. En la figura 1 la media de las mediciones de las dianas 1 y 2 no se aleja del verdadero valor, que es el centro de la diana, y, por tanto, las mediciones no tendrán validez. Sin embargo, el valor promedio de las dianas 3 y 4 está muy próximo al verdadero valor y, por tanto, tales mediciones serán válidas. La validez puede ser interna y externa.

La *validez interna* de una investigación valora el grado en que los resultados obtenidos son correctos para las personas estudiadas. Se obtiene evitando errores o sesgos en el diseño del estudio pero también en el análisis de los datos, como puede suceder si se utiliza un método estadístico erróneo que da lugar a un sesgo de mala especificación. Los instrumentos que se usan, la ma-

nera en que se mide y el tiempo de seguimiento correcto de los participantes son claves para evaluar la validez interna de un estudio científico<sup>2</sup>.

La *validez externa* de un estudio es la capacidad de poder generalizar los resultados de nuestra muestra a la población de referencia o a aquella a la que se pretenden aplicar las conclusiones del estudio. La muestra, por tanto, debe ser representativa, y la medición del efecto ha de realizarse durante un seguimiento suficiente de los pacientes. Aquí entran en juego las pérdidas del seguimiento realizado, además de la comparación basal de nuestros pacientes, edad, sexo, gravedad, etc.<sup>2</sup>

Un estudio sin validez interna nunca puede tener validez externa. Los errores sistemáticos (dianas 1 y 2 de la figura 1) afectan a la validez interna del estudio y, por tanto, indirectamente también a su validez externa<sup>2</sup>.

## Sesgos

### Definición

Se define sesgo, o error sistemático, como cualquier error diferencial, en relación con los grupos que se comparan, en que se puede incurrir durante el diseño, conducción o análisis del estudio y que invariablemente resulta en una conclusión errónea, ya sea por una estimación más alta o más baja del valor real<sup>3</sup>.

### Clasificación

Una forma simple de comprender las distintas posibilidades de cometer un sesgo durante la investigación es pensar en los tres ejes que dominan una investigación: *lo que* se observará o medirá, es decir, la variable en estudio; *el que* observará o medirá, es decir, el observador; y *con lo que* se observará o medirá.

En la tabla 1 se recogen los tipos de sesgos más comunes en los distintos tipos de estudios observacionales<sup>4</sup>.

Los sesgos se pueden clasificar según la frecuencia en que se presentan y la etapa del estudio en que se originan, es decir, el sesgo en las observaciones clínicas, que se puede clasificar en tres categorías<sup>3</sup>: sesgo de selección, sesgo de información y sesgo de confusión.

**Tabla 1. Tipos de sesgos más comunes en estudios observacionales**

Posibilidad de	Cohortes	Casos y controles	Corte transversal	Estudios ecológicos
Sesgo de selección	Baja	Alta	Media	No aplica
Sesgo de memoria	Baja	Alta	Alta	No aplica
Sesgo de confusión	Baja	Media	Media	Alta
Pérdidas de seguimiento	Alta	Baja	No aplica	No aplica
Tiempo necesario	Elevada	Media	Media	Baja
Coste	Alta	Media	Media	Baja

Adaptada de Manterola y Otzen T, 2015<sup>4</sup>.

### **Sesgos de selección**

Este tipo de sesgo se genera durante la selección o el seguimiento de la población de estudio. Ocurre cuando hay un error sistemático en los procedimientos utilizados para seleccionar a los sujetos del estudio. Por tanto, conduce a una estimación del efecto diferente del obtenible para la población diana. Los grupos de pacientes a menudo difieren en muchos aspectos: edad, sexo, gravedad de la enfermedad, etc. Si comparamos la experiencia de los dos grupos que difieren respecto a una característica de especial interés (por ejemplo, un tratamiento o una causa posible de enfermedad), pero también son diferentes en otros aspectos y estas diferencias guardan relación con el resultado, la comparación es sesgada y apenas pueden extraerse conclusiones sobre los efectos independientes de la característica de interés. En el ejemplo utilizado, se habría producido un sesgo de selección si los pacientes que recibieron el tratamiento A gozaran de mejor salud que los pacientes que recibieron el tratamiento B.

Los sesgos de selección pueden ocurrir en cualquier tipo de diseño de estudio, sin embargo se dan con mayor frecuencia en series de casos retrospectivas, estudios de casos y controles, de corte transversal y de aplicación de encuestas. Este tipo de sesgo impide extrapolar las conclusiones en estudios realizados con voluntarios extraídos de una población sin el evento de interés.

Un ejemplo de esta situación es el denominado *sesgo de Berkson*, llamado también *falacia o paradoja de Berkson*, o *sesgo de admisión o de diagnóstico*. Se define como el conjunto de factores selectivos que conducen a diferencias sistemáticas que se pueden generar en un estudio de casos y controles con

casos hospitalarios<sup>5</sup>. Ocurre en aquellas situaciones en las que la combinación entre una exposición y el evento de interés en estudio incrementa el riesgo de ingreso a un centro hospitalario, lo que conduce a una tasa de exposición sistemáticamente más elevada entre los casos hospitalarios respecto de los controles. Un ejemplo es el caso de la asociación negativa entre cáncer y tuberculosis pulmonar, en el que la tuberculosis actuaba como factor de protección para el desarrollo de cáncer, lo que se explicó por la baja frecuencia de tuberculosis en los hospitalizados por cáncer, hecho que no significa que entre estos sujetos la frecuencia de la enfermedad sea menor.

Otro subtipo de sesgo de selección es el denominado *sesgo de Neymann (de prevalencia o de incidencia)*, que se produce cuando la condición en estudio determina la pérdida prematura por fallecimiento de los sujetos afectados por ella. Por ejemplo, si en un grupo de 1.000 sujetos con hipertensión arterial (factor de riesgo de infarto de miocardio) y 1.000 no hipertensos, seguidos durante 10 años, se observa una intensa asociación entre hipertensión arterial e infarto de miocardio, y, sin embargo, puede ocurrir que no se llegue a obtener esa asociación debido a la no incorporación en el análisis de los sujetos que fallecen por infarto de miocardio durante el seguimiento.

### **Sesgo de información o de medición**

Este tipo de sesgo ocurre cuando se produce un defecto al medir la exposición o la evolución que genera información diferente entre los grupos en estudio que se comparan (precisión). Se produce cuando los métodos de determinación son consistentemente distintos en grupos diferentes de pacientes. En la práctica puede presentarse como la clasificación incorrecta de sujetos, variables o atributos, dentro de una categoría distinta de aquella a la que deberían haberse asignado.

Las probabilidades de clasificación incorrecta pueden ser las mismas en todos los grupos en estudio, y entonces se denomina *clasificación incorrecta no diferencial* (el grado de clasificación incorrecta es similar en los grupos en estudio), o puede variar entre estos, lo que se denomina *clasificación incorrecta diferencial* (el grado de clasificación incorrecta es mayor en un grupo que en otro). Un subtipo de esta última opción es el *sesgo de recuerdo o de memoria (recall bias)*, que ocurre fundamentalmente en estudios de carácter retrospectivo en los que se estudia como posible exposición antecedentes de circunstancias acaecidas en etapas previas de la vida, en las que existe la posibilidad de olvido, en especial si las mediciones son de alta variabilidad. Un ejemplo de un potencial sesgo de medición sería el de un estudio que comparase la frecuen-

cia de la utilización de los anticonceptivos orales entre mujeres ingresadas en un hospital debido a una tromboflebitis y un grupo de mujeres ingresadas por otras razones. Es perfectamente posible que las mujeres con tromboflebitis conocieran la asociación documentada entre estrógenos y acontecimientos trombóticos, y pudieran indicar la utilización de anticonceptivos orales de forma más completa que las mujeres sin tromboflebitis porque ya habrían oído hablar de la asociación. Por las mismas razones, los clínicos podrían obtener y registrar información sobre la utilización de anticonceptivos orales de forma más completa para las mujeres con tromboflebitis que para las mujeres que no la experimentan. En este caso, podría observarse una asociación entre los anticonceptivos orales y la tromboflebitis debido a la forma en la cual se mencionó la historia de exposición y no porque exista realmente una asociación.

### **Sesgo de confusión o mezcla de efectos**

Se produce cuando dos factores están asociados entre sí o “viajan juntos” y el efecto de uno está confundido o distorsionado por el efecto del otro. Esto podría producirse debido al sesgo de selección, por azar o porque en realidad ambos se asocian por naturaleza. El sesgo de selección y el de confusión no son mutuamente excluyentes, pero se describen por separado porque presentan problemas en diferentes momentos de una observación o estudio clínico. El sesgo de selección debe considerarse principalmente cuando los pacientes son escogidos para una observación y, por lo tanto, es importante en el diseño de un estudio. El sesgo de confusión debe abordarse durante el análisis de los datos, una vez que se han hecho las observaciones. Más adelante se describe detenidamente este sesgo.

Durante el curso de una investigación los sesgos pueden clasificarse también en función de la etapa del estudio en la que ocurren: sesgos en la *etapa de planificación*, sesgos en la *etapa de muestreo y seguimiento*, o sesgos en la *etapa final del estudio*, que se encuentran relacionados con la *medición*, el *análisis*, la *interpretación* y su *comunicación*<sup>4</sup> (Tabla 2).

### **Sesgos durante la planificación del estudio**

Estos pueden relacionarse con la fuente de financiación, la información previa disponible y la planificación del estudio propiamente:

- *Sesgos presupuestarios*: debidos a la influencia de la financiación sobre el proyecto; supone que en algún caso puede concederse excesiva importancia a ciertos aspectos y obviarse otros que pueden ser relevantes.

**Tabla 2. Momentos de ocurrencia de sesgos en las distintas etapas de la investigación y estrategias para evitarlos**

Etapa del estudio	Estrategias para evitarlos
Planificación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización de protocolos rigurosos</li> <li>• Definición clara, precisa y concisa de objetivos</li> <li>• Empleo de información relacionada con la investigación obtenida a partir de clínicos, epidemiólogos, estadísticos</li> </ul>
Comienzo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar sesgos de muestreo y evitar los evitables</li> <li>• Previsión de abandonos y minimización de pérdidas de seguimiento</li> <li>• Asignación aleatoria de los grupos en estudio</li> <li>• Enmascaramiento de las mediciones</li> <li>• Utilización de instrumentos de medición válidos y confiables</li> <li>• Entrenamiento de los investigadores</li> </ul>
Desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección de incoherencias</li> </ul>
Finalización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corrección estadística de los sesgos</li> <li>• Interpretación de resultados en función de los sesgos cometidos</li> </ul>

Adaptada de Manterola y Otzen T, 2015<sup>4</sup>.

- *Sesgos de evaluación inicial del proyecto:* se deben a la existencia de prejuicios o datos erróneos que condicionan el planteamiento de la investigación.
- *Sesgos de concepto:* se cometen cuando no se tienen en consideración ciertas variables que pueden actuar como factores de confusión, o cuando la duración del estudio es inadecuada.

### **Sesgos durante el proceso de muestreo**

Se deben a la falta de representatividad de la muestra, es decir, a que la muestra no es una reproducción correcta de la población. Pueden deberse a que la población diana es distinta de la población a la que se pretenden inferir o extrapolar los resultados:

- *Sesgos debidos a falta de representatividad de la población:* a menudo existen diferencias entre la población que se quiere analizar y la población diana; por ejemplo, para estudiar la prevalencia de colestasis en la población general se ha de realizar una técnica de muestreo que permita obtener una muestra representativa de la población general y no estudiar una muestra de un hospital.
- *Sesgos debidos a falta de representatividad de la muestra:* una vez se tiene definida la población diana, se debe realizar el muestreo, para lo que existen estrategias probabilísticas y no probabilísticas, y su elección dependerá de una serie de hechos. Sin embargo, es obvio que un muestreo probabilístico

puede ayudar en la eliminación de posibles sesgos. En los muestreos no probabilísticos se debe considerar que prácticamente siempre suponen el establecimiento de sesgos, pues en la mayoría de los casos la muestra analizada se elige en función de aspectos de accesibilidad y posibilidades de colaboración, por lo que puede no ser representativa de la población.

### **Sesgos durante la recolección de datos**

Se producen durante el proceso de la recogida de la información, ya sea por la obtención de información incompleta o errónea o por la modificación de la muestra durante la ejecución de la investigación:

- *Sesgos debidos al encuestado*: la información que este proporciona puede ser incorrecta bien por olvido, subjetividad, confusión, desconfianza, ignorancia, incomprensión o bien por modificación de la respuesta por la propia encuesta o medición incorrecta de parámetros.
- *Sesgo por olvido*: el factor tiempo es un aspecto importante y que afecta de manera distinta a los distintos acontecimientos: los problemas agudos (por ejemplo, una gripe) en general se recuerdan mejor que los problemas subagudos.
- *Sesgo por subjetividad*: independiente del sesgo de olvido, podemos obtener respuestas que no se ajusten a la realidad cuando una pregunta se acota a un periodo de tiempo: “¿Cuántos resfriados ha tenido en el último año?”. En caso que no existan registros, o que estos sean de mala calidad, obtendremos una respuesta aproximada que puede reflejar “más o menos” lo acontecido en el periodo en estudio.
- *Sesgo por confusión e ignorancia*: ocurre cuando se confunde el rol de ciertas variables, exposiciones o eventos de interés. Este fenómeno puede producirse por ignorancia o por falta de previsión por parte del investigador.
- *Sesgo de medición*: se genera por la elección incorrecta del instrumento de medición o por estimaciones subjetivas de la medición.
- *Sesgo de abandono*: puede ocurrir en el curso de estudios longitudinales, ya sea por abandono del estudio o por desaparición del individuo (muerte, cambio de ciudad, etc.).

### **Sesgos durante la etapa de análisis e interpretación**

Una vez que se dispone de los datos recopilados, se procede a su análisis. En esta fase pueden ocurrir errores sistemáticos por transcripción incorrecta de la información a la base de datos. También se pueden cometer errores en los métodos estadísticos empleados, que pueden ser inadecuados para los datos

analizados. Finalmente, hay que tener en cuenta las interpretaciones erróneas de los resultados, por ejemplo, por la presencia de variables de confusión no contempladas.

### **Sesgo de publicación**

Se puede considerar un tipo de sesgo de selección que ocurre cuando el investigador piensa que los estudios publicados son todos los realmente realizados. Es sabido que muchos estudios nunca llegan a ser publicados por diversas razones (no se concluyen, el autor considera que los resultados son irrelevantes, no son aceptados para publicación, etc.).

### **Criterios de causalidad**

Todos sabemos que los niños no vienen de París ni los traen las cigüeñas, pero este dicho sobre la causalidad de los nacimientos producidos en una población viene definido por una asociación espuria de las variables que intervienen, como se muestra en la figura 2<sup>2</sup>. Se comprueba que el número de nacimientos está correlacionado tanto con el número de cigüeñas como con el número de campanarios, y este a su vez con el número de habitantes de la población que se estudia. El grafo también nos indica que el número de cigüeñas y el número de nacimientos son variables condicionalmente independientes dado el número de habitantes o el número de iglesias<sup>6</sup>.

Como hemos mostrado en este ejemplo, la causalidad implica correlación entre variables, pero la correlación no implica causalidad, conceptos muy distintos y que no debemos olvidar a la hora de analizar un estudio epidemiológico.

Los principales criterios para conocer la causalidad de un efecto fueron definidos por Hill en 1965. Con el tiempo se han ido añadiendo más, e incluso se siguen discutiendo. Se admiten en la actualidad los representados en las páginas 98 y 99.

Ninguno de los criterios relacionados, excepto el de precedencia temporal, es esencial para definir una relación causal o para definir un factor de riesgo. Tan solo dos hechos son fundamentales: la existencia de *asociación* (no debida a errores) y la *ausencia de ambigüedad temporal*.

Finalmente, conviene no confundir un factor de riesgo con un factor pronóstico. Un *factor de riesgo* de una enfermedad es toda variable que aumenta



**Figura 2. Grafo dirigido acíclico de causalidad del número de nacimientos.**

Adaptada de Díez Vegas, 2005<sup>2</sup>.

la probabilidad de que se presente la enfermedad. Sin embargo, un *factor pronóstico* de una enfermedad es un factor cuya presencia o ausencia indica peor o mejor evolución de la enfermedad. Los factores pronósticos pueden ser *explicativos*: cuando su presencia produce un cambio en el pronóstico (relación causal); y *predictivos*: cuando la presencia del factor solo indica un cambio en el pronóstico (relación no causal)<sup>6</sup>.

## Confusión

La confusión es la intromisión de una o más variables entre una exposición o causa y su desenlace o efecto (Figura 3), lo que provoca que el efecto de la causa se confunda con el agente que se quiere estudiar. Por tanto, una variable o factor de confusión se puede definir como la que distorsiona la medida de asociación entre otras dos variables. Su resultado puede ser la observación de un efecto que no existe en realidad o la exageración de una asociación que sí existe (confusión positiva), o la atenuación de la asociación real o incluso un cambio de sentido de la misma (confusión negativa)<sup>6</sup>.

## CRITERIOS DE CAUSALIDAD

1

*Fuerza de asociación medida por la magnitud del riesgo relativo (RR  $\neq$  1). Cuanto mayor es la fuerza de la asociación, más probable es que esta refleje una verdadera relación de causalidad, de modo que los posibles sesgos pueden haber influido sobre la cuantía de la asociación, pero es menos probable que hayan influido sobre su dirección.*

2

*Consistencia de la asociación en distintas personas, lugares, circunstancias, etc. Aquí desempeña un papel esencial el análisis estratificado de nuestro estudio y de otros anteriores. Cuando se desea confirmar una hipótesis, se debería dar prioridad a los resultados similares obtenidos en estudios de diseño diferente.*

3

*Especificidad entre una causa y un efecto: relación biunívoca exclusiva. Aunque no siempre es así, ya que, por ejemplo, el hábito tabáquico puede ser causante no solo del cáncer de pulmón sino de otros tumores, o de bronconeumonía obstructiva crónica y cardiopatía isquémica.*

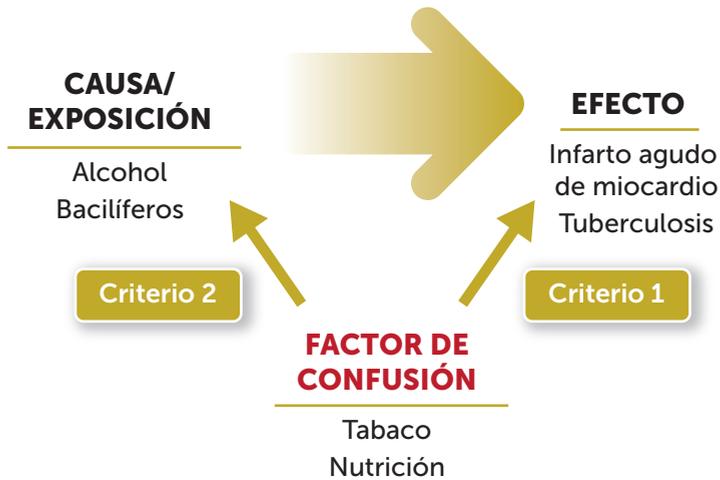
4

*Precedencia temporal de la causa, es decir, que la causa preceda al efecto. Aunque este criterio parezca obvio, no siempre lo es, sobre todo cuando se estudian enfermedades crónicas.*

5

*Gradiente biológico o gradiente dosis-respuesta. Aquí es donde intervendrían los factores de confusión que lo suelen incumplir. La frecuencia o la gravedad de la enfermedad en estudio debe guardar relación con la dosis o con la duración de la exposición al factor de riesgo considerado. Aunque para la mayoría de las relaciones de causalidad esta consideración puede ser válida, hay que recordar que la frecuencia o la intensidad de algunos efectos (por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad alérgica) no guardan relación con la dosis administrada.*





**Figura 3. Factor de confusión.**

Adaptada de De Irala, 2008<sup>6</sup> y Rothman, 2002<sup>7</sup>.

El fenómeno o sesgo de la confusión, a diferencia del resto de sesgos, es el resultado de relaciones específicas entre variables consideradas en un determinado estudio que no tiene por qué ser el resultado de errores cometidos por parte del investigador o de problemas en la valoración de los participantes o pacientes (revisense los apartados de sesgos de selección y de información).

Veámoslo mejor con el siguiente ejemplo sobre la asociación del consumo de alcohol y los infartos de miocardio, cuyos resultados se exponen en la tabla 3. La razón de tasas obtenida en toda la población es de 2,2, por lo que la probabilidad de sufrir un infarto de miocardio es más del doble si se consume alcohol moderadamente. Sin embargo, es sabido que las personas que consumen alcohol fuman más que las que no lo hacen, es decir, ambas variables están asociadas, y esta asociación podría llegar a confundir o distorsionar. Si estratificamos por la variable, en fumadores y no fumadores, comprobamos que la asociación cambia incluso de sentido, pasando a ser 0,8 en ambos estratos. Por tanto, el consumo moderado de alcohol protege de sufrir un infarto de miocardio, tanto en los fumadores como en los no fumadores de este estudio. Esto muestra que el tabaco es un factor de confusión que debemos tener en cuenta para dar una correcta conclusión en nuestro trabajo.

Podemos comprobar, en la tabla 3, que el tabaco está asociado a una mayor tasa de infarto de miocardio (criterio 1 de la figura 3). En efecto, las razones de tasas (IR) de infarto de miocardio entre fumadores y no fumadores son ma-

**Tabla 3. Infarto de miocardio asociado al consumo moderado de alcohol por grupos de tabaquismo**

Infarto agudo de miocardio			Casos	Personas año	Tasa (por 1.000)	IR
Global	Consumo moderado de alcohol	Sí	187	39.600	4,7	2,2
		No	42	20.400	2,1	
Fumadores	Consumo moderado de alcohol	Sí	173	21.600	8	0,8
		No	24	2.400	10	
No fumadores	Consumo moderado de alcohol	Sí	14	18.000	0,8	0,8
		No	18	18.000	1	
Comprobación del <b>criterio 1</b> (factor de confusión con efecto)						
Beben alcohol	Fumadores	Sí	173	21.600	8	10
		No	14	18.000	0,8	
No beben alcohol	Fumadores	Sí	24	2.400	10	10
		No	18	18.000	1	
Comprobación del <b>criterio 2</b> (factor de confusión con causa o exposición)						
			Fumadores		No fumadores	
Consumo moderado de alcohol			21.600 (90%)		18.000 (50%)	
No beben			2.400 (10%)		18.000 (50%)	
Total			24.000 (100%)		36.000 (100%)	

IR: razón de tasas.

Datos recopilados de De Irala, 2008<sup>6</sup>.

yores que el valor nulo (IR=10) tanto en consumidores moderados de alcohol como en los no bebedores. Por otra parte, el hábito tabáquico no se distribuye de manera homogénea en ambos grupos de consumo de alcohol (criterio 2 de la figura 3), ya que, como podemos comprobar en la tabla, el 90% de los bebedores son además fumadores, mientras que en el grupo de no bebedores las personas que fuman descienden al 50%<sup>6</sup>.

En conclusión, al estimar la razón de tasas global del efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre la incidencia del infarto de miocardio, este es contrarrestado por el mayor riesgo asociado al tabaco, ya que existe una mayor prevalencia del hábito tabáquico en las personas que consumen alcohol.

El resultado global mostrado en la tabla 3 (IR=2,2) hace referencia a la razón de tasas de incidencias *cruda o bruta* porque se obtiene sin tener en cuenta

la variable “fumar” de las personas estudiadas. Por el contrario, las estimaciones de las razones de tasas obtenidas en cada estrato de la tabla 3 (IR=0,8) se denominan estimaciones *ajustadas o controladas* por el hábito tabáquico. El ajuste por una variable de confusión consiste en la eliminación del efecto de distorsión que produce<sup>6</sup>.

Con este ejemplo facilitamos la comprensión de la definición de una variable de confusión, aspecto clave en epidemiología e investigación clínica. En concreto, para que una variable pueda considerarse un factor de confusión de la asociación entre una exposición o factor de riesgo y una respuesta o desenlace (Figura 3) tiene que cumplir tres condiciones o criterios<sup>7</sup>:

- **Criterio 1:** el factor de confusión (F) debe estar asociado con el desenlace o efecto (E), independientemente con la exposición de interés, es decir, con las personas no expuestas (nExp), y en los estudios de casos y controles con los controles. Además, debe producir efecto aunque la exposición no esté presente. Por tanto, con variables binarias, la medida que valora la asociación (razón de *odds*: OR, riesgo relativo: RR, o razón de tasas: IR) deberá ser distinta a 1:

$$OR_{F-E/nExp} \neq 1$$

La experiencia indica que los factores con OR (o IR) entre 0,67 y 1,5 se pueden descartar porque la asociación es muy débil. El criterio de  $p < 0,20$  tiene el inconveniente de estar afectado por el tamaño muestral, ya que si la muestra es muy grande, valores de  $p < 0,20$  pueden reflejar asociaciones muy débiles.

- **Criterio 2:** un factor de confusión (F) debe asociarse con la causa o exposición (C) pero no ser un resultado, un efecto de la misma.
  - En los estudios de cohortes, el criterio 2 con variables binarias es que la medida de asociación (OR) entre el factor de confusión (F) y la exposición sea distinta a 1:

$$OR_{F-Exp} \neq 1$$

- En los estudios de casos y controles, el criterio 2 con variables binarias es que la medida de asociación (OR) entre el factor de confusión (F) y la exposición en los controles (Co), ya que representan a la población, sea distinta a 1:

$$OR_{F-Ex/Co} \neq 1$$

- **Criterio 3:** el factor de confusión no debe ser un eslabón causal intermedio entre la exposición y el desenlace, es decir, no debe ser una variable intermedia. Este último criterio no suele depender de los datos sino del conocimiento *a priori* existente sobre el efecto en estudio.

En nuestro ejemplo de la tabla 3 se cumple este tercer criterio. Ciertamente no es plausible que el consumo moderado de alcohol ejerza su papel protector del infarto de miocardio a través de la modificación del hábito tabáquico de los participantes del estudio.

Ahondando en este concepto debido a su importancia, veremos otro ejemplo, mostrado en la tabla 4, sobre la asociación entre la adquisición de tuberculosis y el convivir con personas bacilíferas<sup>1</sup>. Este ejemplo viene representado en la figura 3. El resultado muestra un riesgo cuatro veces superior si se convive con bacilíferos positivos. Se sospechó que estos resultados podrían estar influidos por el nivel de nutrición de los participantes en el estudio. Al estratificar por esta posible variable confundidora comprobamos que cambia el RR en ambos estratos respecto al análisis global o crudo: 8,4 en los malnutridos y 3,16 en los bien nutridos. Nótese que los riesgos son diferentes en ambos estratos, cuestión que no sucedía en el anterior ejemplo. Pero veámoslo paso a paso<sup>6</sup>.

*Comprobación del criterio 1.* La malnutrición debe ser un factor de riesgo de tuberculosis en ausencia de convivientes bacilíferos. Para ello vemos en la tabla 4 que el riesgo de tener tuberculosis en los que representan a la población de bacilíferos negativos, de estar malnutridos o no, es RR=1; por tanto,

**Tabla 4. Tuberculosis y antecedentes de convivientes bacilíferos según el estadio de nutrición**

Tuberculosis			Casos	Personas-año	Tasa (por 100)	RR
Global	Bacilíferos	+	500	10.000	5,0	4,0
		-	125	10.000	1,25	
Con malnutrición	Bacilíferos	+	168	1.600	10,5	8,40
		-	5	400	1,25	
Sin malnutrición	Bacilíferos	+	332	8.400	3,95	3,16
		-	120	9.600	1,25	
Comprobación de <b>criterio 1</b> (factor de confusión con efecto)						
Bacilíferos -	Malnutrición	Sí	5	400	1,25	1
		No	120	9.600	1,25	

RR: riesgo relativo.

Datos recopilados de Delgado *et al.*, 2012<sup>1</sup>.

no cumple este criterio, y ya podemos asegurar que la malnutrición no es un factor de confusión.

Si la malnutrición no es un factor de confusión, y sabemos que puede variar y ser igual entre estratos o no variar respecto a la medida de asociación estudiada, ¿por qué entonces varía el riesgo entre los distintos estratos estudiados? Es debido a que la malnutrición es un modificador del efecto, que en el siguiente apartado estudiaremos.

El lector avezado habrá notado que no hemos utilizado pruebas de significación estadística para comprobar los criterios que debe cumplir un factor de confusión; es decir, para valorar la confusión hemos dado más importancia al efecto que tiene el ajuste sobre la magnitud de los cambios de las medidas de asociación. Por tanto, queda un elemento de subjetividad en el investigador sobre si debe o no ajustar por una variable de confusión porque esa relación sea lo suficientemente importante. Para despejar estas dudas Maldonado y Greeland<sup>8</sup> proponen ajustar la variable confundidora si produce un cambio en la magnitud del efecto superior al 10% independientemente de su dirección; de tal manera que:

$$| OR_{Cruda} - OR_{Ajustada} | / OR_{Ajustada} > 0,10 \text{ (10\%)}$$

Aplicando este criterio al ejemplo de la tabla 3, vemos que la diferencia es  $2,2 - 0,8 = 1,4$ ; que, dividido por la  $OR_{Ajustada}$   $1,4 / 0,8 = 1,75$ , es decir, que varía la magnitud un 175%; por tanto, efectivamente el tabaquismo confunde la medida de asociación inicial y deberá ajustarse por el mismo para dar una medida de asociación correcta.

A continuación veremos cómo debemos proceder si el factor de confusión es variable continua. Una posible solución sería categorizar las variables cuantitativas y utilizar el OR o RR, pero solo deben categorizarse cuando la relación exposición-respuesta no es lineal. Lo que se suele hacer es utilizar el *coeficiente rho* de Spearman como medida de asociación y considerar valores de  $r \leq 0,10$  indicadores de asociaciones débiles. Asimismo, también podemos utilizar el criterio de la  $p$  hasta  $0,20$  ( $p \leq 0,20$ ) cuando usemos el *estadístico r* de correlación entre las variables (*correlations* con Stata y *correlaciones bivariadas* con SPSS) para muestras no muy grandes, que suele ser en la mayoría de las investigaciones. Para estudiar la correlación si el efecto o la causa son variables nominales y el factor de confusión, podríamos utilizar el *estadístico eta*<sup>1</sup>.

Cuando queremos valorar varios factores de confusión a la vez, llegamos fácilmente a la situación de que nos faltan participantes en los estratos para

poder llegar a una estimación válida en cada uno de ellos. Recuérdese, además, el factor de la pérdida de muestra cuando realizamos estudios de seguimientos, normalmente los de cohortes, por lo que incluso partiremos con menos personas a estudiar. Una alternativa más eficiente para poder considerar el valor de la confusión de diversas variables simultáneamente es el *análisis multivariante*, con el que obtendremos, con la regresión logística, las OR ajustadas de todas las variables y también del efecto que deseamos estudiar. Las variables que se incluyen en el modelo normalmente son aquellas que tienen una  $p < 0,20$ . En los paquetes estadísticos es posible hacerlo directamente indicándoles que extraigan las variables que no lo cumplan con un  $Pout = 0,20$ .

Recomendamos estudiar cada variable de confusión de manera individualizada antes de iniciar el análisis multivariante de las mismas. Deben tenerse en cuenta varios aspectos, ya que no podemos comprobar a la vez todas las variables recogidas o que se nos ocurran porque las variables sexo y edad siempre se contemplan en el modelo (se fuerza su inclusión), y por cada variable incluida deben existir al menos 10 sucesos o eventos. En el ejemplo de la tabla 3 se produjeron  $187 + 42 = 229$  infartos de miocardio en una población total de 60.000 personas-año, por tanto, podremos comprobar como máximo 22 variables en este estudio. Normalmente los estudios clínicos de investigación son más pequeños que el epidemiológico descrito<sup>6</sup>.

## Modificación del efecto (interacción)

Existe interacción biológica entre dos o más factores causales cuando existe una interdependencia entre sus mecanismos de acción para causar, prevenir o controlar una enfermedad, de manera que la incidencia de enfermedad atribuible a este conjunto de factores causales es diferente a la incidencia esperable de sus efectos individuales. Como puede comprobarse en el ejemplo de la tabla 4, es diferente la razón de tasas de incidencia si se tiene en cuenta o no la variable que modifica el efecto.

Por tanto, una variable es modificadora del efecto de una exposición sobre una respuesta cuando, tras estratificar por la variable modificadora, se observa que la magnitud de la asociación (OR, RR o IR) cambia en cada estrato. Ya comprobamos que la malnutrición no era una variable confundidora de la relación entre convivientes bacilíferos y casos de tuberculosis, pero sí es una variable que modifica este riesgo ya que al estratificar pasamos de un  $RR = 4,0$  a un  $RR = 8,4$  con malnutrición y a un  $RR = 3,16$  sin malnutrición.

El concepto de modificación del efecto hace referencia, dentro de un modelo basado en probabilidades, al criterio de interacción causal, y puede ser de sinergismo o antagonismo. El *sinergismo* se refiere a la necesidad de que concurren más de dos variables para que se produzca el efecto (por ejemplo, tabaco y alcohol en el cáncer); y el *antagonismo* hace referencia a la neutralización o cancelación del efecto entre variables (por ejemplo, vitamina A y fumar en el cáncer de pulmón)<sup>1</sup>.

La respuesta depende del modelo biológico que consideremos para entender y explicar el efecto de la exposición a varios factores. Si asumimos que, en presencia de las dos exposiciones, los efectos de cada factor se suman, hablaríamos de un modelo *aditivo*, pero si consideramos que se multiplican, entonces sería un modelo *multiplicativo*<sup>9</sup>.

Existen dos características importantes del concepto de modificación del efecto y son:

- A partir de una misma base de datos se puede llegar a concluir que hay modificación del efecto o que no la hay según la escala escogida, aditiva o multiplicativa, para valorar el fenómeno.
- Cuando se describe una modificación del efecto es preciso especificar la escala en la cual se mide: se hablaría de una desviación de la aditividad cuando se valoran efectos absolutos como diferencias de riesgos, o de multiplicidad cuando se valoran efectos relativos como razones de tasas o riesgos relativos.

Desde el punto de vista del análisis estadístico, las desviaciones del efecto aditivo o multiplicativo se pueden valorar utilizando modelos que se basan en escalas multiplicativas como la regresión logística, que estima OR, o la regresión de Cox, que estima razones de tasas (HR: *hazard ratios*). La interacción se evalúa incorporando al modelo una variable que representa el producto entre los factores, por ejemplo: *Tabaco* × *Alcohol* (siendo de primer orden), y su significación estadística nos indica la existencia de interacción.

A diferencia de la confusión, que es un error o sesgo que hay que corregir, el fenómeno de interacción no debe controlarse sino que ha de ser descrito del modo más exhaustivo y comprensible que sea posible, porque constituye una riqueza de los datos<sup>8</sup>. Por tanto, deben presentarse los resultados desagregados por estratos, como hemos visto en el ejemplo de la tuberculosis (un resultado para malnutridos y otros para normonutridos), no siendo correcto presentar el resultado global. Así es como las guías de práctica clínica recomiendan actualmente que se haga para evitar mal interpretaciones o que se limiten los sesgos por género<sup>10</sup>.

## Aplicaciones prácticas

Sin pretender ser exhaustivos ni crear dogma, a continuación proponemos unos consejos prácticos a la hora de estudiar o analizar los datos de una investigación clínica de cara a minimizar el impacto de los sesgos:

- Establecer una hipótesis del estudio y la relación entre variables y definir claramente el objetivo del estudio, utilizando una pregunta que dé respuesta al formato PICO (*patients, intervention, comparator y outcomes*). Para ello es obligada una buena revisión y estudio de la bibliografía científica. Estableceremos un objetivo principal, el más importante, y unos secundarios que nos ayudarán a entender mejor nuestros resultados, como el análisis estratificado, etc.
- Establecer el tipo de diseño que utilizaremos para contestar el objetivo de nuestro estudio (estudios de casos y controles, de cohortes, transversales, etc.). Debe quedar clara su ubicación tanto temporal como espacial así como las características de los pacientes incluidos y los excluidos.
- Realizar un protocolo para la correcta recogida de datos, definiendo cada una de las variables. Para facilitar el conocimiento de todos los que intervienen en la investigación, desde el investigador principal al analista o personas que recogen los datos, recomendamos siempre realizar previamente a la recogida de datos un diccionario de variables. Este diccionario contiene la información mínima de cada variable: cómo se llama en la base de datos (por ejemplo, *sex*), tipo de variable (*nominal*); su descripción (*sexo*); valores (*0=masculino; 1=femenino*).
- Siempre es importante definir de manera operativa la recogida de datos, es decir, quién la realiza, en qué momento, por qué, etc. Para ello construiremos nuestro formulario o cuestionario de recogida de datos. Y no menos importante es definir correctamente cómo se registrarán los datos digitalmente y su custodia para su posterior análisis. Es muy recomendable consultar al comité ético de investigación clínica (CEIC) de referencia para conocer en profundidad estos términos y realizar una correcta investigación bioética. La aprobación por el CEIC es indispensable para iniciar nuestra investigación.
- La base de datos utilizada para almacenar los datos recogidos puede ser de diferentes características pero siempre debemos realizarla de la manera más segura posible, exenta de errores. Normalmente se utilizan bases de datos como MS Access o SQL, que minimizan los errores de introducción de datos; incluso, actualmente, se escanean directamente los formularios o cuestionarios de recogida de datos para eliminar este paso. Aun cuando realicemos estudios locales y/o pequeños en los que utilicemos MS Excel, debemos recoger los datos de manera segura. Se puede consul-

tar en Youtube la manera de hacerlo (<https://www.youtube.com/channel/UCXAaPw-1M4sUnlrTN8uSyxQ/videos>).

- Por último, se deben describir con antelación los estadísticos que se utilizarán para cada uno de los objetivos propuestos inicialmente. También es bueno conocer si se realizará el análisis de manera ciega o no.
- Antes de proceder al análisis de datos, una vez disponemos de toda la información en nuestra base de datos, es obligado realizar una depuración de los mismos que nos ayude a cumplimentar los faltantes y los que se introdujeron de manera errónea. Hay que utilizar pruebas lógicas y de rango para comprobar cada variable. Este proceso es reiterativo, y para ello nos ayudamos de paquetes estadísticos. En los vídeos de Youtube mencionados anteriormente se explica cómo realizar esto de manera directa para estudios pequeños.

## Bibliografía

1. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. Investigación científica: Fundamentos metodológicos y estadísticos. 5ª ed. Barcelona: Signo; 2012.
2. Díez Vegas FJ. Probabilidad y teoría de la decisión en medicina. Programa modular Herramientas de gestión e investigación sanitaria. Madrid: UNED; 2005.
3. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Pública de México. 2000;42(5).
4. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. Int J Morphol. 2015;33(3):1156-64.
5. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiología clínica. Aspectos fundamentales. 2ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 1998.
6. De Irala J. Unidad 12: Validez y fiabilidad de las mediciones: sesgos, confusión, interacción. Diploma Superior en Metodología de la Investigación 2ª edición. Madrid: OMC-ISCIII; 2008.
7. Rothman KJ. Epidemiology: An introduction. London: Oxford University Press; 2002.
8. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. Am J Epidemiology. 1993;138(11):923-36.
9. De Irala J, Martínez-González MA, Guillén Grima F. ¿Qué es una variable modificadora del efecto? Med Clin (Barc). 2001;117:297-302.
10. Rico R, Aldasoro E, Salcedo F, Calvo M, Barandiaran M, López de Argumedo, et al. Guías de Práctica Clínica libres de sesgos de género. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Salud, Gobierno Vasco; 2013.

# [6]

## **Legislación y bioética aplicadas al campo de la investigación e innovación clínica**

**Ángela Gil Martín  
Eva Negro Vega**

La investigación en sanidad, innovadora por definición y motivada por la permanente búsqueda de diagnósticos y terapias cada vez más seguros y eficaces, menos invasivos y menos dolorosos, en ocasiones puede plantear conflictos morales. Este capítulo trata sobre ética biomédica, y desde esta perspectiva reflexiona sobre aspectos del método científico y del desarrollo de los estudios de investigación.



# [6]

## Introducción

La Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación establece el marco para el fomento de la investigación científica y técnica y sus instrumentos de coordinación general, con el fin de contribuir a la generación, difusión y transferencia del conocimiento para resolver los problemas esenciales de la sociedad. El objeto fundamental es la promoción de la investigación, el desarrollo experimental y la innovación como elementos sobre los que ha de asentarse el desarrollo económico sostenible y el bienestar social<sup>1</sup>.

La innovación se contempla no solo como una simple creación de productos o servicios por las empresas, sino como un amplio conjunto de acciones orientadas a que el conocimiento, de toda clase, se convierta en la base fundamental del crecimiento económico y social.

Tal como se define en la Ley 14/2011, el Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación está integrado por el conjunto de agentes públicos y privados de coordinación, de financiación y de ejecución y sus relaciones, estructuras, medidas y acciones para la promoción, desarrollo y apoyo a la política de investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) en España<sup>1</sup>.

Este sistema se rige por los principios de calidad, coordinación, cooperación, eficacia, eficiencia, competencia, transparencia, internacionalización, evaluación de resultados, igualdad de oportunidades y rendición de cuentas.

La Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación<sup>2</sup> es el instrumento marco en el que quedan establecidos los objetivos generales a alcanzar durante el periodo 2013-2020 ligados al fomento y desarrollo de las actividades de I+D+i en España. Estos objetivos se alinean con los que marca la Unión Europea dentro del nuevo programa marco para la financiación de las actividades de I+D+i, "Horizonte 2020"<sup>3</sup> para el periodo 2014-2020, contribuyendo a incentivar la participación activa de los agentes del Sistema Español de Ciencia, Tecnología e Innovación en el espacio europeo.

El propósito general de la estrategia es promover el liderazgo científico, tecnológico y empresarial del conjunto del país. Para ello se establecen objetivos que podríamos extrapolar al contexto de la farmacia hospitalaria:

- El reconocimiento y la promoción del talento. Está dirigido a mejorar las capacidades formativas en I+D+i de la especialidad.
- El fomento de la investigación científica y técnica de excelencia, para promover la generación de conocimiento e incrementar el liderazgo científico de la especialidad y sus instituciones.
- El fomento de actividades de I+D+i orientadas a los retos globales de la sociedad. Este objetivo responde a la necesidad de estimular el potencial científico e innovador de la farmacia hospitalaria hacia ámbitos que den respuesta a la necesidad de evaluar los resultados en la vida real de los medicamentos una vez autorizados.

## Legislación en investigación clínica

La investigación clínica comprende cualquier investigación de la biología, salud o enfermedad humanas que se realiza con seres humanos, y permite generar conocimiento de calidad para desarrollar herramientas terapéuticas que mejoren las ya disponibles, llevándolo a cabo siempre en un entorno que garantice la protección de las personas que participan en ella.

### Recopilación normativa

A modo de guía rápida de consulta, en la tabla 1 se recoge la legislación de aplicación en la investigación con medicamentos. En este capítulo, ligado al objetivo de conocer los resultados de la utilización de medicamentos una vez comercializados, se aborda el marco legislativo de la investigación clínica con medicamentos fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Los especialistas en farmacia hospitalaria deben conocer la normativa aplicable a los estudios postautorización (EPA) ya que pueden participar como promotores o investigadores de los mismos.

### Estudios postautorización

Los EPA se consideran necesarios para la obtención de un conocimiento que los ensayos clínicos controlados, realizados durante el desarrollo clínico de los fármacos, no aportan y que es esencial para orientar la práctica clínica y favorecer el uso racional de los medicamentos<sup>4</sup>.

**Tabla 1. Recopilación normativa**

### Investigación clínica

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos.

### Protección de datos y autonomía del paciente

- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

### Ensayos clínicos

#### Normativa europea

- Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.
- Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

#### Normativa estatal

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.
- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España (<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>).

### Estudios postautorización (EPA)

#### Normativa europea

- Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.
- Reglamento (UE) nº 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.
- *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation safety studies* ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf)).

(Continúa)

**Tabla 1. Recopilación normativa (continuación)****Estudios postautorización (EPA)****Normativa estatal**

- Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Instrucciones para la solicitud de clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano ([https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion\\_estudios-PA.pdf](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion_estudios-PA.pdf)).
- Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la Orden SAS/3470/2009 ([https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA\\_orden-SAS-3470-2009.pdf](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf)).
- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

**Normativa autonómica**

Cada comunidad autónoma puede haber desarrollado en su ámbito una normativa específica sobre EPA que se habrá de tener en cuenta para poner en marcha el EPA en cada comunidad. La información al respecto está disponible en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>.

**Guías para el desarrollo de los EPA**

Aunque no son de obligado cumplimiento, la aplicación de estas guías aporta calidad al desarrollo del EPA y, por tanto, a los resultados obtenidos.

- International Society for Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). El documento está disponible en: <https://www.pharmacoepi.org/pub/1c2a23af-2354-d714-516a-7175549e3a88>.

La Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre, establece en la actualidad las condiciones legales necesarias para el desarrollo de estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano<sup>4</sup>.

El EPA se define como cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o de un estudio observacional<sup>5</sup>. Para ser considerado un estudio observacional, los medicamentos utilizados deben prescribirse de la manera habitual y de acuerdo a las condiciones establecidas en la autorización. Además, la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un

medicamento concreto estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos<sup>6</sup>.

### **Objetivo de los estudios postautorización**

El objetivo de estos estudios es generar información adicional sobre los efectos de los medicamentos con el fin de completar la información obtenida en los ensayos clínicos y contribuir a mejorar su utilización. Por tanto, pueden realizarse con alguno de los siguientes fines<sup>4</sup>:

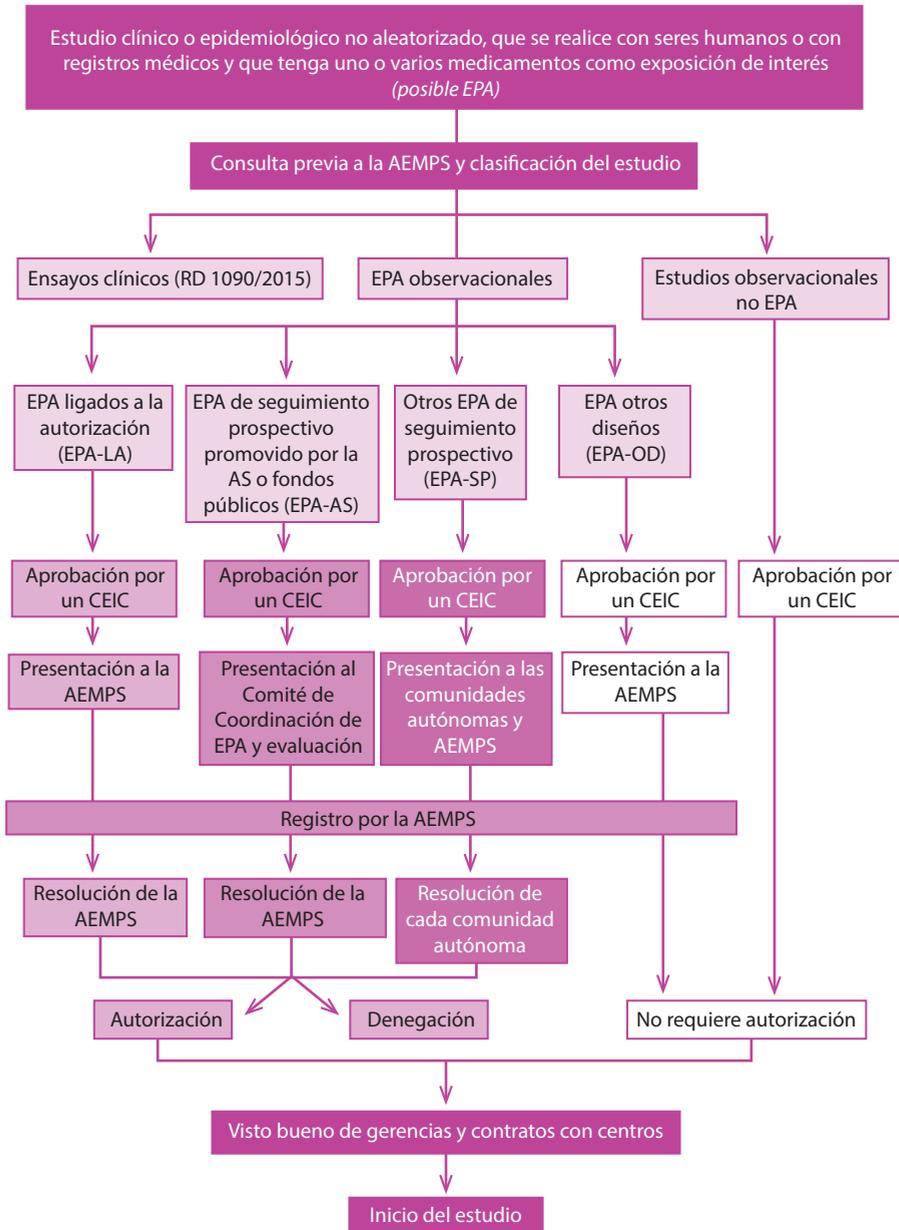
- Determinar la efectividad de los fármacos y los factores modificadores de la misma.
- Identificar y cuantificar los efectos adversos del medicamento y los posibles factores de riesgo o modificadores del efecto.
- Analizar los patrones de utilización de medicamentos.
- Evaluar la eficiencia de los medicamentos, utilizando los análisis farmacoeconómicos.
- Conocer los efectos de los medicamentos desde la perspectiva del paciente.

### **Procedimiento administrativo para los estudios postautorización de tipo observacional**

De manera resumida, el procedimiento normativo que es aplicable a estos estudios comprende tres fases: clasificación, autorización y seguimiento<sup>4,7-9</sup>:

1. *Clasificación*: todos los estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados que se realicen en seres humanos o con sus registros médicos y que recojan información sobre medicamentos deben solicitar la clasificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
2. *Autorización*: todos los estudios, con independencia de su clasificación, deben presentarse a un comité de ética de la investigación (CEI) acreditado en España y obtener su dictamen favorable antes del mismo.
3. *Seguimiento*: el promotor de los EPA de seguimiento prospectivo debe enviar informes de seguimiento anuales a la AEMPS y a las comunidades autónomas o CEI implicados, así como notificar las sospechas de reacciones adversas graves de los medicamentos que sean objeto de estudio.

En la figura 1 se resumen de forma esquemática los procedimientos administrativos que se deben seguir para cada tipo de estudio.



**Figura 1. Rutas administrativas de los estudios postautorización.**

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AS: Administración Sanitaria; CEIC: comité ético de investigación científica; EPA: estudios postautorización.

Adaptado de la Orden SAS/3470/2009<sup>4</sup>.

## Bioética de la investigación e innovación

La existencia de la ciencia y la tecnología se justifican moralmente en dos grandes ámbitos:

- En la contribución que hacen al conocimiento del hombre y de su entorno.
- En la contribución que hacen al bienestar de este, sin dañar la sociedad ni el entorno ambiental.

El ser humano se ha caracterizado por la búsqueda del bienestar a través de modificar su entorno y circunstancias. En medicina, la permanente búsqueda de diagnósticos y terapias cada vez más seguros y eficaces, menos invasivos y menos dolorosos, ha motivado y estimulado a los profesionales para ser por esencia innovadores. La *innovación* está presente en el día a día de la sanidad.

Hasta comienzos del siglo xx se aceptaban los avances médicos si servían para mejorar, la experimentación podía ser tolerable siempre que estuviera al servicio de lo clínico y solo se aceptaba la investigación como un hallazgo accidental del acto médico. En esta época las disciplinas sanitarias comenzaron a mirar al método científico como una herramienta beneficiosa por sí misma y, por lo tanto, se empezó a conceder a la innovación un carácter necesario e imprescindible y no puramente accidental. "Lo científico" se había rodeado de un aura de altruismo y pureza que se suponía se sustentaba en una autorregulación moral de los hombres de ciencia, considerados individuos virtuosos en busca de bienes superiores en favor de la humanidad. Sin embargo, en la práctica, estas mismas iniciativas para la innovación no siempre han sido armónicas con los principios éticos o valores que componen el marco moral, ni han estado exentas de errores, omisiones, riesgos y daños.

El Código de Nüremberg en 1947<sup>10</sup>, a raíz de los horrores de la II Guerra Mundial, fue el primer consenso internacional para regular la investigación en seres humanos despojando para siempre a la comunidad científica del aura de pureza y autorregulación que la sociedad le había brindado hasta entonces. Actualmente existe consenso en que la investigación en seres humanos necesita regirse por un estricto marco de respeto a los valores que más cuidamos como sociedad, ya que supone interrogantes no respondidos, incertidumbre respecto al resultado, posible falta de beneficio y, en el peor escenario, daño para los sujetos objeto de la investigación.

Diversas organizaciones internacionales han contribuido a generar pautas, normas o reglamentos más o menos universales que orientan desde un pun-

to de vista ético la investigación en seres humanos, con documentos y recomendaciones de amplia aceptación como son:

- Informe Belmont<sup>11</sup>.
- Declaración de Helsinki y sus sucesivas revisiones<sup>12</sup>.
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud<sup>13</sup>.
- Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas<sup>14</sup>.
- Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos<sup>15</sup>.

La bioética surge así como respuesta a los escenarios del avance científico-técnico y como espacio de reflexión para orientar las decisiones de los profesionales en conflictos morales que surgen de la aplicación de tales avances.

## Ética principialista aplicada a la investigación e innovación

En 1979 se publica la primera versión del libro de Beauchamp y Childress *Principles of Biomedical Ethics*<sup>16</sup>, considerado el texto de referencia en el estudio de la bioética. Estos dos autores han conseguido construir un sistema teórico-práctico (un paradigma) que permite dar respuestas fundamentadas a los múltiples y difíciles problemas concretos que plantea el desarrollo y la aplicación de las ciencias de la vida y de la salud. El texto es una guía contrastada para ayudar a los profesionales sanitarios a establecer con sus pacientes una relación ética correcta. Definen cuatro principios que a continuación se aplican al ámbito de la investigación: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

### **Beneficencia**

Intrínsecamente ligado al fin de la medicina, supone buscar siempre el beneficio del paciente. Toda investigación biomédica se basa en una pregunta con relevancia clínica cuya respuesta se espera que mejore el diagnóstico, tratamiento o calidad de vida de los pacientes con una determinada enfermedad. Esta pregunta debe ser viable, novedosa, relevante y pertinente, para evitar someter a intervenciones innecesarias a la población mediante estudios espurios, irrelevantes o repetitivos<sup>17</sup>.

La beneficencia se asimila en términos científicos a la *eficacia*. Para valorarla será necesario utilizar los indicadores más relevantes, el *gold standard*, que

cuantifiquen los resultados evitando la subjetividad propia de la naturaleza humana. Por lo tanto, este principio incide directamente sobre el diseño del estudio ya que implica decidir qué sujetos se incluyen o excluyen, qué variables se van a utilizar y cómo se van a medir, la viabilidad y las limitaciones del estudio.

### **No maleficencia**

Unido al principio de beneficencia, se enuncia como no hacer aquello que pueda causar más daño que beneficio, "*Primum non nocere*". Ya en 1865, Claude Bernard<sup>18</sup> planteaba la experimentación como un derecho y un deber, añadiendo que la moralidad médica supone no realizar nunca un experimento que pueda causar daño al hombre aunque el resultado sea de alto valor científico o útil para la salud de otros.

Todo nuevo producto, instrumento, dispositivo, procedimiento, material o prótesis que se pretenda introducir como herramienta para el diagnóstico o la terapia debe someterse a comprobaciones exhaustivamente evaluadas respecto a su eficacia y seguridad. Estos son los dos pilares que deben sustentar toda investigación. Un modelo que refleja estos principios de forma ejemplar es la investigación de nuevos fármacos, que protege a los individuos a través de estudios diseñados en fases mediante un sistema progresivo en el que los riesgos de daño y efectos secundarios se buscan e identifican de forma exhaustiva.

### **Autonomía**

Este principio supone el respeto a las personas para decidir voluntariamente participar en la investigación. La información es la base de la autonomía y se considera un derecho del paciente/sujeto de la investigación.

El fundamento del *consentimiento informado* es el respeto a la autonomía del paciente y su dignidad. El artículo 2.2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica<sup>19</sup>, lo establece con claridad: "Toda actuación en el ámbito de la sanidad requiere, con carácter general, el previo consentimiento de los pacientes o usuarios. El consentimiento, que debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, se hará por escrito en los supuestos previstos por la ley.

"La ley exige que el paciente sea informado de "forma comprensible y adecuada a sus necesidades". Además, "la información debe facilitarse de manera suficientemente clara y en términos comprensibles para la persona que va a

someterse a la intervención (en el sentido amplio del término). El empleo de términos que el paciente pueda entender debe permitirle sopesar la necesidad o utilidad del fin y los métodos de la intervención frente a los riesgos y las molestias o el sufrimiento que acarreará." En consecuencia, aunque los formularios escritos contengan la misma información para todos los pacientes, la explicación verbal debe someterse a las condiciones de cada enfermo o, en el caso de los menores, de sus padres. No es igual informar a una persona con estudios universitarios que a otra con escasos estudios: los términos, y el esfuerzo del médico por adaptarse, serán distintos en cada caso.

### **Justicia**

El principio de justicia implica tratar a cada uno como corresponda con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad, ya sea ideológica, social, cultural, económica, etc. En el ámbito sanitario la igualdad es solo una aspiración, ya que la salud está condicionada por múltiples determinantes, y se impone por tanto la obligación de tratar de manera igual a los iguales y desigualmente a los desiguales para disminuir situaciones injustas. Podríamos interpretar este principio basándonos en la búsqueda de resultados, de forma que no son los tratamientos los que deben ser iguales sino el resultado que se pretende alcanzar con ellos.

Aplicar el principio de justicia en la investigación e innovación no es fácil. En general los proyectos internacionales están regidos por las necesidades de los mercados y se descuidan enfermedades y problemas sociales prevalentes en países pobres. Solo el 10% de los recursos gastados anualmente en investigación biomédica se emplean en afecciones que causan el 90% de la carga de enfermedades a nivel mundial.

El promotor de la investigación, si nos referimos al caso de medicamentos, suele ser la industria farmacéutica, que, además de contribuir al avance científico, busca sin duda la rentabilidad, por lo que los objetivos de la investigación suelen ir dirigidos a la puesta en el mercado de nuevos fármacos. Las posibilidades de financiación de investigación independiente que tenga por objetivo la búsqueda de resultados en salud o comparaciones entre alternativas terapéuticas son escasas y en general ligadas a las convocatorias públicas de investigación.

El objetivo de la investigación traslacional<sup>17</sup> –pasar del estudio clínico a la población– es crear la evidencia necesaria sobre efectividad y efectividad comparativa para identificar el tratamiento adecuado para cada paciente, o dicho en términos bioéticos, el más justo.

Dando un paso más, la investigación llamada por algunos autores *translacional*, que busca mejorar la calidad de la prestación sanitaria y la salud de la población general, incluye medir la calidad del sistema sanitario, evaluar su coste y rediseñar las intervenciones sanitarias de forma comparativa, en busca de la coste-efectividad y la coste-oportunidad.

Si los tres principios enunciados anteriormente se refieren al bien individual, el principio de justicia hace referencia al bien común, al de la sociedad en su conjunto. Viene al caso una cita del profesor Gracia<sup>20</sup>: “Por más solos que estén médico y paciente en la consulta, el acto que realizan nunca es del todo solitario, hay siempre con ellos un tercer sujeto, la sociedad”, perfectamente aplicable al ámbito de la investigación.

## **Desafíos éticos en la innovación**

***¿Todo lo técnicamente posible es éticamente aceptable? Si es posible, y hay medios para realizarlo, ¿cómo y quién pondrá límites para asegurar que se ayuda al progreso humano?***

Es imposible evaluar moralmente la ciencia en general. La tecnología funciona con hechos que persiguen fines logrados con medios, por lo tanto, sí se puede evaluar éticamente, pero para la ciencia básica no está tan claro. Un dilema actual en la sociedad del conocimiento, donde la constante es el cambio, es poner límites a la investigación científico-técnica.

La *evaluación ética* de una innovación supone:

- Elegir los medios adecuados.
- Valorar si los fines son aceptables para los involucrados.
- Valorar los resultados y el impacto en la sociedad y la cultura.

La ley<sup>9</sup> establece la creación de órganos independientes y de composición multidisciplinar, como el mencionado CEI, cuya finalidad principal es la de velar por la protección de los derechos y por la seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica, así como ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre la documentación correspondiente del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de las personas legas, en particular los pacientes o las organizaciones de pacientes. El comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm) es el CEI que además está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica

con productos sanitarios. Los CEI y CEIm deben distinguirse de los comités de ética asistencial, que también existen en muchos hospitales españoles y que se ocupan de resolver problemas éticos asistenciales que surgen en la práctica médica diaria<sup>17</sup>.

La composición de los CEIm debe ser multidisciplinar, incluyendo un farmacéutico de hospital y/o de atención primaria, y asegurar la independencia de sus decisiones, así como su competencia y experiencia en relación con los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extrahospitalaria<sup>17</sup>.

En definitiva, el CEIm es el encargado de velar por la seguridad y el bienestar de los sujetos que participan en un ensayo clínico, para lo que debe emitir un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores, la adecuación de las instalaciones y los métodos que se utilicen para obtener el consentimiento informado<sup>17</sup>. Las responsabilidades de dichos comités están establecidas en las normas de buena práctica clínica<sup>15</sup>.

### ***¿Qué ocurre cuando no existe consenso entre los que quieren desarrollar un proyecto, los que lo evalúan y los afectados?***

Existen, *a priori*, dos opciones posibles pero también extremas:

- Adoptar una posición conservadora y prohibir todas las innovaciones tecnológicas cuyos resultados sean imposibles de prever.
- Aceptar todo tipo de innovaciones tecnológicas, e ir corrigiendo los efectos no deseados a medida que estos se produzcan.

Si bien no es aplicable un principio que exija conocer objetivamente las consecuencias de las innovaciones tecnológicas para proceder a su aplicación, tampoco se puede permitir la aplicación indiscriminada y la proliferación de cualquier tecnología. El *principio de precaución* (definida por la RAE como: "Reserva o cautela para evitar o prevenir los inconvenientes, dificultades o daños que puedan temerse") establece que se tomen medidas preventivas cuando existan bases razonables para creer que la aplicación de un proyecto puede resultar peligrosa para el ecosistema... y para la sociedad, podríamos agregar<sup>21</sup>.

La solución solo puede provenir de la participación responsable e informada de todas las partes interesadas en la discusión del problema, con el único fin de llegar a un consenso mínimo que satisfaga a todos los involucrados. En definitiva, pluralismo frente a relativismo o absolutismo.

## **Conflicto de interés: ¿innovación al servicio del mercado, del ego o del corporativismo profesional?**

Según la Oficina de Ética de Naciones Unidas, un *conflicto de interés* es una situación en la que los intereses privados de una persona interfieren o puede entenderse que interfieren con el cumplimiento de sus funciones. Los conflictos de intereses en investigación clínica son un conjunto de condiciones que llevan al profesional a reemplazar su misión principal como clínico por otra secundaria como podría ser el recibir ingresos económicos extra o el aumento de prestigio. El artículo 15.2 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos<sup>22</sup> establece que *los beneficios no deben constituir incentivos indebidos para participar en las actividades de investigación*.

Algunas consideraciones derivadas de esta definición<sup>23</sup> son las siguientes:

- El lucro constituye siempre el móvil de los conflictos de interés. Ahora bien, este lucro no es exclusivamente económico: la promoción personal, la consecución de una carrera personal, la exposición favorable a la notoriedad en los medios de comunicación y el reconocimiento público son estímulos o móviles que pueden ser tanto o más tentadores que los incentivos económicos.
- El interés primario es el único que debe tener prioridad en cualquier clase de conflicto de interés por muy necesario y deseable que sea el interés secundario.
- Para lograr la integridad del interés primario y su consecuente prioridad se exige la declaración previa y pública de los intereses secundarios existentes y la posterior vigilancia de cualquiera de ellos.

En investigación biomédica se han descrito múltiples focos de conflictos, desde el promotor, el investigador, la institución, los comités éticos y los propios sujetos participantes, hasta los editores de revistas científicas que publican los resultados.

El foco principal surge en el momento de proponer la participación del paciente en el estudio. Este, si bien recibe toda la información relevante del estudio y sus posibles consecuencias, no conoce los posibles conflictos de interés de los investigadores que le proponen participar<sup>24</sup>. Estos son, por un lado, la obligación de los investigadores biomédicos de diseñar, llevar a cabo, supervisar y evaluar los proyectos de investigación de acuerdo con los principios éticos y científicos, y por otro, el deseo de obtener beneficios económicos. El riesgo está en que estos conflictos puedan llegar a afectar la calidad de la investigación, dañando a las personas y a todo aquel que confía en los resul-

tados de la investigación. Y aunque no está demostrado que los intereses económicos hayan inducido a los investigadores o a sus instituciones a desviarse del compromiso de producir estudios de la mayor calidad, la idea de que el dinero supone una amenaza al juicio imparcial tiene un fuerte valor intuitivo.

### **Responsabilidad de los científicos**

Saber implica una responsabilidad moral, la condición de expertos de científicos y tecnólogos les crea un compromiso ante la sociedad, que requerirá su opinión autorizada. Así, el hecho de tener un conocimiento objetivo o de tener bases razonables para sospechar algún acontecimiento importante implica una responsabilidad moral y el deber de elegir entre varios cursos de acción posibles. El ser transparentes en sus metodologías y procedimientos así como en las consecuencias de su aplicación pasa a ser un imperativo legal para la comunidad científica.

La Guía de Buena Práctica Clínica es una norma internacional de calidad ética y científica que define el conjunto de procedimientos para llevar a cabo ensayos clínicos con medicamentos garantizando el respeto a los principios éticos y la credibilidad de los resultados. Su cumplimiento garantiza públicamente la protección de los sujetos del ensayo, de futuros participantes en ensayos y de la población que sea posteriormente tratada con los medicamentos autorizados tras la investigación. La norma recoge las responsabilidades de todos los agentes que participan en la investigación: comités éticos, promotores e investigadores, así como las directrices sobre documentación y registro de datos<sup>15</sup>.

En términos globales, considerando cualquier ámbito, existe una compleja interrelación entre innovación y responsabilidad social. La Estrategia de Lisboa<sup>25</sup>, iniciativa política en innovación, coincide con la tendencia de la Comisión Europea hacia la "responsabilidad social empresarial", concepto que incluye aspectos económicos, sociales, medioambientales y éticos. No podemos ni queremos imaginar escenarios en los que no se adopte la innovación si no genera beneficio o tiene altas expectativas de obsolescencia<sup>26</sup>.

### **Obligaciones postinvestigación**

El artículo 15.1 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos<sup>22</sup> establece que los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo.

La Declaración de Helsinki de 2013<sup>12</sup> introduce dos tipos diferentes de obligaciones postinvestigación: obligaciones de *acceso a la atención de la salud* y obligaciones de *acceso a la información*. Los beneficiarios pretendidos de estas obligaciones son los participantes individuales de los estudios de investigación. Y la Declaración identifica a los patrocinadores, investigadores y gobiernos de los países anfitriones como los principales agentes responsables de cumplir con las obligaciones postinvestigación<sup>27</sup>.

La Organización Mundial de la Salud establece que, cuando los investigadores emprenden un ensayo clínico, se comprometen a realizarlo y a notificar los resultados de conformidad con los principios éticos básicos. Esto incluye la preservación de la precisión de los resultados y la publicación de los resultados positivos y negativos. Sin embargo, una proporción significativa de la investigación sanitaria no se publica y, aun cuando se publica, algunos investigadores no publican todos los resultados. La presentación selectiva de informes, independientemente del motivo, conduce a una visión incompleta y potencialmente tendenciosa de los ensayos y sus resultados<sup>28</sup>.

Desde julio de 2014 es obligatorio para los promotores la publicación de los resultados de ensayos clínicos en la base de datos europea de ensayos clínicos (EudraCT), según los criterios indicados en la Directriz de la Comisión 2012/C 302/03<sup>29</sup>.

### **Big data**

La incorporación del análisis masivo de datos como herramienta de investigación abre muchos interrogantes tanto para los investigadores como para la sociedad en general. ¿Qué es un dato personal y cómo se garantiza su protección?, ¿cómo evitar que un conjunto de datos no personales permita identificar a una persona?, ¿se puede aplicar el consentimiento del sujeto de un ensayo en investigaciones posteriores?, etc.

El documento de opinión sobre bioética y *big data* de salud de Llâcer *et al.*<sup>30</sup>, pretende alertar sobre la necesidad de crear una cultura de la privacidad en materia de datos personales, ya que estos se han convertido en elementos o dispositivos de control en una sociedad informatizada, y es preciso ser conscientes de por qué y para qué deben protegerse. Los derechos a la intimidad, la confidencialidad y la no discriminación son pilares del sistema de salud y de la investigación.

Está acreditado que la anonimización no garantiza la privacidad de los datos personales, puesto que mediante técnicas de ingeniería informática es posible

volver a conectar los datos con la persona a quien pertenecen, lo que puede vulnerar los derechos de los ciudadanos y llegar a originar tráfico de datos cuando estos datos personales son reutilizados con fines distintos al tratamiento médico directamente recibido por el paciente.

Las tecnologías *big data* constituyen un nuevo paradigma e implican cambios organizativos en las empresas y en la propia Administración. Actualmente, las empresas ya no se organizan tanto a través de la mejora de los procesos como en torno a la gestión del dato. Existe un riesgo de "datificación" y monetización, que supone extraer un nuevo valor de los datos y rentabilizarlos, tanto desde el interés privado como el público, o incluso una combinación de ambos. Se abre la puerta a usos no deseados de esos datos ya que su titular, habiendo dado su consentimiento para determinadas acciones en el ámbito sanitario y de investigación, en realidad pierde el control y queda desprotegido pues desconoce que sus datos pueden haber sido utilizados o cedidos para otros fines, ni deseados ni efectivamente consentidos. Por ejemplo, el análisis masivo de datos puede utilizarse para descubrir efectos secundarios de medicamentos, pero también permite crear perfiles de riesgo, incluso desconocidos por los afectados, que podrían utilizarse para "justificar" la denegación de una póliza de seguro<sup>31</sup>.

En el documento citado<sup>30</sup> se analizan dos casos: el proyecto VISC+, impulsado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitària de Catalunya (AQuAS) de la Generalitat de Catalunya, y la experiencia del National Health Service británico, como ejemplos de reutilización de datos que resultan cuestionables. En ambos casos la información del sistema sanitario recogida en la historia clínica o las bases de datos de atención sanitaria puede ser utilizada con fines poco transparentes, dándose el caso de que diferentes empresas han reidentificado a las personas a quienes hacían referencia estos datos, generando perjuicios diversos; por ejemplo, en el precio de las primas de riesgo de los seguros.

Urge un debate público con implicación de la ciudadanía para crear una cultura de privacidad acorde a los nuevos tiempos y realidades, que señale la vulnerabilidad de las personas ante los riesgos de discriminación basados en perfiles y patrones de comportamiento y sobre la adaptación de las normas a los retos éticos y sociales planteados por las posibilidades que proporciona el despliegue de las tecnologías *big data*<sup>32</sup>.

Entre las diez recomendaciones finales del documento figuran la necesidad de redefinir los datos personales, conceptos de "*data governance*", o la formación en deontología y ética de los implicados en la custodia de datos, así

como generar y potenciar una cultura ciudadana de la privacidad en materia de datos personales y el papel de los comités de ética como primeros garantes de los derechos de intimidad y confidencialidad.

### **Acceso y valor de la innovación, ¿derecho o privilegio?**

El *acceso a la innovación*, y más concretamente a la innovación en salud, es considerado un derecho por los ciudadanos de los países más desarrollados, mientras que en otros colectivos desfavorecidos se considera un privilegio.

En España, la mayoría de los medicamentos están financiados por el Sistema Nacional de Salud y es la Administración Central la que marca los precios y regula la cartera de servicios. En la utilización de cualquier tecnología, diagnóstica o terapéutica, intervienen varios agentes: el prescriptor, que decide cuál es el tratamiento; el centro sanitario, que establece protocolos y guías de utilización con el objetivo de alcanzar la máxima eficiencia; la Administración, limitada por la necesidad de garantizar la sostenibilidad y accesibilidad en un modelo de sanidad universal condicionado por la limitación de recursos; y por último, el paciente, que interviene de forma minoritaria en la toma de decisiones en el seno de un modelo todavía demasiado protector.

Entre los distintos agentes surgen dilemas éticos a la hora de incorporar la innovación, ya que para cada uno prima un principio sobre otro: libertad de prescripción, justicia o autonomía del paciente, y habrá que ponderar los distintos cursos de acción con el fin de elegir el que menos principios lesione.

Un punto de especial importancia en este tema es conocer el *valor de la innovación*, ya que los criterios de acceso se van a fijar en función del resultado esperado de la misma. Para los medicamentos, entre los criterios establecidos en la ley<sup>6</sup> para la financiación pública, se consideran: gravedad de la enfermedad, necesidades específicas de ciertos colectivos, valor terapéutico y social, beneficio clínico incremental en relación al coste-efectividad y grado de innovación. Sin embargo, aún no se ha establecido la fórmula de aplicación de los mismos ni la ponderación de cada uno de ellos en la toma de decisiones de financiación. Un caso reciente que ilustra perfectamente este tema es el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud<sup>33</sup>.

### **Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías**

Se trata de un grupo neutral, independiente, pluralista y multidisciplinario, compuesto por 15 expertos nominados por el presidente de la Comisión Eu-

ropea, basándose en su experiencia y cualidades personales. Su tarea es examinar cuestiones éticas que surgen de la ciencia y de las nuevas tecnologías, y sobre la base de las mismas, emitir opiniones para la Comisión en relación con la preparación e implementación de leyes o políticas de la Comunidad<sup>34</sup>.

Con el fin de hacer frente a los asuntos éticos que surgen con los rápidos avances en la ciencia y la tecnología, los miembros representan un rango más amplio de competencias profesionales en diferentes disciplinas como, entre otras, la biología y la genética, la medicina, la farmacología, las ciencias de la agricultura, las tecnologías de la información y la comunicación o TIC, la legislación y jurisprudencia, la ética, la filosofía y la teología.

Para cada opinión completa que haya de emitir el Grupo se mantiene una mesa redonda antes de adoptarla, a la que se invita a participar en el debate a representantes de las instituciones de la Unión Europea, expertos en los distintos campos, partes que representan diferentes intereses, incluyendo organizaciones no gubernamentales, pacientes y organizaciones de consumidores y partes interesadas de la industria.

## Bibliografía

1. Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Texto consolidado. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2011-9617> [consultado 18 de septiembre de 2017].
2. Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020. Disponible en: [http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/Estrategia\\_espanola\\_ciencia\\_tecnologia\\_Innovacion.pdf](http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Investigacion/FICHEROS/Estrategia_espanola_ciencia_tecnologia_Innovacion.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
3. Horizonte 2020. Disponible en: <http://www.eshorizonte2020.es/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
4. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2009/BOE-A-2009-20817-consolidado.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
5. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
6. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
7. Instrucciones para la solicitud de clasificación de estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. AEMPS (09/03/2011). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion\\_estudios-PA.pdf](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/instrucciones-clasificacion_estudios-PA.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
8. Documento de preguntas y respuestas sobre estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano y sobre la aplicación de la Orden SAS/3470/2009.

- AEMPS (V.2 25/07/2012). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA\\_orden-SAS-3470-2009.pdf](https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/estudios-PA/FAQ-estudios-PA_orden-SAS-3470-2009.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
9. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  10. Código de Núremberg. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nuremberg.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  11. Informe Belmont. Disponible en: <http://www.bioeticayderecho.ub.edu/archivos/norm/InformeBelmont.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  12. Declaración de Helsinki y sus sucesivas revisiones. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  13. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de. Disponible en: <https://cioms.ch/shop/product/pautas-eticas-internacionales-para-la-investigacion-biomedica-en-seres-humanos/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  14. Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas. Disponible en: <http://www.ohchr.org/SP/ProfessionalInterest/Pages/CCPR.aspx> [Consultado el 12 de mayo de 2017].
  15. Normas de Buenas Prácticas Clínicas (CPMP/ICH/135/95). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
  16. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
  17. Martínez Nieto C, coordinadora. Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Madrid: SEFH; 2017. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos\\_clinicos.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
  18. Kottow M, editor. Bioética e investigación con seres humanos y en animales. Santiago: CONICYT; 2006. Disponible en: <http://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/Libro-1-Bio%C3%A9tica-e-investigaci%C3%B3n-con-seres-humanos-y-animales.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  19. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  20. Gracia Guillén D. Fundamentos de Bioética. Madrid: Triacastela; 2007.
  21. Tomás Garrido G. El principio de precaución en Bioética. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/el-principio-de-precauciasn-en-bioactica-g-tomais-garrido/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
  22. UNESCO. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Disponible en: [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html) [consultado 18 de septiembre de 2017].
  23. Rafecas Barceló S. Los conflictos de interés. Comentario del artículo 15.2 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Revista de bioética y derecho. 2012;25. Disponible en: [http://www.ub.edu/fildt/revista/RByD25\\_dret.htm](http://www.ub.edu/fildt/revista/RByD25_dret.htm) [consultado 18 de septiembre de 2017].
  24. González-de Paz L, Navarro-Rubio MD, Sisó-Almirall A. Conflictos de intereses en investigación clínica en el área de atención primaria de salud. Semergen. 2014;40:104-8.
  25. Estrategia de Lisboa. Disponible en: [http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Internacional/FICHEROS/Estrategia\\_de\\_Lisboa\\_y\\_Proceso\\_de\\_Liubliana.pdf](http://www.idi.mineco.gob.es/stfls/MICINN/Internacional/FICHEROS/Estrategia_de_Lisboa_y_Proceso_de_Liubliana.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
  26. Midttun A, Granda G. Innovación y responsabilidad social empresarial. Cuadernos Forética. Madrid: Foeretica; 2007. Disponible en: [http://www.foeretica.org/wp-content/uploads/2016/01/cuaderno\\_foretica\\_10\\_innovacion\\_responsabilidad\\_social\\_empresa.pdf](http://www.foeretica.org/wp-content/uploads/2016/01/cuaderno_foretica_10_innovacion_responsabilidad_social_empresa.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].

27. Mastroleo I. Consideraciones sobre las obligaciones postinvestigación en la Declaración de Helsinki 2013. *Revista de Bioética y Derecho*. 2014;31:51-65. Disponible en: <http://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/viewFile/10438/13206> [consultado 18 de septiembre de 2017].
28. Organización Mundial de la Salud. Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos. Disponible en: <http://www.who.int/ictpr/results/es/> [consultado 18 de septiembre de 2017].
29. AEMPS. Obligatoriedad de publicar los resultados de ensayos clínicos al registro europeo de ensayos clínicos. Nota informativa MUH, 18/2014. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2014/docs/NI-MUH\\_18-2014-resultados-EU-CTR.pdf](https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2014/docs/NI-MUH_18-2014-resultados-EU-CTR.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
30. Llàcer MR, Casado M, Buisan L, coordinadores. Documento sobre bioética y Big Data de salud: explotación y comercialización de los datos de los usuarios de la sanidad pública. Barcelona: Observatori de Bioètica i Dret. Universitat de Barcelona; 2015. Disponible en: <http://www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioEticaDret/documents/08209.pdf> [consultado 18 de septiembre de 2017].
31. Cohen J. What Privacy is for. *Harvard Law Review*. 2012-2013;126:1904.
32. Richards NM, King JH. Big data ethics. *Wake Forest Law Review*. 2014;49:393-432.
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf) [consultado 18 de septiembre de 2017].
34. Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías. Disponible en: [https://ec.europa.eu/research/science-society/action-plan/10\\_action-plan\\_es.html](https://ec.europa.eu/research/science-society/action-plan/10_action-plan_es.html) [consultado 18 de septiembre de 2017].



# Innovación abierta en salud

Miguel Ángel Máñez Ortiz  
Juan Alfredo Montero Delgado

La innovación abierta tiene un punto de partida muy sencillo: romper las fronteras de la unidad y buscar las oportunidades de mejora más allá del servicio de farmacia. En un contexto de organizaciones que fluyen y de un intercambio constante de conocimiento, este tipo de innovación es la única herramienta para transformar nuestro entorno.



# [7]

## Introducción: innovación abierta

### Innovación abierta: origen y definición

Los modelos clásicos de innovación tenían su principio y su fin dentro de cada organización. Se recopilaban ideas internas, se utilizaban estructuras internas de desarrollo para dichas ideas y se aplicaban a los productos y servicios de la propia organización. Era un método que ayudaba a evitar que la competencia se apropiara de nuestras ideas; además, el control de los procesos de innovación era más sencillo dado que todo estaba en la misma estructura jerárquica. Pero este modelo tenía un límite: las ideas exteriores podrían servir de gran ayuda para el desarrollo y la mejora de las organizaciones, y seguir sin utilizarlas era asumir un coste muy elevado.

En 2003, un profesor de Harvard llamado Henry Chesbrough lanzó un nuevo concepto: la *innovación abierta*. La clave del nuevo modelo de innovación tiene que ver con la participación en los procesos de innovación, ya que en el modelo tradicional (cerrado) solo participaban agentes internos frente a la participación de agentes externos en el modelo abierto. Y así, la llegada de clientes, consumidores, universidades, centros de investigación o incluso competidores genera un nuevo escenario para la innovación: más difícil de manejar, también más líquido pero mucho más potente y ágil<sup>1-3</sup>.

Aunque el término puede parecer uno más en el maremágnum de conceptos en el mundo de la gestión, Chesbrough se aventuró a esbozar un nuevo paradigma en el mundo de las organizaciones: la posibilidad de que las ideas para una organización pudieran venir desde fuera. Era el principio del fin de las fronteras, de las barreras a la llegada de conocimiento de otras fuentes, todo con el objetivo de crear un futuro mucho más rico en ideas, en creatividad y en soluciones a los problemas. Además, hay tres elementos a destacar que justifican la aparición de la innovación abierta: los nuevos mercados son *globales*, el conocimiento ahora está *distribuido* y, finalmente, la aparición de la *colaboración* como nuevo modelo de trabajo. Y la conclusión era muy sencilla: *no se puede innovar en solitario*.

Desde hace años hay una premisa clara: la innovación es uno de los impulsores de la competitividad; de hecho, Michael Porter<sup>4</sup> afirmó que “la única ventaja competitiva sostenible es la innovación permanente”. Sin embargo, el viejo modelo de departamentos internos de Investigación, Desarrollo e Innovación (I+D+i) que tanto éxito tuvo hace años, ya no tiene más recorrido. Un entorno más global, más conectado e informado, usuarios avanzados, tecnologías que facilitan las conexiones, etc., todo apunta a que quizás las ideas no estén solo dentro de la organización. De hecho, hay dos elementos del entorno que ayudan a entender el concepto de innovación abierta: la *globalización* (las fronteras físicas son ahora difusas y el intercambio de bienes, servicios y conocimiento es constante) y el *uso de nuevas tecnologías* (que facilitan la colaboración y coordinación salvando las distancias geográficas, sociales, jerárquicas, etc.).

Von Hippel<sup>5</sup> publicó en 2005 su libro *Democratizing innovation*, que defiende el papel de los usuarios (clientes) en la creación y rediseño de productos y servicios. Se trata de una de las partes más importante, y más conocida, del modelo de innovación abierta. De hecho, en el sector sanitario es quizás una de las más estudiadas dado el papel esencial que representa el paciente en los procesos sanitarios que le afectan. El rol que definió Von Hippel es muy similar al concepto de “prosumidor” de Toffler<sup>6</sup>, en el que el propio consumidor asume ciertas funciones de productor.

Un ejemplo muy conocido es el del diseño de las bicicletas de montaña<sup>7</sup>, ya que fue un grupo de usuarios el que decidió adaptar las bicicletas convencionales para su uso en terrenos montañosos. Para ello utilizaron estructuras de bicicletas, junto con piezas de motocicletas y otras bicicletas. Los fabricantes de bicicletas no se dieron cuenta de esta necesidad hasta que empezaron a verse por los caminos. El usuario se había adelantado al mundo de la empresa.

Aunque *a priori* la adaptación a este nuevo modelo de innovación puede parecer sencilla, lleva implícito un cambio cultural<sup>8</sup> muy profundo para colocar en un lugar preeminente la colaboración con otros agentes. El manifiesto Cluetrain<sup>9</sup> ya anticipaba este cambio cuando afirmaba que “los mercados son conversaciones”. El nuevo modelo promueve que las fronteras de la organización sean permeables y permitan que el conocimiento entre y salga de forma muy sencilla. Una de las grandes barreras y retos es superar el síndrome NIH (*not invented here*)<sup>10</sup>, un síndrome que surge cuando, por orgullo o ignorancia, se decide reinventar la rueda en vez de utilizar un conocimiento ya disponible pero ajeno.

De hecho, el conocimiento se sitúa casi al mismo nivel que las finanzas, el *marketing* o la estrategia en las organizaciones, dado que se trata de una de las fuen-

tes de valor más importantes para el crecimiento futuro. Por ello, cada vez es más habitual que se creen en las grandes organizaciones unidades *ad hoc* para la difusión, intercambio y generación de conocimiento tanto explícito como tácito. Se suelen basar en los *hubs*, comunidades o grupos de trabajo de mejora y de innovación, utilizando para ello estructuras de trabajo virtuales como intranets, webs de ideas, etc. Para entender el concepto, Chesbrough elaboró unas gráficas (Figuras 1 y 2) con forma de embudo<sup>3</sup> que resumen perfectamente el proceso de innovación abierta frente a la innovación cerrada o interna.

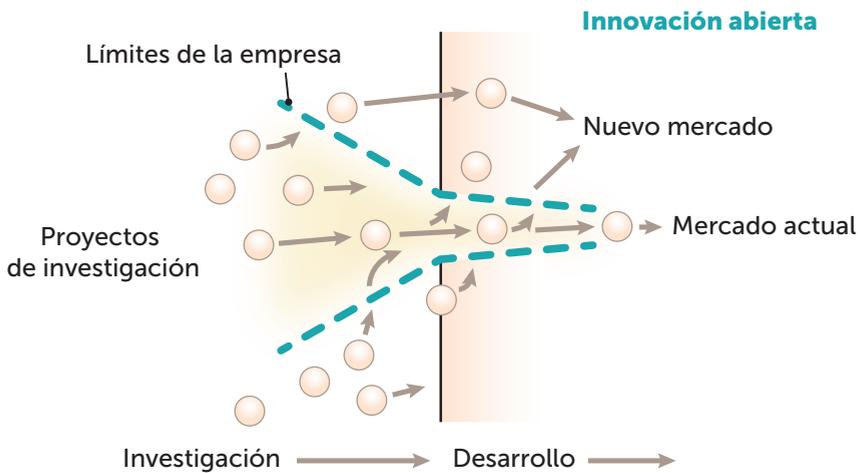


Figura 1. Innovación abierta.

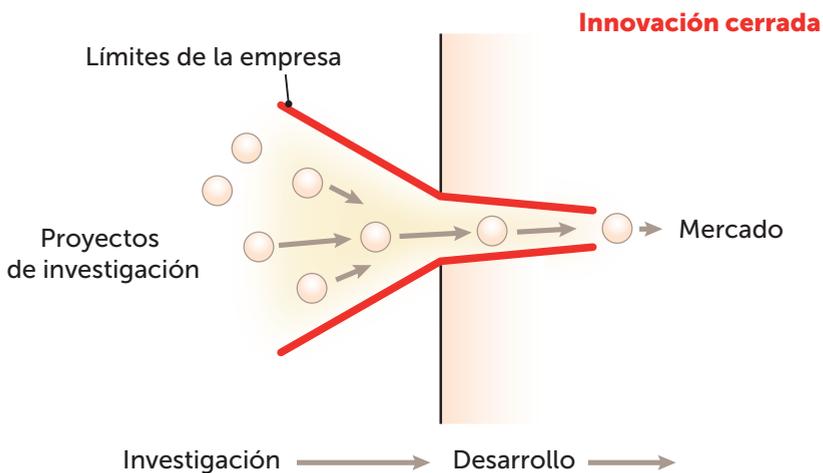


Figura 2. Innovación cerrada.

La Unión Europea puso en marcha en 2009 un grupo de investigación denominado *Open Innovation Strategy and Policy Group* (OISPG), que se encarga de integrar diversos organismos para promover políticas y estrategias de apoyo a la innovación abierta. Además publica un anuario con los retos y novedades en el entorno de la innovación abierta<sup>11</sup>.

## Tipología y fuentes de la innovación abierta

La innovación abierta, en cierta medida, busca resolver algunos de los problemas que tradicionalmente se asocian a los modelos de innovación en el sector sanitario. Podemos agrupar dichos problemas en dos grandes grupos:

- *Ineficiencias*. Habitualmente son modelos de adopción de innovación muy lentos, en parte por el proceso previo de traslación de resultados de investigación. Además, no siempre se dirigen a los campos de conocimiento que más necesitan de dicha mejora, y es normal encontrar estrategias de innovación asociadas a tecnologías avanzadas olvidando otros entornos. Finalmente, otro elemento de ineficiencia es la lenta adopción y difusión de innovaciones que existe en el sector (incluso las que funcionan se difunden lentamente).
- *Enfoque*. Dado que una buena parte de la innovación nace en centros o unidades alejadas de la realidad asistencial, es posible que sus objetivos no coincidan con las necesidades reales de profesionales y pacientes. A esto hay que sumarle que la innovación suele estar dirigida por profesionales sanitarios, lo que dificulta que las ideas y propuestas de pacientes, cuidadores o profesionales de otros sectores sean tenidas en cuenta. Afortunadamente, los cambios globales de los últimos años y nuevos modelos como la innovación abierta están rompiendo esta tendencia y permitiendo estrategias globales con diferentes voces.

El carácter abierto de la innovación se puede estructurar<sup>12</sup> asociando el objetivo económico y el tipo de innovación (hacia dentro o hacia fuera de la organización), como se observa en la tabla 1.

**Tabla 1. Tipos de innovación**

	Hacia dentro ( <i>outside-in</i> )	Hacia fuera ( <i>inside-out</i> )
<b>Monetaria</b>	Comprar	Vender
<b>No monetaria</b>	Buscar	Difundir

El tipo de innovación (también conocido como *orientación*) fue definido por Gassmann y Enkel<sup>13</sup>, que establecieron *tres tipos de procesos* en el campo de la innovación abierta:

- Hacia dentro (*outside-in*): mejorar el conocimiento de la organización integrando a clientes, proveedores y cualquier otra fuente de conocimiento externo.
- Hacia fuera (*inside-out*): difundir ideas o conocimiento interno mediante una transferencia de conocimiento a fuentes externas.
- Mixto: se trata de una combinación de ambos tipos, principalmente mediante alianzas con agentes externos.

La opción de difundir (innovación no monetaria hacia el exterior) suele ser difícil de entender en muchas organizaciones, ya que implica difundir ideas sin recibir nada a cambio. Curiosamente, es posible obtener un beneficio futuro, bien sea por el fomento de la colaboración que implica dicha aportación al bien común, como por el ejemplo que supone para la cultura organizativa. Es el caso de Linux (*software open source*), entre otros<sup>14</sup>. Sin embargo, en mercados de competencia es posible que los competidores aprovechen las ideas difundidas para crecer de forma incluso más rápida.

Dado que el término “abierto” da a entender que la difusión siempre debe ser gratuita, los ejemplos de *software* libre y las licencias *creative commons*<sup>15</sup> apoyan dicho significado. Por ello puede sorprender que se incluya la posibilidad de que la innovación abierta implique un intercambio financiero (“vender”), pero no podemos olvidar que el elemento disruptivo del concepto es la ruptura de las fronteras de la organización y no que el conocimiento difundido sea libre y gratuito. De hecho, cada vez son más comunes las patentes y los modelos de utilidad promovidos desde unidades de innovación que utilizan procesos abiertos.

Realmente, la relación entre innovación abierta y cerrada no es dicotómica, dado que existen múltiples grados de apertura según cada organización y cada proyecto. De hecho, el concepto de apertura de una organización se refiere al número de fuentes externas a las que tiene acceso para obtener ideas y mejorar sus productos y servicios. En otro apartado se desarrollan los diferentes tipos de fuentes, la mayoría de las cuales (sobre todo las gratuitas o sin coste) son las que se incluyen aquí, como los clientes y proveedores, los estándares, las comunidades de investigadores, etc.

Respecto a las *fuentes de innovación*, Laursen y Salter<sup>16</sup> elaboraron en 2000 una encuesta sobre las principales fuentes de conocimiento para la innova-

ción en empresas británicas. Dichas fuentes están agrupadas en cinco tipos que merece la pena enumerar:

1. *Fuentes internas*. Se trata del conocimiento adquirido dentro de la organización, procedente de los trabajadores, las unidades de I+D, etc. La gestión del talento y la selección de profesionales con un perfil innovador es esencial para mejorar.
2. *Mercado*. Es quizás una de las fuentes externas más amplia, ya que incluye proveedores, clientes, competidores, consultores, etc. El modelo de negocio de *software "open source"* se incluye en este tipo de fuentes dado que los usuarios finales también crean y aportan al producto final.
3. *Instituciones*. Se refiere a las fuentes institucionales de centros de investigación y conocimiento como universidades, organizaciones gubernamentales, institutos de investigación, etc. Aunque podrían incluirse parcialmente en otros, las publicaciones científicas se engloban en este apartado.
4. *Espacios de intercambio*. Incluye ferias, convenciones, congresos, cursos, bases de datos, etc. También se pueden incluir las bases de datos públicas y las fuentes de datos basadas en *open data*.
5. *Fuentes especializadas*. Finalmente, este tipo comprende las guías técnicas, los estándares, las regulaciones públicas o corporativas, etc.

En este tipo de textos se suele incluir algún párrafo con los procesos habituales para poder implantar proyectos de innovación abierta. Cada autor tiene el suyo propio pero la mayoría pasan por las etapas clásicas de búsqueda y captación de conocimiento, evaluación de las ideas, establecimiento de alianzas e implementación de la innovación. No obstante, pese a las clasificaciones existentes, los análisis de la práctica real de este tipo de innovación muestran que el procedimiento más utilizado es el de prueba y error<sup>17</sup>.

Finalmente, dada su importancia en el entorno sanitario, queremos destacar algunos factores de éxito para los proyectos de innovación abierta. Uno de ellos es el *liderazgo*<sup>18</sup>, ya que, si bien el modelo de innovación aparenta ser informal y sin organización, es imprescindible que exista un liderazgo que evite problemas, motive a los miembros del equipo a compartir su conocimiento, genere un clima de confianza para facilitar el intercambio<sup>19</sup> y promueva un cambio cultural para que este tipo de innovación se incorpore a los usos y costumbres de cada organización. Otro factor de éxito, que se comenta en varias partes del capítulo, son los *sistemas de comunicación e información*<sup>16</sup>, dado que el intercambio de ideas y conocimiento precisa de un sistema que ayude a su transferencia y explotación. Además, es necesario establecer un *sistema de incentivos*<sup>20</sup> adecuado que ayude a implantar este modelo de innovación

y que se centre en el valor del equipo. Se trata de una tarea compleja, ya que elaborar e implantar incentivos adecuados y acordes con los objetivos de la organización requiere de un gran conocimiento de la cultura organizativa. Por último, la ya citada cultura organizativa<sup>21</sup> debe *fomentar la interacción* y *permitir la apertura* para facilitar el intercambio de ideas, la revisión de las mismas y la recepción de ideas externas. Además, es esencial que dicha cultura incluya el *error*<sup>22</sup> y la *mejora* basada en su análisis entre sus elementos clave.

## **Crowdsourcing y participación ciudadana**

Si nos ceñimos al concepto estricto de innovación abierta (captar ideas del exterior), es lógico pensar en el *crowdsourcing*<sup>23,24</sup>. El *crowdsourcing* (externalización) es un proceso por el que una organización difunde en abierto un proyecto para pedir ideas, opiniones o sugerencias. No existe un proceso previo de colaboración y compromiso ya que la organización lanza un desafío sin saber el número de participantes y la calidad de las respuestas. Además, hay un beneficio mutuo: el creador del reto recibe ideas y soluciones, y los participantes pueden recibir una recompensa económica o reconocimiento o incluso satisfacción personal por la colaboración<sup>25</sup>.

El término *crowdsourcing*<sup>26</sup> surgió en el año 2006 y se define como un sistema de inteligencia colectiva con tres componentes esenciales: una organización que se beneficia del esfuerzo colectivo, el colectivo que va a participar en el proceso y la plataforma que va a conectar las ideas colectivas con el desafío de la organización. Howe, el creador del concepto, definió *diez reglas esenciales* para crear acciones de *crowdsourcing* efectivas y útiles<sup>24</sup>:

1. Elección del modelo correcto: ideas, votos, encuesta, financiación, etc.
2. Elección de la multitud adecuada: la propuesta puede ser abierta, restringida a un grupo concreto, etc.
3. Ofrecer incentivos.
4. Tener claro el concepto: el *crowdsourcing* no implica sustituir el trabajo interno por el esfuerzo gratuito de personas anónimas, implica un cambio cultural en la organización que no siempre es fácil.
5. Marcar las líneas: inicio, fin, reglas, etc.
6. Definir el problema de forma clara, así como los objetivos del desafío.
7. No olvidar la ley de Sturgeon: casi todo lo que vas a recopilar te será inútil, debes filtrar y seleccionar.
8. Buscar la manera de estimular a las personas que mejores ideas van a generar.
9. La comunidad siempre tiene razón: la organización no tiene un poder absoluto en el marco del proceso.

10. No te preguntes qué puede hacer la comunidad para tu organización, sino qué puede hacer tu organización por la comunidad.

Es habitual utilizar plataformas virtuales<sup>27</sup>, como Innocentive o Ideascale, que permiten la captación de ideas de forma rápida y sencilla. Dada la importancia de esta plataforma (uno de los elementos esenciales del proceso), es conveniente recordar las *cuatro condiciones* de Foray<sup>28</sup> para facilitar el intercambio de conocimiento:

1. Tamaño de la comunidad: esto es algo básico, cuanta más gente, más intercambio y más generación y difusión de conocimiento.
2. Coste del intercambio del conocimiento: si el intercambio es sencillo, ágil y barato, podremos alcanzar a un mayor número de personas. Es en esta condición donde la figura de Internet y las redes virtuales se erigen como protagonistas indiscutibles.
3. Claridad del conocimiento que se comparte: la claridad ayuda a la difusión, a ampliar el tamaño y a conseguir que personas no tan expertas puedan colaborar en el intercambio de conocimiento.
4. Debe existir una cultura común basada en compartir, en la idea de que el conocimiento es de todos y que, si lo difundimos, todo lo que conseguimos es positivo. Sin esa cultura, todo lo demás es inútil.

Entre los ejemplos más citados sobre *crowdsourcing*<sup>29</sup>, queremos comentar tres:

- *Amazon Mechanical Turk*. Se trata de una plataforma de Amazon en la que una persona u organización puede proponer tareas repetitivas para que cualquier persona las realice a cambio de un beneficio económico. Desde revisar textos a buscar datos en la red, etc. En este caso, desaparece el espíritu altruista de la colaboración gratuita pero es un ejemplo muy claro de *crowdsourcing*.
- *Wikipedia*. Es muy llamativo el debate que existe sobre la naturaleza de este proyecto, dado que, aunque parezca un ejemplo paradigmático de *crowdsourcing*, no cumple todas sus características. Si bien existe una colaboración anónima generada de forma improvisada (al estilo de la mano invisible de Adam Smith), no hay un beneficio claro para el promotor del proyecto y tampoco existe una llamada o punto de inicio del mismo. No obstante, la base de la Wikipedia (colaboración desinteresada por el bien común) puede ayudar a entender el concepto.
- *Ideastorm*. Dell lanzó esta iniciativa para que los usuarios de sus productos plantearan mejoras o nuevas ideas para productos. Se recibieron más de 10.000 aportaciones.

Hablar de *outsourcing* y de innovación social nos lleva al terreno de la participación ciudadana, tan utilizado en política, o en el ámbito científico al concepto de "*citizen science*". La llamada "*citizen science*"<sup>30</sup> se refiere a un tipo de innovación abierta en el que cualquier persona puede aportar ideas o soluciones a un problema concreto que han difundido investigadores o centros de investigación. Se trata de un proceso colaborativo en el que pueden participar personas expertas y también no expertas en la materia objeto de consulta. Un buen ejemplo de proyecto de "*citizen science*" es Galaxy Zoo<sup>31</sup>, en el que los voluntarios ayudan a clasificar galaxias, con resultados tan buenos como los realizados por expertos.

En algún caso, el propio modelo de innovación abierta se ha convertido en el modelo de negocio de algunas organizaciones, como las que desarrollan *software "open source"* o *software* libre. Ejemplos como el navegador Mozilla, el sistema operativo Linux<sup>14</sup> o el gestor de contenidos Joomla, demuestran la potencia de este modelo. Su base es que el código fuente del *software* debe liberarse y permitir que cualquier usuario pueda revisarlo, modificarlo, cambiarlo y difundirlo. Para ello fue muy importante el crecimiento de los sistemas de licencias libres (*creative commons*) que ayudan a que el autor original pueda permitir el uso libre y gratuito de su obra original, así como su modificación.

## El futuro y los retos de la innovación abierta

Gassmann, Enkel y Chesbrough<sup>17</sup> dibujaron algunas de las tendencias de futuro en el campo de la innovación abierta. Algunas de ellas pueden ser muy útiles para entender cómo puede influir este modelo de innovación en el futuro del sistema sanitario y de la farmacia hospitalaria en concreto.

Una de esas líneas es el *tipo de organización* que va a incluir iniciativas de innovación abierta. Dadas las ventajas del modelo para la competitividad, cada vez será más habitual ver organizaciones cerradas que inicien proyectos de este tipo rompiendo casi de forma radical con su cultura y obligando a un cambio en la misma. Además, de forma paralela, el salto se producirá desde entornos de alta tecnología (quizás más acostumbrados a trabajar en colaboración con el exterior) a otros menos tecnológicos o incluso el sector servicios.

Una tendencia que ya empieza a verse en el entorno sanitario es la del *establecimiento de alianzas*. La creación de redes de innovación, las estructuras de investigación y la financiación de proyectos basados en redes, han propiciado que las organizaciones sanitarias entiendan que en solitario es muy difícil ac-

ceder a entornos colaborativos óptimos para el desarrollo de sus proyectos. Esto va asociado con la aparición de las figuras de expertos en innovación o incluso de unidades de innovación.

Hay que tener en cuenta que el cambio que supone adoptar un modelo de innovación abierta, basado en la colaboración y la participación de otros agentes externos a la organización, suele conllevar la aparición de *conflictos y problemas*<sup>32</sup> derivados precisamente de la interacción con dichos agentes externos, no sometidos al poder jerárquico de la organización ni a las normas internas. El tamaño de la red suele provocar problemas de coordinación ya que es muy complejo articular la colaboración de agentes que apenas se conocen, y estos problemas pueden traducirse en retrasos en el cronograma del proyecto, o incluso en la finalización anticipada del proyecto debido a la demora o a la planificación. Además, también pueden generarse problemas en cuanto a la interpretación de los objetivos, dado que no siempre serán comunes los objetivos de cada agente que participa en el proyecto. De hecho, lo lógico sería entender que, pese a la colaboración previa, cada agente busque maximizar su beneficio, lo que puede perjudicar aún más el desarrollo óptimo del proyecto.

La complejidad de los grandes proyectos lleva aparejado otro gran reto: la existencia de *free-riders*<sup>33</sup>. Puesto que es muy difícil medir la aportación de cada agente externo al producto final, es posible que algunos aporten menos que los demás sin que sea posible evaluarlo. Sin embargo, en los casos de éxito, su beneficio (monetario y sobre todo en términos de prestigio) será el mismo que el de los demás. Es muy común la existencia de *free-riders* en los concursos de ideas y en los entornos de *crowdsourcing*, pues el anonimato y la publicación de las ideas de otros participantes incitan a que se lleven a cabo estas prácticas.

Otro reto es la existencia de *ideas abandonadas* en la organización<sup>34</sup>, esto es, ideas que fueron analizadas pero que no se desarrollaron. En algunas organizaciones los empleados toman dichas ideas y crean empresas para su desarrollo (*spin-out*), pudiendo en algún caso tener éxito.

Pese a que en el ámbito de la innovación es muy habitual que surjan conceptos y modelos que se olvidan rápidamente, la propuesta de Chesbrough, complementada con la aportación de Von Hippel, ha conseguido transformar la cultura organizativa de muchas empresas, que han comprobado que la apertura al exterior, el valor de compartir información y conocimiento, el aprendizaje basado en el error y la capacidad de revisar los usos y costumbres ancestrales son una apuesta segura para mejorar la competitividad.

## Innovación abierta y sector salud

### La innovación colaborativa para la gestión del cambio de modelo sanitario

El Sistema Nacional de Salud (SNS) se encuentra actualmente inmerso en una situación de replanteamiento del modelo debido a la amenaza de la insostenibilidad del sistema sanitario<sup>35</sup>. El modelo actual, universal, paternalista y con la equidad como principio fundamental, desconoce a todos los niveles (micro, meso y macro) muchos de los resultados terapéuticos de la prestación de sus servicios sanitarios o productos que consumen los pacientes, incluidos los medicamentos. Este desconocimiento es consecuencia de no realizar sistemáticamente un análisis, evaluación y seguimiento adecuado de dichas prestaciones, lo que impide a su vez obtener datos reales sobre la relación coste-efectividad de las mismas. Esta problemática ha llevado al sistema a contaminarse de ineficiencia.

Según sir Muir Gray<sup>36</sup>, cinco de los mayores problemas que tienen los sistemas sanitarios en la actualidad y que provocan más ineficiencia son:

1. Alta variabilidad injustificada en la calidad y los resultados de salud.
2. Excesivos riesgos y daños producidos a los pacientes.
3. Inequidad debido al mal uso de los recursos.
4. Desaprovechamiento de recursos, sin maximizar su valor.
5. No prevenir enfermedades que son prevenibles.

Por otro lado, el reto demográfico al que se enfrenta el SNS (el envejecimiento progresivo de la población) se agrava por el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y el hecho de que algunas enfermedades que antes eran mortales ahora se hayan cronificado. Estas tres circunstancias han forzado al SNS a replantearse su modelo hospitalario, sociosanitario y de atención primaria, debido a los cambios en las necesidades de los pacientes y al aumento progresivo esperado del consumo de recursos. Redirigir el modelo actual hacia el paciente y los resultados en salud instaurando estrategias para anticiparnos a que aparezca la enfermedad se ha convertido en una obligación para el sistema.

Para efectuar la transformación del modelo es necesario seguir algunas *recomendaciones* y apostar por una serie de *estrategias*<sup>37,38</sup>.

- Conceder un mayor protagonismo al paciente, empoderándolo en la toma de decisiones y ofreciéndole educación y formación sanitaria de manera continua para su autocuidado.

- Analizar de forma colaborativa las necesidades del paciente para encontrar soluciones de valor para él y para el sistema.
- Personalización de la medicina.
- Invertir en investigación traslacional e innovación sanitaria (I+i).
- Proveer de servicios y nuevas tecnologías sanitarias basadas en la evidencia científica que cumplan criterios de coste-eficacia y seguridad.
- Desinvertir en prestaciones, procesos, tecnologías, productos o servicios duplicados o que no cumplan con criterios de la medicina basada en la evidencia o de coste-efectividad y que no aporten valor añadido.
- Nuevas formas de financiación de productos y prestaciones sanitarias, basados más en el pago por resultados terapéuticos obtenidos que en el pago por servicios prestados.

La innovación sanitaria, entendida como la aportación de nuevas soluciones de *valor* para los problemas reales de los pacientes y del sistema sanitario, siempre ha sido un instrumento imprescindible para la mejora continua del SNS. Sin embargo, el sistema sanitario público, dentro de su enorme complejidad y debido a su necesidad de garantizar su sostenibilidad y la seguridad del paciente, se caracteriza por una incorporación de la innovación tecnológica-terapéutica prudente (aunque constante), lo cual provoca cierto retraso en el aprovechamiento de nueva tecnología y pérdidas de valor (Figura 3) en términos de coste-oportunidad.

$$\text{VALOR} = \frac{\text{RESULTADOS} \text{ [(Beneficio - Daño) + (Calidad percibida de la propia salud y del sistema salud)]}}{\text{COSTES} \text{ [económicos, temporales, de CO}_2 \text{ y de oportunidad perdida]}}$$

**Figura 3. Ecuación del valor.**

La necesidad de cambio estructural de modelo sanitario obliga a los profesionales sanitarios del SNS, como recurso activo más importante dentro del mismo, a actuar de eje transformador. Para ello es necesario adoptar un papel de responsabilidad, involucrándose más en la gestión clínica y "repensando" conjuntamente el modelo en favor de dicho cambio. Mediante el liderazgo y la colaboración proactiva entre los profesionales sanitarios en cada uno de sus ámbitos de actuación se puede impulsar una transformación estructural que garantice la calidad asistencial y la sostenibilidad del sistema sanitario a medio y largo plazo.

## La salud digital como catalizador de la transformación de modelo

El desarrollo que están teniendo las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC) desde principios de siglo ha provocado un profundo cambio en la manera en que la sociedad se comunica, genera conocimiento y lo comparte.

Esta situación global, que por supuesto está afectando también al ámbito sanitario, ha generado un escenario óptimo para la colaboración no presencial entre todos los agentes sanitarios, incluidos los pacientes. Es por ello que se espera una inminente transformación digital en el ámbito sanitario y que esta ejerza de catalizador hacia una sanidad más abierta y colaborativa, la llamada *salud digital*, la cual promete aportar soluciones digitales a los problemas actuales del sistema y de los pacientes, mejorando la eficiencia de los procesos e impulsando la innovación colaborativa<sup>39,40</sup>.

En la actualidad todavía nos encontramos con cierta falta de interacción abierta y de redes de conocimiento dentro de los sistemas sanitarios, lo que provoca que la integración interdisciplinaria de expertos y de talento (interno y externo) se vea limitada. Esto restringe el potencial de la innovación para diseñar servicios e intervenciones orientadas a las necesidades de los pacientes<sup>41</sup>.

La innovación abierta en salud, debido a su naturaleza colaborativa y social, ha supuesto un cambio de paradigma entre las organizaciones sanitarias. En ella, los conocimientos, ideas, talento y recursos externos son aprovechados por la organización innovadora para conseguir sus objetivos, ya sea la resolución de un problema o necesidad puntual o instaurar una estrategia de mejora continua en la organización. Las diferentes perspectivas del problema que aportan los agentes externos ("*partners*" de salud) son de utilidad para ofrecer nuevas ideas y soluciones de valor a las organizaciones sanitarias innovadoras<sup>42</sup>.

Por todo ello, la innovación abierta en salud es una oportunidad para ampliar la visión innovadora clásica de las organizaciones sanitarias públicas, ya que los diferentes agentes implicados (públicos o privados) conectan, colaboran y comparten proactivamente ideas, conocimientos y objetivos. Gracias a la cooperación interdisciplinaria entre profesionales sanitarios, talento externo y pacientes, y a una gestión eficiente de los flujos de conocimiento y de los recursos compartidos, la innovación abierta es una estrategia transversal atractiva (y complementaria a la innovación habitual), ya que mediante la colaboración puede aportar soluciones de valor reales a las necesidades de los pacientes y así mejorar la calidad asistencial de la atención sanitaria.

## Innovación abierta en el sector farmacéutico

El sector farmacéutico es considerado uno de los mayores inversores en I+D+i en todo el mundo, alcanzando cifras de inversión anuales de hasta cien mil millones de dólares<sup>43</sup>. Esta elevada inversión provoca en las compañías una gran presión y dependencia del retorno de la inversión realizada<sup>44</sup>. Desde hace algunos años la industria farmacéutica se ha visto inmersa en una situación de descenso de productividad, debido a que la comercialización de nuevos fármacos es cada vez más escasa y a que la inversión económica en I+D+i ha ido aumentando progresivamente año a año<sup>45,46</sup>. Estas circunstancias, sumadas a la pérdida progresiva de patentes, están provocando que la relación riesgo/beneficio a la hora de invertir en innovación sea cada vez más desfavorable para el sector.

Tradicionalmente, la innovación en el sector farmacéutico privado se ha caracterizado por la impermeabilidad de sus departamentos internos de I+D+i y su secretismo durante la fase de descubrimiento de fármacos. Este modelo de innovación, lineal, unidireccional y cerrado para el talento externo en la fase de ideación de nuevos fármacos, ha quedado en entredicho en favor de uno más abierto, basado en el conocimiento compartido y en la colaboración con otras entidades investigadoras, académicas o del propio ámbito sanitario-farmacéutico (públicas o privadas). Tanto es así, que la probabilidad de éxito en cada una de las fases del desarrollo de fármacos es mayor si la estrategia se realiza a través de la innovación abierta<sup>47</sup>. En la industria farmacéutica, este modelo puede entenderse como una "externalización parcial" del proceso de innovación dentro de la empresa, pero es más que eso, ya que no se trata de una colaboración clásica entre proveedor y cliente o entre el sector público y privado, ("modelo PPP": *private-public-partnership*), sino de una simbiosis con objetivos compartidos donde todas las partes implicadas aportan recursos y talento para conseguirlos<sup>48</sup>. Este modelo empezó a cobrar importancia tras el auge del sector de la biotecnología, el cual se considera que ha sido el catalizador de la innovación abierta en la I+D en las grandes empresas farmacéuticas<sup>49</sup>.

Entre las *ventajas* que presenta la innovación abierta para la industria farmacéutica, destacan tres:

- Reducción del riesgo innovador, al ser asumido entre varios agentes.
- Aceleración de la innovación y descenso del periodo de tiempo hasta la comercialización del producto.
- Apertura de nuevos mercados.

Un ejemplo de ello sería la colaboración entre universidades o centros de investigación y la industria farmacéutica, donde se comparten conocimientos, resultados y recursos para impulsar la investigación y hacerla más eficiente. Destaca en este contexto GlaxoSmithKline (GSK), que cuenta con un centro de investigación en Madrid (<http://www.openlabfoundation.org>) dirigido al descubrimiento de nuevos medicamentos para enfermedades de países en desarrollo, y que ha conseguido descubrir miles de nuevas moléculas anti-palúdicas aplicando este tipo de metodología<sup>50,51</sup>. Como resultados de estas alianzas también han sido descubiertos y desarrollados algunos anticuerpos monoclonales, como por ejemplo el ipilimumab (colaboración entre la Universidad de California en Berkeley y la compañía biotecnológica Medarex)<sup>52</sup>.

Por todo ello, son cada vez más las empresas farmacéuticas multinacionales que disponen de plataformas y proyectos *online* colaborativos para la innovación abierta (Tabla 2).

**Tabla 2. Plataformas de innovación abierta de algunas empresas farmacéuticas**

Empresa farmacéutica	Plataforma	url
Lilly	<i>Lilly Open Innovation Drug Discovery</i>	<a href="https://openinnovation.lilly.com/dd">https://openinnovation.lilly.com/dd</a>
Sanofi	<i>Sanofi Open Innovation Access Platform</i>	<a href="http://innovation-accessplatform.sanofi.com/en">http://innovation-accessplatform.sanofi.com/en</a>
Pfizer	<i>Pfizer Centers for Therapeutic Innovation</i>	<a href="https://www.pfizercti.com">https://www.pfizercti.com</a>
Bayer	<i>Bayer Open Innovation</i>	<a href="https://innovate.bayer.com">https://innovate.bayer.com</a>
GSK	<i>GSK Innovation Consumer Healthcare</i>	<a href="https://innovation.gsk.com">https://innovation.gsk.com</a>
AstraZeneca	<i>AstraZeneca Open Innovation</i>	<a href="https://openinnovation.astrazeneca.com">https://openinnovation.astrazeneca.com</a>

Otra de las tendencias en innovación abierta de la industria farmacéutica es la colaboración con *startups* de salud para la búsqueda de servicios que complementen su propuesta principal de valor con el descubrimiento y desarrollo de medicamentos. Las *startups* disponen de la tecnología necesaria y requieren de acceso al mercado, factor clave y que las empresas farmacéuticas pueden ofrecer.

Algunos ejemplos serían Sanofi con el programa *Health-U* (<http://health-u.es>) o Bayer con el programa *Grant4Apps* (<https://www.grants4apps.com>).

Esto demuestra el interés del sector por buscar soluciones innovadoras a necesidades reales no cubiertas en la actualidad. No solo en el ámbito del descubrimiento de nuevas moléculas sino en otros proyectos más concretos y más clínicos, como por ejemplo el proyecto *Imagine Express* sobre mejora de la adherencia terapéutica a los tratamientos crónicos<sup>53</sup>, en el cual ha colaborado la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, entre otras sociedades científicas.

## Innovación abierta en farmacia hospitalaria

La farmacia hospitalaria nunca ha sido ajena a las necesidades del SNS, por ello siempre ha apostado proactivamente por la eficiencia y seguridad de todo el proceso farmacoterapéutico como pilar fundamental de su modelo de atención al paciente. Asimismo, debido a su situación estratégica dentro del propio proceso, el farmacéutico de hospital siempre ha colaborado en beneficio del paciente compartiendo conocimientos con el resto de agentes involucrados en la cadena de uso del medicamento.

Al igual que nuestro sistema sanitario, la farmacia hospitalaria también necesita renovar su modelo debido al aumento progresivo de competencias adquiridas por el farmacéutico de hospital y a las nuevas necesidades de los pacientes y del SNS respecto al uso de los medicamentos<sup>54,55</sup>. El modelo que se demanda está más orientado a las necesidades del paciente (accesibilidad, humanización, calidad percibida y satisfacción en la atención farmacéutica), a los resultados en salud de los medicamentos y a la aportación de valor añadido real para nuestros pacientes, otros clientes (externos e internos) y el propio sistema sanitario.

Afortunadamente, la farmacia hospitalaria ya tiene experiencia en cambios de modelo y en autorrenovarse<sup>56</sup>, lo que ha generado en el colectivo una actitud de mejora continua y poca resistencia al cambio. Esta situación de evolución constante ha llevado a la farmacia hospitalaria a convertirse en una perfecta aliada de la innovación (y viceversa), ya que la innovación le ha permitido evolucionar, y la evolución nos permite incorporar innovación continuamente. La innovación dentro de un servicio de farmacia hospitalaria (SFH) es una línea estratégica transversal que permite su mejora continua, aportando valor extra a los procesos y suprimiendo aquellos ineficaces. Fomentar la cultura innovadora dentro de un SFH abriéndola más allá de sus fronteras es una estrategia óptima para la mejora continua y para ser de mayor utilidad en el seno del hospital, pero también fuera del mismo<sup>57</sup>.

La necesidad de “reinventarse” de la farmacia hospitalaria requiere de una estrategia innovadora que sea colaborativa, permeable y multidireccional, y donde la resolución de problemas esté más orientada a las necesidades del paciente y menos al medicamento. Esto permitiría el acceso del talento externo y la exploración de nuevos servicios y competencias del farmacéutico de hospital.

La posición del farmacéutico dentro del proceso farmacoterapéutico ha permitido establecer relaciones profesionales con todos los agentes implicados dentro del mismo (industria farmacéutica, gestores, instituciones sanitarias, prescriptores, personal de enfermería, pacientes, etc.). Por el mismo motivo es frecuente también que existan conexiones con el ámbito académico (universidades) e investigador (centros de I+D+i). Sin embargo, uno de los potenciales agentes externos cuya relación con la farmacia hospitalaria está por explorar son, por ejemplo, las “startups de salud”.

Debido a la cantidad de *partners* potenciales que tiene la farmacia hospitalaria, es razonable pensar que el farmacéutico hospitalario se encuentra en una situación privilegiada para promover, impulsar, coordinar y liderar proyectos de innovación abierta que estén relacionados con medicamentos y la mejora de sus resultados en salud en los pacientes.

Asimismo, el farmacéutico de hospital, como profesional sanitario experto en medicamentos y su entorno, tiene conocimientos y competencias para ejercer el papel de “*partner* de salud” de los diferentes agentes dentro de un modelo de innovación abierta, ya sea en funciones clínicas directas, gestoras y/o consultoras, como de investigación tanto clínica como traslacional.

El modelo de innovación abierta facilita la generación de ideas entre cualquier profesional sanitario, usuario y agente externo, lo que ayuda a proporcionar nuevas propuestas de mejora capaces de generar grandes cambios en la forma de concebir un SFH, un hospital o el propio sistema sanitario. Este modelo se considera también un tipo de innovación social porque el proceso de innovación pretende contar siempre con la visión y el punto de vista del paciente para idear y diseñar nuevos y mejores productos o servicios sanitarios. Ese debe ser el objetivo. Es por ello que la innovación abierta fomenta la cultura innovadora y genera en las organizaciones sanitarias un ambiente óptimo (caldo de cultivo) para la generación de ideas o proyectos desde las diferentes perspectivas y conocimientos de los participantes, cuya simbiosis busca la creación de ese valor añadido en forma de nuevos y más preferibles servicios o productos<sup>58</sup>.

En lo que respecta a la farmacia hospitalaria, la experiencia con la innovación abierta todavía es muy escasa. Destacan algunos proyectos específicos donde han participado farmacéuticos hospitalarios (*NeoStart*, <http://neostart.es/>) y algunos propuestos en el Servicio Gallego de Salud (SERGAS), que incluyen actuaciones colaborativas en procesos como:

- Gestión logística de farmacia en un servicio de urgencias.
- Rediseño del servicio de farmacia externa desde la perspectiva del usuario.
- Pacientes institucionalizados polimedcados.
- Prevención de errores de medicación.

A pesar de que la innovación abierta es aún una desconocida dentro de los SFH, esta es susceptible de complementar a la innovación habitual en cualquiera de sus áreas habituales (la terapéutica-asistencial, la de gestión-logística y la tecnológica), pudiendo así aportar un nuevo enfoque a cada proceso gracias a la visión y colaboración externa que proporciona el resto de agentes colaboradores, incluidos los pacientes (Figura 4)<sup>59</sup>.

Algunas *acciones y estrategias* para impulsar la innovación abierta en un SFH son las siguientes:

- Incorporar al farmacéutico de hospital dentro del comité de innovación del hospital.
- Crear un área específica para la innovación y la investigación del SFH, como por ejemplo iPHARMA del Hospital Gregorio Marañón<sup>60</sup>.
- Realizar talleres de innovación con pacientes para conocer su visión: los productos y servicios que cuentan desde las fases iniciales del proyecto con el usuario (paciente) tienen una probabilidad de éxito mayor.
- Realizar reuniones interdisciplinarias de innovación con diferentes colaboradores internos y externos del hospital, para buscar soluciones a problemas comunes del hospital o específicos del SFH.
- Organizar eventos o jornadas interdisciplinarias (tipo "*Hackathon*").
- Construir y utilizar una plataforma de innovación abierta para nuestro "ecosistema".

Por tanto, la innovación abierta es una oportunidad prometedora para hacer frente a los retos transformadores actuales de la farmacia hospitalaria y del modelo del SNS, aunque en ambos casos se encuentra aún en estadios precoces y está por explorar<sup>61</sup>.

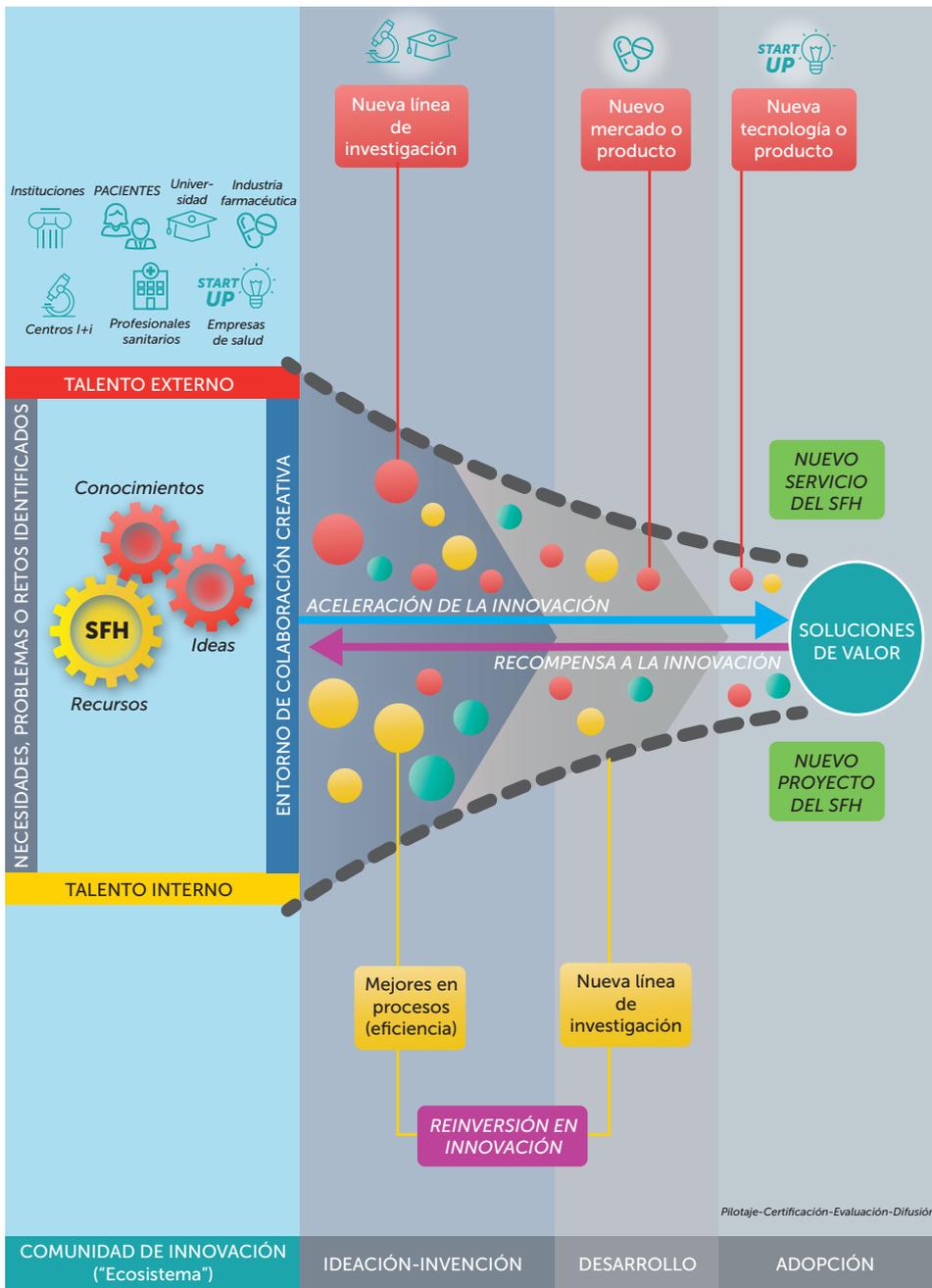


Figura 4. Proceso de innovación abierta en farmacia hospitalaria.

SFH: servicio de farmacia hospitalaria.

Adaptada de Dandonoli, 2013<sup>42</sup>.

## DIEZ CLAVES, RECOMENDACIONES Y PASOS A SEGUIR PARA LA INNOVACIÓN ABIERTA EN SALUD

La innovación abierta en salud trata de conectar, cooperar y crear para mejorar. Sus objetivos generales son dos, ganar en eficiencia y aportar valor añadido a los pacientes y a la organización<sup>62</sup>.

Para iniciar, desarrollar y mantener una estrategia sólida de innovación abierta dentro de una organización sanitaria y conseguir los objetivos es necesario seguir una serie de pasos y recomendaciones<sup>63-66</sup>, que se concretan en diez claves.

### 1. Realizar un análisis interno

Identificar el propósito de nuestra organización y localizar las necesidades de los pacientes, mejoras para nuestro servicio o retos por resolver. También es necesario establecer objetivos concretos, indicadores y una estrategia a seguir para conseguirlos.

### 2. Prepararse para la colaboración: cultura innovadora de la organización

La cultura y experiencia en innovación dentro de una organización tiene una gran importancia para tener éxito en una estrategia de innovación abierta. Es fundamental conocer el punto de partida de la cultura innovadora de la organización y su mentalidad ("mindset") para establecer si es viable la estrategia o es necesario antes cultivar y fomentar la innovación interna. Es importante alinear los objetivos de la innovación con los objetivos estratégicos de la organización, así como contar con el apoyo directivo y formar un equipo de trabajo interno que gestione las primeras actividades necesarias para la innovación abierta. Para que la organización se abra al exterior es necesario que primero se abra internamente, por lo que el compromiso y actitud del equipo es fundamental. También es recomendable establecer unos indicadores del proceso de innovación abierta que permitan medir resultados y realizar un adecuado seguimiento.

### 3. Realizar un análisis externo y desarrollar un plan de comunicación

Localizar a nuestros posibles "partners de salud" y fomentar la creación de nuestra comunidad de innovación. Para ello es necesario establecer una estrategia de comunicación externa con el objetivo de encontrar y atraer colaboradores, y conseguir visibilidad en la comunidad sanitaria innovadora. La comunicación y difusión de nuestros retos fuera de nuestro círculo es útil para que accedan a él mayor número de ideas externas y aumente la participación. Algunas estrategias que se utilizan para ello son la explotación de redes sociales y el lanzamiento de retos a la comunidad sanitaria, o también la organización de jornadas de *networking-coworking* donde se puedan conectar las diferentes partes interesadas en la innovación sanitaria. También suelen organizarse jornadas o premios tipo "Hackathon", donde se favorece la interacción y creatividad entre

asistentes y se compite por un premio entre grupos interdisciplinarios por la mejor idea o proyecto. Ejemplo de ello son los “*Hackathon de Salud*” organizados por la Asociación de Investigadores en eSalud (AIES) y la agencia de comunicación COM SALUD (<http://laesalud.com/hackathonsalud/>) en los últimos años.

#### 4. Crear una plataforma para la gestión de ideas y proyectos

Construir una plataforma *online* para la gestión de la innovación colaborativa: es importante disponer de un canal único y abierto que permita crear una red dinámica (“ecosistema”) de personas, donde se propongan ideas externas, se debatan y se puedan valorar. Esta debe facilitar la gestión de los proyectos que posteriormente puedan surgir. La web 2.0 y las TIC, debido a su facilidad para interconectar a los agentes innovadores interesados (“*stakeholders*”) y potenciar la colaboración no presencial, han permitido que la innovación abierta haya crecido en popularidad en los últimos años en muchas organizaciones, tanto dentro como fuera del ámbito sanitario. Las plataformas de colaboración sirven a las organizaciones para desarrollar su modelo de innovación abierta facilitando la comunicación, colaboración y el desarrollo de ideas y soluciones entre los profesionales sanitarios, investigadores, proveedores, clientes y pacientes. Ejemplos de estas plataformas son *Induct* (<http://www.inductsoftware.com>), usada en varios proyectos españoles para conectar comunidades sanitarias y gestionar el proceso de innovación de forma abierta, o *ehCOS* (<http://www.ehcos.com>).

Algunas organizaciones sanitarias españolas que han apostado por la innovación abierta como modelo complementario de innovación son el Instituto Catalán de Salud (*Innobics*, <https://innobics.induct.no>), el Servicio Gallego de Salud (*Comunidad ACIS*, <http://acis.sergas.es/Paxinas/web.aspx>) y el Instituto de Salud Carlos III (*CoLaboratorio*, <http://www.colaboratoriosalud.es/>).

Entre las herramientas 2.0 más utilizadas en el mundo sanitario destacan las aplicaciones móviles de salud (“*apps* de salud”). La mayoría de estas aplicaciones destacan por su facilidad de uso, por poder ser utilizadas en varios dispositivos simultáneamente y por su sincronización a tiempo real. Actualmente existe una gran oferta de *apps* que pueden usarse para la comunicación y el trabajo colaborativo entre organizaciones. Además, son gratuitas en sus versiones básicas y disponibles en los dos sistemas operativos más populares. Algunos ejemplos de estas aplicaciones son *Trello* (<https://trello.com/>), *Asana* (<https://asana.com>), *Slack* (<https://slack.com>) y *Redbooth* (<https://redbooth.com/es>).

#### 5. Promover la colaboración creativa

Compartir conocimientos, ideas y recursos para favorecer la colaboración creativa, efectiva y de confianza, escuchando visiones y perspectivas distintas a las nuestras (proceso de co-creación). Para ello resulta de utilidad incorporar dinámicas de equipo basadas en “*Design thinking*” dentro del proceso de innovación abierta, para favorecer la lluvia de

ideas orientadas a buscar soluciones que satisfagan las necesidades del paciente o para la resolución creativa de problemas reales<sup>67</sup>. Esta metodología es utilizada por el centro de innovación de la Clínica Mayo (<http://centerforinnovation.mayo.edu/>).

## 6. Fomentar la participación e incentivar a la comunidad

La participación es una parte importante del proceso de innovación creativa, por lo que se necesitan acciones que la fomenten, como pueden ser:

- Introducción del perfil innovador como un parámetro más de evaluación dentro de la carrera profesional.
- Introducir la innovación como una parte más dentro de los objetivos anuales de la organización.
- Lanzamiento de retos en foros abiertos con un sistema de premios.

## 7. Generar el desarrollo y la supervivencia de las ideas más “fuertes”

Para seleccionar adecuadamente las mejores ideas debe realizarse una evaluación objetiva de las mismas. Para ello se establecen criterios teniendo en cuenta si la idea es deseable desde el punto de vista del paciente y de la organización, y si es técnicamente y económicamente viable. Otras consideraciones a valorar es el alineamiento con los objetivos prioritarios de la organización y el impacto positivo (valor añadido) que puede generar en el paciente.

## 8. Evaluación continuada

Realizar el seguimiento de indicadores y medir los resultados del proceso integral de innovación, incluyendo el impacto global y específico de los productos y servicios que la innovación proporciona.

## 9. Difusión de resultados

Publicar las propuestas seleccionadas a la comunidad científica y difundir los resultados del proceso innovador de acuerdo con la estrategia de comunicación, para mejorar la visibilidad de la estrategia y seguir atrayendo nuevos colaboradores.

## 10. Retroalimentar el sistema

Retroalimentar el ecosistema con recompensa por la innovación mediante los incentivos previamente acordados.

## Bibliografía

1. Chesbrough H. Open innovation: the new imperative for creating and profiting from technology. Boston: Harvard Business School; 2003.
2. Chesbrough H. The logic of open innovation: managing intellectual property. *California Management Review*. 2003;45(3):33-58.
3. Chesbrough H. The era of Open Innovation. *MIT Sloan Management Review*. 2003;44(3):35-41.
4. Porter M. The competitive advantage of nations. Nueva York: Free Press; 1990.
5. Von Hippel E. Democratizing innovation. London: MIT Press Books; 2005.
6. Toffler A. The third wave: The classic study of tomorrow. New York: Bantam; 1980.
7. Lüthje C, Herstatt C, von Hippel E. User-innovators and "local" information: The case of mountain biking. *Research Policy*. 2005;34(6):951-65.
8. González-Sánchez R, García-Muñiza FE. Innovación abierta: Un modelo preliminar desde la gestión del conocimiento. *Intangible Capital*. 2011;7(1):82-115.
9. Levine R, Locke C, Searls D, Weinberger D. The cluetrain manifesto: The end of business as usual. *New York Times book review*. 2000;105(13):17-8.
10. Katz R, Allen TJ. Investigating the not invented here (NIH) syndrome: a look at the performance, tenure, and communication patterns of 50 R&D Project groups. *R&D Management*. 1982;12(1):7-19.
11. European Commission, (2016). Open innovation 2.0 yearbook 2016. Luxembourg: European Commission, Directorate-General for Communications Networks, Content and Technology; 2016. Disponible en: [http://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc\\_id=16072](http://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc_id=16072) [consultado 25 de septiembre de 2017].
12. Dahlander L, Gann DM. How open is innovation? *Research Policy*. 2010;39(6):699-709.
13. Gassmann O, Enkel E. Towards a theory of open innovation: three core process archetypes. *R&D Management Conference*; 2006.
14. Henkel J. Selective revealing in open innovation processes: the case of embedded Linux. *Research Policy*. 2006;35(7):953-69.
15. Creative Commons (2017). Creative Commons [online]. Disponible en: <https://creativecommons.org/> [consultado 25 de septiembre de 2017].
16. Laursen K, Salter S. Open for innovation: The role of openness in explaining innovation performance among UK manufacturing firms. *Strategic Management Journal*. 2006;27:131-50.
17. Gassmann O, Enkel E, Chesbrough H. (2010). The future of open innovation. *R&D Management*. 2010;40(3):213-21.
18. Bravo-Ibarra ER, Herrera L. Capacidad de innovación y configuración de recursos organizativos. *Intangible Capital*. 2009;5(3):301-20.
19. Powell WW, Koput KWS, Mith-Doerr L. Interorganizational collaboration and the locus of innovation: Networks of learning in biotechnology. *Administrative Science Quarterly*. 1996;41(3):116-45.
20. Lerner J, Tirole J. Some simple economics of open source. *Journal of Industrial Economics*. 2002;50(2):197-234.
21. Miron E, Erez M, Naveh E. Do personal characteristics and cultural values that promote innovation, quality, and efficiency compete or complement each other? *Journal of Organizational Behavior*. 2004;25:175-99.
22. Weinzimmer LG, Esken CA. Learning from mistakes: how mistake tolerance positively affects organizational learning and performance. *The Journal of Applied Behavioral Science*. 2017;0021886316688658.
23. Howe J. The rise of crowdsourcing. *Wired Magazine*. 2006 June.
24. Howe J. Crowdsourcing: why the power of the crowd is driving the future of business. New York: Three Rivers Press; 2009.
25. Poetz MK, Schreier M. The value of crowdsourcing: can users really compete with professionals in generating new product ideas? *Journal of Product Innovation Management*. 2012;29(2):245-56.

26. Estellés-Arolas E, González-Ladrón-De-Guevara F. Towards an integrated crowdsourcing definition. *Journal of Information Science*. 2012;38(2):189-200.
27. Bugshan H. Co-innovation: the role of online communities. *Journal of Strategic Marketing*. 2015;23(2):175-86.
28. Foray D. *The Economics of Knowledge*. MIT; 2004.
29. Seltzer E, Mahmoudi D. Citizen participation, open innovation, and crowdsourcing: Challenges and opportunities for planning. *CPL Bibliography*. 2013;28(1):3-18.
30. Schildhauer T, Voss H. Open Innovation and Crowdsourcing in the Sciences. *Opening Science*; 2014. p. 255-69.
31. Simmons BD, Lintott C, Willett KW, Masters KL, Kartaltepe JS, Häußler B, et al. Galaxy Zoo: Quantitative Visual Morphological Classifications for 48,000 galaxies from CANDELS. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, stw2587; 2016.
32. Huizingh EK. Open innovation: State of the art and future perspectives. *Technovation*. 2011;31(1):2-9.
33. Kathan W, Hutter K, Füller J, Hautz J. Reciprocity vs. free-riding in innovation contest communities. *Creativity and Innovation Management*. 2015;24(3):537-49.
34. López J, García A. Innovación abierta: desafíos organizacionales de este modelo de gestión de la innovación para las empresas. *Revista Galega de Economía*. 2010;19:1-13.
35. Foro de Transformación Sanitaria: Las claves de la Sostenibilidad del Sistema Sanitario [internet]. Dbs.deusto.es. 2015. Disponible en: <http://dbs.deusto.es/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Expires&blobheadername2=content-type&blobheadername3=MDT-Type&blobheadername4=Content-Disposition&blobheadervalue1=Thu%2C+10+Dec+2020+16%3A00%3A00+GMT&blobheadervalue2=application%2Fpdf&blobheadervalue3=abinary%3Bcharset%3DUTF-8&blobheadervalue4=inline%3Bfilename%3D%22Las+claves+de+la+Sostenibilidad+del+Sistema+Sanitario.pdf%22&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1344400376083&ssbinary=true> [consultado 25 de septiembre de 2017].
36. Mayol J. From Innovation to the Transformation of Healthcare [online] *Smartandhealth.com*. 2016 Apr. Disponible en: <http://www.smartandhealth.com/index.php/homepage-2/96-expert/385-from-innovation-transformation-healthcare> [consultado 25 de septiembre de 2017].
37. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Chapter 2: Improving the 21st-century Health Care System. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222265> [consultado 25 de septiembre de 2017].
38. Wicks P, Hotopf M, Narayan V, Basch E, Weatherall J, Gray M. It's a long shot, but it just might work! Perspectives on the future of medicine. *BMC Med*. 2016;14(1):176.
39. Sociedad Española de Informática de la Salud. Hacia la transformación digital del Sector de la Salud: 10 medidas para su impulso [internet]. 2017 Disponible en: <http://www.seis.es/documentos/TransformacionDigital/LA%20TRANSFORMACION%20DIGITAL%20DEL%20SECTOR%20SALUD%20EN%20ESPA%C3%91A.pdf> [consultado 25 de septiembre de 2017].
40. Kostkova P. Grand challenges in digital health. *Frontiers in Public Health*. 2015;3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419711/pdf/fpubh-03-00134.pdf> [consultado 25 de septiembre de 2017].
41. Priyadarshini A, Quinlan M, Doyle G. Connected Health: An open innovation perspective. *Applied Clinical Research, Clinical Trials and Regulatory Affairs*. 2017;4(1):55-9.
42. Dandonoli P. Open innovation as a new paradigm for global collaborations in health. *Globalization and Health* [internet]. 2013;9(1):41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000780> [consultado 25 de septiembre de 2017].
43. Schuhmacher A, Trill PG, Henning G, Gassmann O. Models for open innovation in the pharmaceutical industry. *Drug Discov Today*. 2013;18(23-24):1133-7.
44. Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M. Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *J Transl Med*. 2016;14(1):105.

45. Scannell J, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Mar 1;11(3):191-200.
46. Kaitin K. Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2010;87(3):356-361.
47. Marcello R, Carroll G, Vadnerkar G, Volini A. Executing an open innovation model: Cooperation is the key to competition for biopharmaceutical companies [internet]. Deloitte Center for Health Solutions 2015. Disponible en: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-lshc-open-innovation.pdf> [consultado 25 de septiembre de 2017].
48. Munksgaard KB, Majbritt RE, Clarke AH, Løwe Nielsen S. Open innovation in public-private partnerships? *Ledelse & Erhvervsøkonomi.* 2012;02:41-51. Disponible en: [https://www.djoef-forlag.dk/services/djm/ledelsedocs/2012/2012\\_2/le\\_2012\\_2\\_4.pdf](https://www.djoef-forlag.dk/services/djm/ledelsedocs/2012/2012_2/le_2012_2_4.pdf) [consultado 25 de septiembre de 2017].
49. Reichman M, Simpson PB. Open innovation in early drug discovery: Roadmaps and roadblocks. *Drug Discov Today.* 2016;21(5):779-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.12.008> [consultado 25 de septiembre de 2017].
50. Gambo F, Sanz L, Vidal J, de Cozar C, Álvarez E, Lavandera J, et al. Thousands of chemical starting points for antimalarial lead identification. *Nature.* 2010;465(7296):305-10.
51. Almela MJ, Lozano S, Lelièvre J, Colmenarejo G, Coterón JM, Rodrigues J, et al. A new set of chemical starting points with plasmodium falciparum transmission-blocking potential for antimalarial drug discovery. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0135139.
52. Schuurman J, Graus Y, Labrijn A, Ruuls S, Parren P. Opening the door to innovation. *mAbs.* 2014;6(4):812-9.
53. Proyecto Imagine Express de Otsuka [internet]. Senefro.org. 2017. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d\\_op=view&idnew=1070](http://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1070) [consultado 25 de septiembre de 2017].
54. Arenaza AE, Blasco I, Cajaraville G, Calle C, Calleja MA, Cañadas M, et al. 12 experiencias para transformar la Farmacia Hospitalaria [internet]. [www.sefh.es](http://www.sefh.es). 2016. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/12ExpFH2/12ExperienciasFHospitalaria.pdf> [consultado 25 de septiembre de 2017].
55. Bermejo T, Calleja MA, Cañadas ML, del Llano-Señaris JE, Hidalgo A, Mangues MA, et al. 10 temas candentes de la Farmacia Hospitalaria [internet]. [www.sefh.es](http://www.sefh.es). 2015. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/temas\\_candentes/10\\_temas\\_candentes.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/temas_candentes/10_temas_candentes.pdf) [consultado 25 de septiembre de 2017].
56. Abramowitz P. The evolution and metamorphosis of the pharmacy practice model. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(16):1437-46.
57. Huete L, Herranz A. La innovación en farmacia hospitalaria. *Farmacia Hospitalaria.* 2009;33(1):1-3.
58. Bullinger A, Rass M, Adamczyk S, Moeslein K, Sohn S. Open innovation in health care: Analysis of an open health platform. *Health Policy.* 2012;105(2-3):165-75.
59. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Innovación en Procesos nº 7. Barcelona: Bayer Hispania SL; 2017 [internet]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/monofh7/Monografia\\_FH7\\_final.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/monofh7/Monografia_FH7_final.pdf) [consultado 25 de septiembre de 2017].
60. Líneas de investigación del Servicio de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón (Madrid, España) [Internet]. Madrid.org. 2017 Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354211952235&language=es&pagename=HospitalGregorioMaranon%2FPage%2FHG-MA\\_contenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354211952235&language=es&pagename=HospitalGregorioMaranon%2FPage%2FHG-MA_contenidoFinal) [consultado 25 de septiembre de 2017].
61. Wass S, Vimarlund V. Healthcare in the age of open innovation – A literature review. *HIM J.* 2016 Dec;45(3):121-33.
62. Clulow S. Open innovation strategies in the healthcare industry. Nine Sigma Europe [internet]. [www.ninesigma.com](http://www.ninesigma.com). Disponible en: [http://www.ninesigma.com/File%20Library/White%20Papers%20and%20Reports/Open-Innovation-in-Healthcare-Final\\_U-S.pdf](http://www.ninesigma.com/File%20Library/White%20Papers%20and%20Reports/Open-Innovation-in-Healthcare-Final_U-S.pdf) [consultado 25 de septiembre de 2017].

63. Curley M. Twelve principles for open innovation 2.0. *Nature*. 2016;533(7603):314-6.
64. Lindegaard S. 7 steps to open innovation [online] 2015. Available at: [http://www.dac.dk/media/51387/Stefan%20Lindegaard,%2015Inno\\_7%20Steps%20for%20Open%20Innovation%20by.pdf](http://www.dac.dk/media/51387/Stefan%20Lindegaard,%2015Inno_7%20Steps%20for%20Open%20Innovation%20by.pdf) [consultado 25 de septiembre de 2017].
65. Mayol J. Cómo convertirse en un Príncipe de la Innovación. TEDxEPHOS [Video File]. 17 de Enero de 2017. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=F1KiVpgrSiE> [consultado 25 de septiembre de 2017].
66. TIC para Gobierno Abierto. Innovación abierta por medios electrónicos [internet]. Disponible en: [http://estrategia.gobiernoenlinea.gov.co/623/articles-8250\\_Guiainnovacion.pdf](http://estrategia.gobiernoenlinea.gov.co/623/articles-8250_Guiainnovacion.pdf) [consultado 25 de septiembre de 2017].
67. Roberts J, Fisher T, Trowbridge M, Bent C. A design thinking framework for healthcare management and innovation. *Healthcare*. 2016;4(1):11-4.

[8]

***Big data* y su utilidad  
en investigación e  
innovación sanitaria**

Ignacio Hernández Medrano  
Sergio Plata Paniagua

**N**os dirigimos exponencialmente hacia un lugar en que distintas tecnologías disruptivas convergerán para transformar el modelo sanitario en una atención basada en grandes bases de datos y en los consiguientes algoritmos de inteligencia artificial que de ellas se derivan. Esto se traducirá previsiblemente en una mejora de los resultados en salud y de la eficiencia del sistema sanitario.



# [8]

## Introducción

### La digitalización de la salud

Muchas de las industrias que eran previamente analógicas han venido digitalizándose progresivamente (por ejemplo, la música, la banca, etc.), de forma que han pasado del mundo físico al soporte informático. Lo interesante de la digitalización en cualquier campo es que hace todo más accesible, más barato; lo democratiza. La medicina no tiene por qué ser diferente y parece que ya le ha llegado su turno<sup>1</sup>.

En efecto, el sector sanitario se ha resistido 30 años a la transformación digital. Se trata de un sector conservador y probablemente debe serlo; como la aviación, allá donde los riesgos vitales son altos, es lógico que la innovación camine despacio. A esto hay que sumar el factor humano, la cultura, etc., ya que las tecnologías cambian pero las personas, no. Lleva tiempo, sí, pero, como en toda tecnología, cuando los beneficios son tan elevados como los que estamos empezando a comprobar, algo explota y entonces ya no tiene retorno<sup>2</sup>.

### Convergencia tecnológica

El fenómeno más llamativo que explica lo que está sucediendo en este sector es el de la convergencia tecnológica. Acceso a internet, robótica, datos, etc.; en efecto, para que la transformación haya empezado a suceder han tenido que combinarse diversas tecnologías exponenciales de orígenes diferentes, que ya han entrado de pleno en su curva de aceleración.

Las tecnologías exponenciales son aquellas que, una vez surgen, suelen pasar bastantes años (o décadas) en la parte plana de la curva, pero que, una vez despegan, presentan una aceleración imparable, hasta el punto de generar caos y asombro. La informática o la telefonía son algunos ejemplos; en el caso particular de la computación, la Ley de Moore es la que define ese crecimiento exponencial (Figura 1).

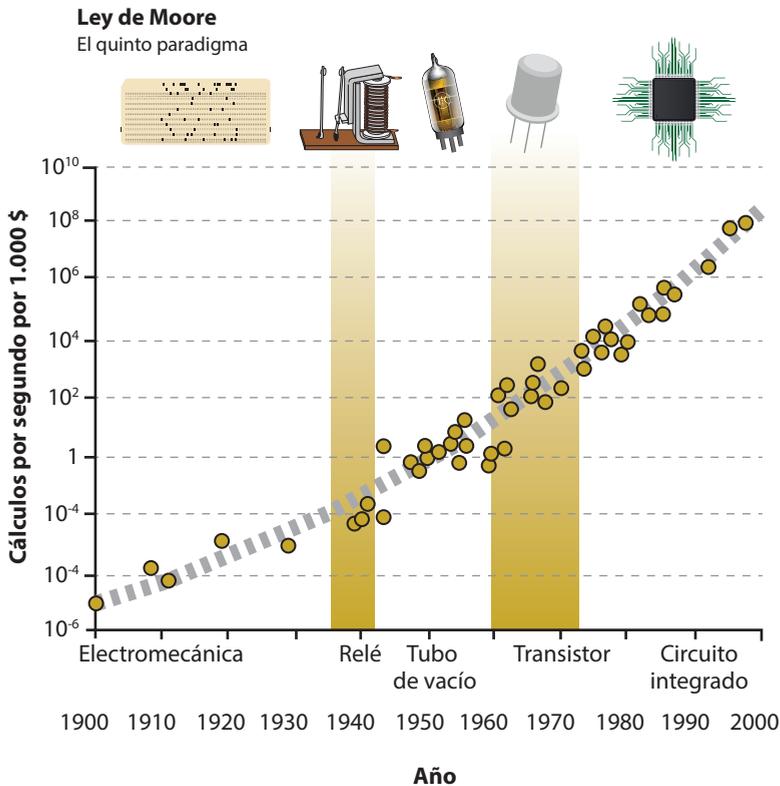


Figura 1. Ley de Moore.

## Democratización sanitaria y brecha digital

La pasión de los precursores de la salud digital debe ser la de conseguir que todos los pacientes tengan acceso al mejor conocimiento médico posible, conscientes de que lo que estamos viviendo no es un pequeño paso en términos de integración llegada al sector de discretas innovaciones, sino un hecho disruptivo en la democratización de la situación clínica que va a cambiar por completo la forma en que entendemos la medicina<sup>3</sup>.

En este punto, resulta necesario advertir un hecho que suele escaparse a muchos tecnólogos y que resulta importante valorar a la hora de evaluar este tipo de innovaciones. Si bien cada vez hay un mayor número de pacientes con los que resulta más cómodo emplear tecnologías de la información, no puede olvidarse la brecha digital: la mayor parte de los pacientes que entran en nuestras consultas tienen serios problemas para usar este tipo de

funcionalidades por un sencillo problema de alfabetización (convencional o digital). Solo se tendrá éxito en este campo teniendo en cuenta el carácter antropológico de la delicada relación médico-enfermo, la inclinación al ritual al que antropológicamente tendemos a someternos cuando estamos enfermos<sup>4</sup>.

## La inflación de la información médica: datos exponenciales

Una pregunta que todo buen evaluador debe hacerse es: ¿realmente hace falta más salud digital o solo se trata de un grupo de emprendedores deseando hincar el diente a un sector con jugosos presupuestos y aún sin trillar?<sup>5</sup>.

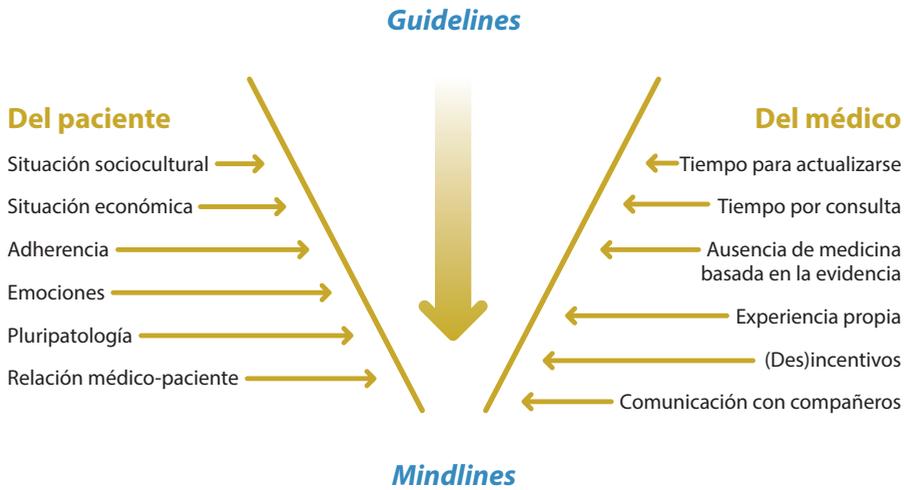
Pues bien, resulta que al tiempo que la población envejece cada vez más (y por ello tenemos más y más pacientes, hecho que se ha denominado "presión asistencial"), la tecnología sanitaria crece de forma exponencial, por lo que estamos generando una especie de inflación de la ciencia, por la que producimos más conocimiento del que podemos asimilar.

La información médica se duplica cada 5 años y se ha calculado que en 2020 habrá 200 veces más información por especialidad de la que un médico podría absorber; hoy sabemos que los profesionales tenemos hasta una duda cada dos pacientes. Este problema se agrava en el caso de las especialidades generalistas. Quizás hayan notado que, a diferencia de lo que sucedía en épocas pasadas, hoy ya no tenemos tiempo para mantenernos actualizados. Este hecho explica bien por qué solo una de cada cinco decisiones médicas está rigurosamente basada en la evidencia. Este fenómeno tan incómodo, el de la *variabilidad*, es sin duda uno de los peores enemigos de nuestros pacientes. Es ahí donde los profesionales nos dotamos de una nueva arma para hacer frente a todo este fenómeno, una herramienta que permite agrupar el conocimiento colectivo haciendo valer a las *mindlines* frente a las *guidelines*: esto es el *big data* aplicado a sanidad (Figura 2).

## Real world evidence

### Medicina generadora de evidencia

Un ejemplo del poder del *big data* es el que representa cualquier plataforma capaz de analizar, resumir y presentar de forma sencilla la información médica contenida en el conjunto de historias clínicas electrónicas (HCE) para



**Figura 2. Embudo de la evidencia: razones para la transición de *guidelines* a *mindlines* en la práctica clínica real.**

su reutilización en la práctica clínica en tiempo real. Esta información reviste gran valor al presentar el fiel reflejo de la forma de pensar de los clínicos a la hora de enfrentarnos a los problemas de los pacientes en condiciones reales de incertidumbre (*real world evidence*). Se trata de una información muy valiosa, que no está en los libros ni en las publicaciones científicas. Dicho de otra forma, con ello estamos avanzando desde la *medicina basada en la evidencia* hacia un nuevo horizonte que podemos llamar *medicina generadora de evidencia*, ya que con cada búsqueda literalmente se genera un nuevo conocimiento que previamente no existía. Lo previsible es que en los siguientes años asistamos a una coexistencia de ambas: medicina basada en la evidencia para generar conocimiento y medicina generadora de evidencia para matizarlo y generalizarlo.

Ya tenemos en España algún caso de éxito que trabaja en este sentido. Han aparecido *start-ups* que se han especializado en la generación de un sistema de apoyo a la decisión médica, basado en la experiencia colectiva previa, que hace posible aumentar la habilidad de la mente humana (que por supuesto sigue siendo necesaria) con la capacidad aumentada que otorga la computación. La solución basa su propuesta de valor en la posibilidad de que cualquier médico, desde cualquier consultorio, por pequeño y distante que esté, puede tener una experiencia, que, imagínense, sea similar a entrar en una habitación donde estuvieran los mejores especialistas en una materia y preguntarles su opinión colectiva sobre cualquier problema clínico específico.

## Inteligencia colectiva

Una forma de ilustrarlo consiste en considerar la forma en la que trabaja la página web Wikipedia, la cual fundamentalmente se alimenta de lo que el conjunto de la comunidad de internet va aportando. Sin unas reglas conocidas, a modo de “caja negra”, la “sabiduría de las masas” o “inteligencia colectiva” es capaz de llegar a hechos ciertos. Pues bien, los nuevos métodos de agregación de datos van a permitirnos poner en marcha algoritmos con un nivel de precisión suficientemente alto como para poder llevar a cabo una considerable parte de la tarea diagnóstica o terapéutica (Figura 3).



Figura 3. Interfaz del software Savana Consulta®.

## Inteligencia artificial

### La bicicleta de la mente

Steve Jobs dijo: “El ordenador es la bicicleta de la mente”. Como decíamos, a diferencia de épocas pasadas, hoy ya no tenemos tiempo para mantenernos actualizados. Ante esta situación, a los profesionales sanitarios se nos abre una posible salida: dejar progresivamente el diagnóstico y el tratamiento en manos de la computación. Hay especialidades más sensibles que otras; la imagen radiológica, por ejemplo, parece más fácilmente computarizable, y en menos tiempo del que creemos estas tareas estarán automatizadas<sup>6</sup>.

La capacidad de ofrecer datos a nuestros ordenadores ha crecido de forma tan exponencial que hace poco hemos pasado de “programarlos” a “enseñarles”.

En efecto, con técnicas como las “redes neuronales recurrentes” ofrecemos a la computación los secretos estructurales de nuestra corteza cerebral humana, lo que les permite aumentar su rendimiento de forma cualitativa. Hoy ya disponemos de máquinas capaces de observar imágenes, textos o vídeos, aprender de ellos y generar nueva información de creación propia. Su incorporación de patrones en el aprendizaje, como hace un niño cuando va al colegio o experimenta, está abriendo brechas en la gestión del conocimiento de repercusión aún no imaginable.

## El paradigma de los algoritmos

Qualcomm Tricorder (en homenaje a la saga *Star Trek*) es el nombre del XPrize de 10 millones de dólares que Peter Diamandis ofrece al equipo que consiga diseñar un algoritmo que diagnostique mejor que un equipo de médicos entrenado. ¿Creen que no se conseguirá nunca? Desde que se convocó hace 3 años, ya compiten 330 equipos de todo el mundo, y algunos de estos proyectos ya se encuentran en fases de ensayo clínico. Antes de lo que creemos será mala praxis no consultar con los sistemas expertos.

Sin embargo, en el mundo de la inteligencia artificial existe un fenómeno conocido como la “última milla”, por el cual el 10-15% de las tareas no son resolubles por las máquinas. Imaginemos, pues, que en unos 10 años contaremos con un flujo de trabajo en el proceso asistencial en el cual potentes algoritmos ofrecerán opciones diagnósticas y terapéuticas a un médico, cuya función será la de validador; algo así como el corrector ortográfico de un procesador de textos. En cualquier caso, en menos de lo que nuestra intuición es capaz de anticipar, será rutinario consultar con la inteligencia artificial, porque para estar ahí no necesitamos ordenadores perfectos, sino lo suficientemente buenos para reducir los errores que cometemos hoy.

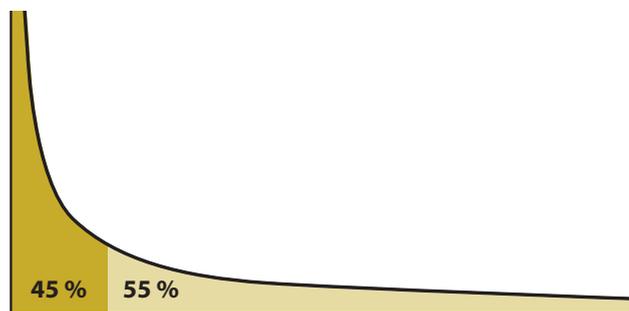
## Big pharma

### Lo que se digitaliza se democratiza

Ya sean discos, libros o cámaras de fotos, cuando los objetos pasan del mundo físico al mundo virtual, cuando se desmaterializan, su precio cae dramáticamente y pasan a estar al alcance de muchas más personas. Cada nueva copia tiene un precio infinitesimalmente pequeño, que tiende a cero, con la ventaja añadida de que dichas copias pueden adaptarse e individualizarse a cada necesidad particular. Si no están seguros de ello, miren su teléfono móvil.

## “Amazonización” del descubrimiento de fármacos

Este fenómeno se ha venido a conocer como “amazonización”, debido a que Amazon, el grande de la logística mundial, basa su éxito precisamente en esto: vender pocas copias de muchas cosas distintas a muchas personas, con un coste de producción muy bajo, lo que recibe el nombre de “*long tail*” (Figura 4), en referencia a la curva que lo representa gráficamente. Es, en resumen, lo contrario de la aproximación “*blockbuster*”, muy de las décadas pasadas, que basa cualquier éxito en un solo producto estrella que mucha gente, con suerte, adquiere<sup>7,8</sup>.



**Figura 4. El fenómeno “*long tail*”: el 55% de los beneficios se deben a la venta de un escaso número de ejemplares, pero entre una amplia variedad de productos.**

Resulta que en el desarrollo de fármacos la llegada de la supercomputación está permitiendo que este mismo fenómeno de digitalización pueda suceder. Producir muchos fármacos, cada uno para pocos pacientes, siguiendo un comportamiento “*long tail*”, es precisamente lo que demanda por su naturaleza cualquier enfermedad rara. Pero no solo en lo raro, también en lo frecuente la oportunidad que se abre es enorme, por medio de la medicina personalizada; la combinación de genómica y *big data* va a permitirnos saber qué fármacos requiere cada paciente, y, por su parte, la “amazonización” va a permitirnos fabricarlo a precios y velocidad cada vez menores. La democratización del descubrimiento de nuevos fármacos está cada vez más cerca<sup>9,10</sup>.

Recibir en la consulta a un paciente agradecido porque el fármaco prescrito en la cita previa le ha aliviado los síntomas es una enorme satisfacción, a la que uno nunca se acostumbra. Ahora bien, hacerse consciente de que vivimos en una revolución tecnológica silenciosa en la producción de fármacos, con una capacidad de impacto hasta ahora inimaginable, es, sencillamente, apasionante.

## La era de la biotecnología

### “Biohacking” para todos

Todo apunta a que la genómica va a ser disruptiva en todas las industrias como en las décadas pasadas fue la informática. El precio de la secuenciación de un genoma ha caído exponencialmente (en 15 años ha pasado de costar 100 millones de euros a costar 600 euros). Por esta razón, esta tecnología va a impactar en el ámbito del consumidor de todas las formas imaginables: cosmética, deporte, parejas, nutrición, etc.; sin duda en unos años todos estaremos secuenciados y basaremos nuestro consumo en nuestras variantes genéticas<sup>11</sup>. De hecho, en julio de 2015 la cantidad de información genómica almacenada en la nube superó a la que contiene YouTube. Los datos genómicos son el nuevo oro.

Esta es la causa por la que, mientras se escriben estas líneas, el fenómeno “garage”, que dio lugar a los ordenadores personales, campa ahora por Silicon Valley en forma de “biolabs” caseros donde los jóvenes juegan con la célula y la vida con naturalidad. El “biohacking” va a hacer que la biología también se democratice. Todos vamos a utilizarla con la naturalidad con la que mandamos un mensaje de texto o rellenamos una hoja de Excel<sup>12</sup>.

### Biología sintética y bioética

La biología sintética vive un renacer gracias a técnicas de modificación y síntesis de ADN (como los CRISPR), con las cuales alcanzamos un poder transformador de aplicaciones ilimitadas. En San Francisco es posible encontrar empresas como Cambrian, que imprimen cadenas de ADN a la carta y por encargo. En 2025 todos tendremos nuestra secuenciación al nacer. Aún más, en algunos países de Oriente Medio (Arabia Saudí) ya es obligatorio hacerlo. Puede imaginarse la avalancha bioética que se cierne sobre nosotros. Privacidad, bancos de datos, etc., todo esta complejidad que hoy en día no nos preocupa en exceso va a saltar al debate público con parecida frecuencia a la que hoy lo hacen la corrupción o el cambio climático.

## Yo cuantificado

### De las ómicas a los wearables

Resulta que en el momento en el que los tecnólogos se han dispuesto a descifrar la información de nuestro ADN, se han dado cuenta de que la estructura

de la vida es enormemente compleja. En efecto, la genética no ofrece todas las respuestas, ya que también son necesarias otras capas de conocimiento: microbioma, proteoma, metaboloma, etc.; diferentes niveles moleculares y celulares que debemos analizar en conjunto, de forma multiparamétrica, para tener una comprensión total de la enfermedad. Y ya se han puesto a hacerlo. Esto explica la razón profunda por la que existe tanto interés en medir nuestras constantes vitales y demás vectores con pulseras o con *smartphones*: cuantificar nuestros organismos mediante dispositivos *wearables* es necesario para seguir avanzando en *big data*.

## Camino a la longevidad

De ahí surgen proyectos de ambición incomparable, como *Human Longevity*, Calico o Verily (ambas de Google), cuya misión es la de medir e integrar metadatos con técnicas de bioinformática para alargar drásticamente la longevidad humana<sup>13</sup>. ¿Cuánto querrían ustedes vivir? Pues bien, hace unos años que esto ha dejado de ser ciencia ficción. Los mecanismos de envejecimiento celular nos son tantos (de hecho, generalmente hablando pueden agruparse en seis), los conocemos y, progresivamente, cada vez estamos más cerca de controlarlos. En menor tiempo del que nuestra intuición es capaz de adelantar esto será más un problema filosófico que técnico.

En el camino, metas antes inalcanzables, como el cáncer, van a caer rendidas ante una humanidad que ha roto una barrera antes no franqueada: la compartición de los avances gracias a la colaboración en red. Lo que estamos viendo de internet es solo el principio: estamos ante una nueva revolución industrial, la de la biotecnología, cuyos productos no son otros que cuerpos y mentes.

## Datos para hardware

La acumulación masiva de datos de salud tiene un potencial de impacto muy disruptivo en todo el sector, no solo por las conclusiones que pueden extraerse del análisis en sí mismo, sino por la capacidad de catalizar otras tecnologías *hardware* que en definitiva necesitan siempre un "libro de instrucciones". Veamos algunos ejemplos destacados:

- *Imprime un corazón*. La acumulación de datos digitales es el catalizador necesario para lanzar la tecnología de impresión 3D, tanto con materiales sintéticos como con tejidos vivos. Esta tecnología encaja a la perfección con la medicina, porque permite la personalización perfecta, la individualización

total. De una prótesis, de un fármaco, de un ojo biónico (el primer caso de Europa se dio en 2015 en España); imprimimos ajustándonos a lo que cada paciente requiere. En este sentido, ¿qué debemos pensar del atleta, previamente inválido, que al disponer de dos piernas impresas en 3D corría más deprisa que los humanos "normales"? Pero lo más llamativo es la impresión de órganos, que ya es real para hueso, vasos sanguíneos, etc., y pronto lo será para corazones e hígados completos. Organovo, de Singularity University, es una de las líderes; con biotintas y computación es completamente viable en menos tiempo del que intuiríamos con una mentalidad lineal.

- *Organ on a chip*. Este dispositivo emula, sobre un chip, la funcionalidad de un órgano vivo, por lo que acelera exponencialmente la capacidad de experimentar.
- *Trasplante de recuerdos*. Un trasplante de recuerdo, publicado en *Science* en 2014, es lo que se consigue cuando insertas en un chip de un brazo protésico el recuerdo de las ondas cerebrales de otra persona que ha estado jugando a un videojuego previamente. El resultado es que alguien que nunca ha visto el videojuego tiene la destreza equivalente a cientos de horas de juego. Es literalmente un trasplante de recuerdo. El primero de muchos.
- *Medicina regenerativa*. La medicina regenerativa ya no es una promesa incumplida. La curva exponencial está acelerándose desde que tenemos capacidad de "fabricar" células madre. Unido a la nanotecnología, también explotando, vamos a poder ir al lugar de la biología sintética... donde siempre quisimos estar.

## Big data y farmacia hospitalaria

En 2007, la Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria (ASHP) publicó un documento de posicionamiento que describe el papel del farmacéutico en informática para la salud, y definió esta área de subespecialidad de la práctica farmacéutica como el uso e integración de datos, información, conocimiento, tecnología y automatización en el proceso de uso de medicamentos con el propósito de mejorar los resultados de salud<sup>14</sup>.

Como ya se ha comentado anteriormente, la cantidad de datos que se generan diariamente en los sistemas sanitarios es inmensa, y es por ello por lo que necesitamos implementar sistemas que nos faciliten el análisis e interpretación de los mismos. De todos estos datos generados se puede extraer información de valor para, por ejemplo, evaluar los tratamientos más efectivos para condiciones particulares, identificar los patrones de los efectos adversos de los fármacos o identificar patrones de reingresos hospitalarios.

Actualmente, las gerencias, junto a los servicios de farmacia, están firmando acuerdos de riesgo compartido con empresas farmacéuticas y están reembolsando los medicamentos que producen mejoras en la salud de los pacientes, de ahí que cada vez cobre más importancia la obtención de datos sobre resultados de salud<sup>15</sup>.

### Aplicaciones del *big data* en farmacia hospitalaria

Existen diferentes formas en las que la farmacia hospitalaria puede obtener beneficio con la explotación de datos procedentes de *big data* (Figura 5). De entre ellas podemos destacar tres: la toma de decisiones, la mejora de la prestación farmacéutica en instituciones como hospitales y farmacias comunitarias, y la mejora de la calidad y la medición de resultados en salud<sup>16</sup> (Tabla 1<sup>7</sup>).

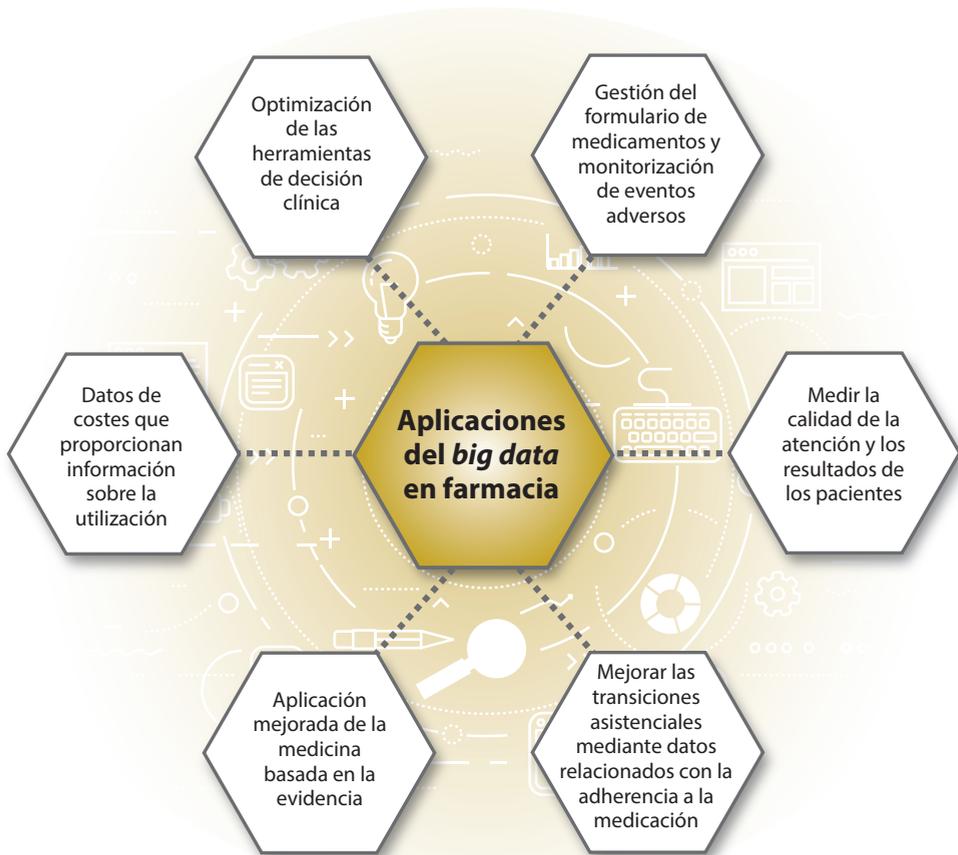


Figura 5. Aplicaciones del *big data* en farmacia hospitalaria.

**Tabla 1. Aplicaciones del *big data* en farmacia hospitalaria**

<b>Toma de decisiones</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionar evaluaciones de riesgo</li> <li>• Vías clínicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guías de práctica clínica</li> </ul>
<b>Prestación farmacéutica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestión de la guía farmacoterapéutica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguridad de medicamentos</li> </ul>
<b>Calidad y resultados en salud</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados de la atención al paciente</li> <li>• Adherencia a la medicación</li> <li>• Conciliación de medicamentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicina personalizada</li> <li>• Modelos epidemiológicos</li> </ul>

Adaptada de Ma *et al.*, 2015<sup>17</sup>.

## **Toma de decisiones**

### Vías clínicas

Las vías clínicas son un ejemplo de soporte a la toma de decisiones. Originalmente fueron diseñadas para controlar los costes de atención médica sin sacrificar la calidad de la prestación, dirigiéndose a diagnósticos o procedimientos de alto volumen, alto coste y/o de alto riesgo en los sistemas de atención de la salud. Los farmacéuticos han participado durante mucho tiempo en el desarrollo de vías clínicas<sup>18</sup>.

Uno de los puntos críticos en su desarrollo es definir los resultados clínicos deseados. Esto se hace examinando los hábitos actuales de la práctica clínica a través de la revisión de la bibliografía y mediante la evaluación comparativa. Pueden darse grandes variaciones en los resultados en cuanto a la duración de la estancia, los costes medios y la utilización de los recursos. Para algunas vías clínicas, el uso de los recursos farmacéuticos y el medicamento en sí son componentes principales de una vía.

Al evaluar una vía clínica, los farmacéuticos necesitan utilizar datos que incluyan alergias, dosis de fármacos, seguridad y eficacia, usos terapéuticos, parámetros de monitorización, demografía del paciente y efectos adversos. Además deben revisar las políticas, procedimientos y protocolos actuales para asegurar que se mantienen las mejores prácticas para todos los medicamentos. Por esta razón es de gran utilidad para los farmacéuticos el utilizar *big data* para construir una terapia farmacológica racional y coste-efectiva en el estándar de la práctica clínica y justificar sus recomendaciones con análisis de datos y costes<sup>18</sup>.

El seguimiento de una vía clínica requiere que los farmacéuticos proporcionen servicios de consulta farmacoterapéutica. Otras vías clínicas dirigidas a la satisfacción del paciente y la mejora del proceso pueden incluir servicios orientados por el farmacéutico, tales como recomendaciones en la prescripción o administración de antibióticos, manejo del dolor, consejo farmacológico al alta, conciliación de la medicación y vigilancia de las transiciones asistenciales. El desarrollo de este tipo de servicios puede generar ahorros de costes y una mejora general en la calidad de la atención sanitaria. También las evaluaciones prospectivas del consumo de fármacos se pueden diseñar a partir de los datos obtenidos por este tipo de servicios<sup>17</sup>.

### Guías de práctica clínica

Los farmacéuticos clínicos utilizan recomendaciones directas para estratificar los riesgos-beneficios en cuanto a seguridad y eficacia para los pacientes. Con los recientes avances en el campo de la informática, el *big data* se está integrando más comúnmente en el desarrollo de guías clínicas. A medida que se incrementen los valores de los datos y la diversidad, los farmacéuticos verán aumentada su utilización en la elaboración de metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados<sup>18</sup>.

## **Prestación farmacéutica**

### Gestión de la guía farmacoterapéutica

Los hospitales han gestionado durante mucho tiempo las guías farmacoterapéuticas a través de sus comités de farmacia y terapéutica para tratar de reducir los costes y promover la utilización efectiva y segura de los medicamentos. Dependiendo del tamaño del sistema de salud, se pueden utilizar *big data* para decidir el manejo de la guía farmacoterapéutica entre múltiples instituciones.

### Seguridad del medicamento

Los datos introducidos en sistemas multiinstitucionales que se ocupan de los eventos adversos relacionados con los medicamentos, los medicamentos de alto riesgo y otros temas de seguridad, han impulsado, por ejemplo, la creación de "Objetivos Nacionales de Seguridad del Paciente" en Estados Unidos desde la Joint Comission<sup>19</sup>. El *big data* ha demostrado ser útil en la evaluación de la seguridad de los medicamentos ya que permite establecer relaciones causales. Por tanto, puede suponer un punto de inflexión a la hora de la detección de eventos adversos con un determinado fármaco o en la prevención de errores de medicación gracias a la integración y análisis de estos datos.

## **Calidad y resultados en salud (indicadores)**

La mayoría de las HCE disponen de herramientas de apoyo a la decisión clínica para guiar la prescripción más apropiada de la medicación. Las herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas relacionadas con la farmacia incluyen alertas de dosis de medicación, duplicidades, interacciones entre fármacos y advertencias para alertar a los usuarios de prácticas potencialmente peligrosas. Las HCE también contienen datos económicos, operativos y genéticos de los que se puede disponer para evaluar la conveniencia de las opciones de tratamiento individualizados de los pacientes y, de esta forma, aumentar la eficiencia y mejorar la calidad de la atención proporcionada.

### **Resultados de la atención al paciente**

En los últimos años la cantidad de datos generados ha aumentado significativamente. Dado que la tecnología de la información puede organizar y analizar mejor los datos, seguirá aumentando la oportunidad de utilizarlos como instrumentos de evaluación comparativa entre las instituciones sanitarias<sup>15</sup>. Las aplicaciones potenciales de todo esto incluyen el mantenimiento de las bases de datos, el aumento de las métricas y disponer de herramientas en las áreas de pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Por tanto, los datos clínicos de la HCE pueden utilizarse para analizar tendencias y resultados en salud, medir y mejorar la adherencia a la medicación, obtener datos para la conciliación de la medicación, identificar pacientes que tienen riesgo de complicaciones y que serían beneficiarios de intervenciones tempranas o atención proactiva<sup>20</sup>. Este concepto será más aplicable con los avances crecientes en tecnología de información y habilidades analíticas avanzadas.

### **Adherencia a la medicación**

Una de las utilidades más interesantes del *big data* para la farmacia hospitalaria es la de utilizar esa cantidad de datos generada para estimar y promover la adherencia a la medicación mediante el análisis de patrones de prescripción, consumo de medicación, tipo de enfermedad, etc., y con ello promover la adherencia a la medicación.

Existen experiencias de éxito llevadas a cabo en cadenas de farmacias estadounidenses en las que mediante un programa informático se analizaban los patrones de prescripción, especialmente para las enfermedades crónicas, y se estratificaban los riesgos de cada paciente de presentar una baja adherencia<sup>21</sup>.

De forma automática, el sistema contactaba con los pacientes a través de mensajes de texto, correos electrónicos y/o llamadas telefónicas cuando el paciente no acudía a retirar su medicación. Se generaba una alerta y esta se agregaba a la cuenta del paciente. La alerta le aparecía al farmacéutico cuando el paciente acudía de nuevo a la farmacia, incluso si acudía a la farmacia para retirar un medicamento diferente. Con ello se consiguió mejorar la adherencia y que el porcentaje de pacientes descendiera desde la implantación de este sistema.

### Conciliación de la medicación

La conciliación de la medicación es el proceso mediante el cual se comparan los medicamentos que un paciente tiene prescritos en un centro médico (hospitales u otro tipo de establecimiento de atención médica) con todos los medicamentos que el paciente toma de forma ambulatoria. Esta conciliación se realiza para evitar errores de medicación tales como omisiones, duplicaciones, errores de dosificación o interacciones de fármacos. La conciliación de la medicación es una de las estrategias recomendadas por la Organización Mundial de la Salud para disminuir los errores de medicación, ya que uno de los puntos críticos en los sistemas sanitarios es la transición entre niveles asistenciales<sup>22</sup>. Los farmacéuticos y otros profesionales de la salud pueden aprovechar el *big data* para reducir los historiales de medicación incompletos y para facilitar la conciliación de medicamentos.

La conexión entre los diferentes sistemas de registro de medicamentos (HCE de atención primaria, HCE de hospital, registro de dispensaciones en la farmacia comunitaria, registros de dispensaciones de farmacias hospitalarias, etc.) y su análisis conjunto pueden facilitar la conciliación de los medicamentos y de esta forma garantizar una adecuación de la farmacoterapia de los pacientes, así como la consecuente disminución de errores de medicación debidos a discrepancias entre la medicación prescrita por los diferentes niveles de atención asistencial.

El registro completo de medicamentos, resultados de laboratorio y otra información clínica puede utilizarse para apoyar estrategias adicionales de atención de salud específicamente diseñadas para cada paciente.

### Retos y oportunidades del *big data* en farmacia hospitalaria

Las tres "V" clásicas del *big data* (*volumen, velocidad y variedad*) plantean desafíos en términos de tecnología, validez de los datos y privacidad<sup>18</sup> (aspecto que ya se comentó brevemente en el capítulo 6).

## **Tecnología**

El gran volumen de datos plantea retos tecnológicos no solo para el almacenamiento en la escala de tamaños de petabytes, sino para la transmisión segura de datos y el desarrollo continuo de herramientas para analizar los datos. Se requieren nuevas herramientas analíticas que incorporen la lógica y la experiencia de los usuarios.

La cuestión de la velocidad no se refiere solo a la tasa de acumulación de volúmenes ingentes de datos, sino al tiempo en el que los análisis se realizan en relación con las necesidades en tiempo real. Los médicos y los trabajadores de la salud necesitan tomar decisiones rápidas y el análisis puede ser lento, lo que supone un desafío para descubrir cómo ha de analizarse el volumen y la variedad de datos que tenemos y utilizarlos en tiempo real para mejorar la calidad de la atención sanitaria<sup>23</sup>.

## **Validez de los datos**

La variedad de los datos del *big data* se traduce en que cada vez disponemos de mayor cantidad de información y diferentes sistemas donde se introduce y que se encuentran disponibles. Esto hace que la integridad de los datos sea uno de los retos del *big data*. Actualmente disponemos de muchas fuentes de datos: no solo los profesionales de la salud generan datos médicos a través de su incorporación a la HCE, sino también los propios usuarios a través de internet, apps móviles o *wereables* como por ejemplo las pulseras de actividad/salud. Sería un enorme desafío tratar de asegurar la validez de cada elemento de datos en un conjunto de datos extremadamente grande; pero sí debería existir al menos documentación sobre la fuente de los datos y sobre la posibilidad de problemas de validez<sup>17</sup>.

## **Privacidad y confidencialidad del paciente**

El *big data* también plantea cuestiones sobre cómo mantener la información segura. La confidencialidad del paciente es de máxima preocupación. Uno de los problemas reside en que los datos grandes a menudo requieren información identificable del paciente para vincular diferentes fuentes de datos. Por lo tanto, son necesarios protocolos estrictos que elaboren procesos para eliminar los identificadores personales antes de la liberación de los datos. Se debe considerar cuidadosamente qué datos están disponibles a través de conjuntos de datos de uso público antes de publicar los datos de atención médica. La privacidad también puede salvaguardarse mediante el acceso autorizado y seguro de los ser-

vidores médicos y la transmisión de datos responsable. El objetivo es minimizar estos riesgos de confidencialidad, ya que sabemos que, incluso cuando las instituciones que alojan los datos siguen protocolos apropiados para mantener la confidencialidad, las bases de datos y los sitios web pueden ser “hackeados” y la información confidencial puede ser revelada incluso cuando existen barreras<sup>24</sup>.

## Conclusiones

Vivimos en una “economía de datos”. Nuestra vida se está dirigiendo rápidamente a un lugar donde gana relevancia el análisis masivo de gran cantidad de información, gracias al cual los ordenadores pueden ver (y correlacionar) allí donde no ve la mente humana. Esta forma de trabajo, conocida como *big data*, acumula ya suficientes indicios para reconocer que no se trata de otra moda más, sino más bien de una nueva metatendencia del mundo que viene, de la forma de hacer ciencia y de gestionar nuestros sistemas. En suma, una nueva manera de entender el conocimiento, aplicable igualmente a los mercados financieros (para predecirlos) que a las relaciones sociales (con sofisticados algoritmos para encontrar pareja); en definitiva a todo, y por supuesto también a la salud.

Con toda probabilidad, uno de los microsectores que más fácilmente se verá beneficiado por este tipo de aproximación sea el de la evaluación de resultados en salud. Las posibilidades que ofrece se destilan de la capacidad, antes inalcanzable, de visualizar información de gran valor hasta ahora enterrada en los datos. Así, a medida que las instituciones apuesten por este tipo de tecnologías, tendremos la oportunidad de descubrir formas de gestión muy granulares y dirigidas, con alto impacto en la transformación de los sistemas sanitarios.

## Bibliografía

1. Elenko E, Underwood L, Zohar D. Defining digital medicine. *Nat Biotechnol.* 2015;33(5):456-61.
2. Shaffer DW, Kigin CM, Kaput JJ, Gazelle GS. What is digital medicine? *Stud Health Technol Inform.* 2002;80:195-204.
3. Steinberg D, Horwitz G, Zohar D. Building a business model in digital medicine. *Nat Biotechnol.* 2015 Sep;33(9):910-20.
4. Topol EJ, Steinhubl SR, Torkamani A. Digital medical tools and sensors. *JAMA.* 2015;313(4):353-4.
5. Kocher B, Roberts B. Why so many new tech companies are getting into health care [Internet]. *Harvard Bus.* 2014 Dec 8. Disponible en: <https://hbr.org/2014/12/why-so-many-tech-companies-are-getting-into-health-care> [consultado 20 de septiembre de 2017].
6. Chen C, Womack B. Google Reveals Health-Tracking Wristband [Internet]. *Bloombert Technology.* 2015 Jun 23. Disponible en: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2015-06-23/google-developing-health-tracking-wristband-for-health-research> [consultado 20 de septiembre de 2017].

7. Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies. Battelle, Columbus, OH, March 2015. Disponible en: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biopharmaceutical-industry-sponsored-clinical-trials-impact-on-state-economies.pdf> [consultado 20 de septiembre de 2017].
8. Tufts Center for the Study of Drug Development. Cost of developing a new drug [briefing] [Internet]. Disponible en: [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts\\_CSDD\\_briefing\\_on\\_RD\\_cost\\_study\\_-\\_Nov\\_18,\\_2014..pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18,_2014..pdf) [consultado 20 de septiembre de 2017].
9. Bloomberg J. Digital transformation moves pharma 'beyond the pill' [Internet]. Forbes. 2014 Aug 15. Disponible en: <https://www.forbes.com/sites/jasonbloomberg/2014/08/15/digital-transformation-moves-pharma-beyond-the-pill/#4bf2438e1c58> [consultado 20 de septiembre de 2017].
10. US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act- Relevant Excerpts; Public Law 97-414, as amended. FDA. Disponible en: <https://www.fda.gov/forindustry/developingproductsforrareconditions/howtoapplyfororphanproductdesignation/ucm364750.htm> [consultado 20 de septiembre de 2017].
11. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Tham J, Jiang L, Lam HY, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*. 2012;148(6):1293-307.
12. Fact sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative [Internet] The White House, Office of the Press Secretary. 2015 Jan 30. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative> [consultado 20 de septiembre de 2017].
13. Barr A. Google's new moonshot project: the human body [Internet]. The Wall Street Journal. 2014 Jul 27. Disponible en: <https://www.wsj.com/articles/google-to-collect-data-to-define-healthy-human-1406246214> [consultado 20 de septiembre de 2017].
14. Proceedings of the Pharmacy Practice Model Summit: An invitational consensus conference conducted by ASHP and the ASHP Research and Education Foundation, November 7-9, 2010, Dallas, Texas. Disponible en: <http://www.ashpmedia.org/pai/ppmi-summit.html> [consultado 20 de septiembre de 2017].
15. Stokes LB, Rogers JW, Hertig JB, Weber RJ. Big Data: Implications for Health System Pharmacy. *Hosp Pharm*. 2016;51(7):599-603.
16. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etminan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(10):1567-70.
17. Ma C, Smith HW, Chu C, Juarez DT. Big Data in pharmacy practice: current use, challenges, and the future. *Integr Pharm Res Pract*. 2015;4:91-9.
18. McCaffrey S, Nightingale CH. How to develop critical paths and prepare for other formulary management changes. *Hosp Formul*. 1994;29:628-35.
19. The Joint Commission. 2017 National Patient Safety Goals [Internet]. Disponible en: [http://www.jointcommission.org/standards\\_information/npsgs.aspx](http://www.jointcommission.org/standards_information/npsgs.aspx) [consultado 20 de septiembre de 2017].
20. Feldman B, Martin MM, Skotnes T. Big Data in healthcare: Hype and hope. *Dr. Bonnie 360°*; October 2012. Disponible en: <http://www.kmhealthcare.net/images/hypeandhope.pdf> [consultado 20 de septiembre de 2017].
21. Sarkar U, Lyles CR, Parker MM, Allen J, Nguyen R, Moffet HH, et al. Use of the refill function through an online patient portal is associated with improved adherence to statins in an integrated health system. *Med Care*. 2014;52(3):194-201.
22. The High5s Project. Standard Operating Protocol for Medication Reconciliation. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care: Medical reconciliation. Version 3. Sept 2014. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf> [consultado 20 de septiembre de 2017].
23. Wilson S. Data protection: Big Data held to privacy laws, too. *Nature*. 2015;519(7544):414.
24. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Prescriptions, privacy, and the First amendment. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2053-5.

# [9]

## **Itinerario para el desarrollo e implementación de un proyecto de investigación**

**Virginia Bosó Ribelles  
Ana García Robles**

**E**l desarrollo de un proyecto de investigación es una carrera de fondo. Requiere ilusión, dedicación y perseverancia, pero también recursos económicos y humanos. En este capítulo se describen concisamente los elementos necesarios para poder llevar a cabo un proyecto de investigación de manera exitosa.



# [9]

## Introducción

La farmacia hospitalaria es una especialización profesional farmacéutica que, por su naturaleza de ciencia de la salud, requiere una actualización continua debido a la incorporación de los resultados derivados de investigaciones de calidad.

La investigación en farmacia hospitalaria es un factor estratégico y aporta más calidad, eficiencia y eficacia al Sistema Nacional de Salud (SNS). No cabe duda de que el escenario sanitario se ha transformado en la última década de forma importante y la investigación resulta clave para dar soluciones a las nuevas incógnitas generadas. La incorporación de la investigación en la rutina de trabajo es algo esencial. Es clave trabajar en un ambiente que permita gestionar los datos que acumulamos de manera continua y valorarlos con objetivos concretos, formulando previamente las preguntas oportunas.

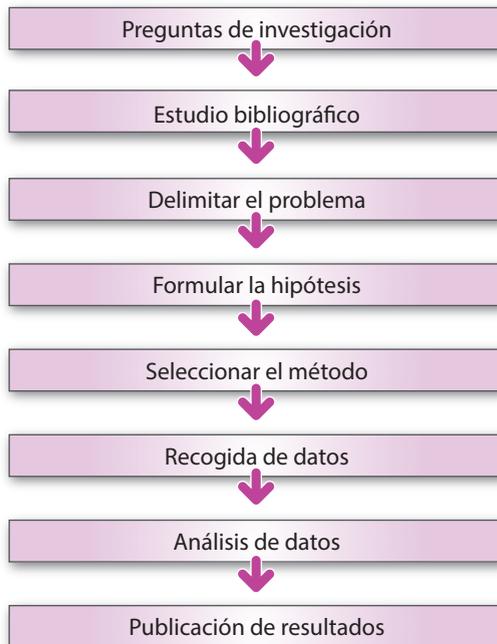
Para facilitar la investigación se han creado los llamados institutos de investigación sanitaria (IIS), que son centros de investigación físicamente localizados en los hospitales y que están estrechamente relacionados con las facultades de ciencias de la salud de las universidades cercanas. Los IIS llevan intrínseca la investigación orientada al paciente con tintes básicos. Es importante resaltar la tendencia que indica que aquellos hospitales donde se ha fomentado la investigación, con la creación de IIS y su desarrollo, han logrado mejores resultados en cuanto a la atención y niveles de satisfacción de especialistas y pacientes.

Habitualmente *se inicia el proceso de investigación cuando se buscan respuestas o soluciones a situaciones de la práctica habitual que se ven como un problema o como una oportunidad de mejora*. En otras ocasiones, también puede iniciarse por la necesidad de contrastar informaciones generadas en otros ámbitos y que se quieren implementar en nuestra práctica habitual.

Es importante que la investigación clínica aplicada discurra de forma paralela con la práctica asistencial para dar respuesta a problemas reales y permitir un incremento en el conocimiento veraz. En la mayoría de ocasiones, los

grandes avances vienen determinados por los resultados de ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, considerados la base de los niveles de evidencia científica. Generalmente, este tipo de ensayos clínicos están promovidos por la industria farmacéutica e incluyen pacientes "ideales", que son muy diferentes a los que vemos habitualmente en la práctica, por lo que en muchos casos el resultado derivado de estos ensayos no se puede aplicar a los pacientes "reales". Por esta razón, no se deben minimizar los resultados derivados de investigaciones propias de la rutina asistencial, con mucho mayor riesgo de sesgo por tratarse de estudios observacionales retrospectivos y de pequeño tamaño muestral, ya que representan un escenario más real. Es importante exigir que este tipo de investigaciones propias se realicen con rigor científico y sin omitir resultados, aunque el resultado final haya sido negativo<sup>1-3</sup>.

El esquema general del proceso de investigación puede resumirse en el reflejado en la figura 1.



**Figura 1. Esquema general del proceso de investigación.**

En este capítulo pretendemos describir de manera breve y sencilla el itinerario para el desarrollo e implementación de un proyecto de investigación en el ámbito de la farmacia hospitalaria.

## Antes de empezar a escribir

El desarrollo e implementación de un proyecto de investigación requiere trabajo, ilusión y perseverancia, pero también tiempo, recursos materiales y humanos. Los primeros dependen exclusivamente de nosotros mismos, pero los últimos, estrechamente relacionados, dependen de la capacidad que tengamos para reunir los medios necesarios para llevar a cabo el proyecto y de atraer talento.

Llevar a cabo un proyecto de investigación es una carrera de fondo, exigente y costosa. Y lo es mucho más si, en el entorno actual, pretendemos solicitar financiación. Este proceso empieza con la idea de un investigador, que ha de plasmarse en una pregunta de investigación a partir de la cual desarrollar y redactar un proyecto. A partir de aquí, se deberán superar los diversos trámites burocráticos, conseguir las autorizaciones pertinentes y conseguir los fondos necesarios. En este punto, el éxito del proyecto dependerá de la capacidad del investigador para presentar sus puntos fuertes de una forma sucinta, exhaustiva y precisa. Para ello deberá dedicar el tiempo suficiente para generar ideas, evaluar hipótesis, discutir con colegas, planificar y realizar varias rondas de mejora y evolución para adaptar el proyecto a la convocatoria<sup>4,5</sup>. Una vez el proyecto ha sido autorizado y se ha obtenido financiación, es cuando empieza la investigación propiamente dicha. En este punto es crucial el rigor, la coordinación entre los diversos integrantes del grupo y una gestión adecuada del tiempo.

Así, antes de empezar a escribir nos deberíamos preguntar:

- ¿Por qué es importante este proyecto? ¿Qué aporta? ¿En qué se diferencia de los demás?
- ¿Qué trámites legales necesita cumplir? ¿Cuánto tiempo y/o dinero van a suponer?
- ¿Qué recursos necesita? ¿Necesita financiación? ¿Quién la puede proporcionar? ¿Por qué deberían estar interesados en financiarlo?

Un investigador se plantea escribir un proyecto porque tiene una idea, que generalmente de entrada no va a estar completamente articulada en una pregunta de investigación formal. La *pregunta de investigación* (consúltese el capítulo 1) es el punto central del proyecto y los cimientos sobre los que se va a construir el resto de la propuesta. No tiene sentido empezar a redactar el proyecto si antes no se ha identificado y definido claramente una pregunta de investigación. En caso contrario se tenderá a divagar y perder energía, además

de disminuir las posibilidades de éxito. Así, tras esa idea inicial comienza todo un proceso en el que el investigador debe revisar y analizar críticamente la bibliografía y los trabajos previos, comprobando la viabilidad e idoneidad del proyecto, hasta formular una hipótesis fundamentada y sólida a partir de la cual diseñar un plan de investigación basado en el rigor científico, éticamente adecuado y viable técnicamente<sup>6,7</sup>.

Es en este punto cuando el investigador puede empezar a escribir el proyecto, que, además de contar con rigor científico y metodológico, deberá ser: a) claro, fácil de leer; b) conciso; c) preciso; d) atractivo<sup>5</sup>.

La redacción de un proyecto de investigación puede requerir mucho tiempo e implicar a varias personas, y las prisas van a ser un gran obstáculo para conseguir el éxito. Así, debemos dedicarle el tiempo adecuado y buscar las convocatorias que se ajusten a las características del mismo. Esto enlaza con otra idea: no es conveniente "inventarse" un proyecto expresamente para acceder a una convocatoria. Lo primero es el proyecto, buscar la financiación viene después, y esto conlleva buscar la convocatoria más adecuada para nuestro proyecto y adaptarlo a la misma. Para decidir si una convocatoria es adecuada, el investigador deberá repasar detenidamente las bases, los requisitos y las líneas prioritarias de financiación de la misma con el fin de comprobar si el proyecto encaja.

## Estructura de un proyecto de investigación

Aunque existen elementos comunes, la estructura y extensión de los proyectos de investigación no tiene por qué ser siempre la misma, ya que depende de las exigencias de la institución u organismo ante el que se presenta y de la finalidad del proyecto.

En este texto nos vamos a basar en la estructura de la memoria de solicitud de los Proyectos de Investigación en Salud contemplados en el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación, en concreto en las ayudas de Acción Estratégica en Salud convocadas anualmente por el Instituto de Salud Carlos III (conocidos como "Proyectos FIS").

### Título y resumen

Son las partes más leídas del proyecto y claves para causar una buena primera impresión en el evaluador o potencial colaborador, aunque generalmente no se les presta la atención que merecen.

El *título* debe ser la síntesis perfecta de todo el proyecto y escribirlo es todo un reto para el investigador. Tiene que ser breve e informativo y condensar en pocas palabras el objeto y ámbito de la investigación. Se deben evitar las abreviaturas.

El *resumen*, cuando se solicita, tiene tanta importancia como el título. En 200-400 palabras, según la convocatoria, se deben *plasmear el objetivo y la metodología del proyecto*, poniendo de relevancia la importancia del mismo y su justificación. Un buen resumen debe incluir:

- Muy breves antecedentes, centrados en la creación de la pregunta de investigación y los objetivos específicos.
- Hipótesis y objetivos específicos.
- Importancia de la investigación y su relevancia para la atención al paciente, además de sus características únicas y la innovación del proyecto.
- Métodos que se usarán.
- Resultados esperados y cómo afectarán a otras áreas de investigación, prácticas o políticas para mejorar la salud.

El resumen debe ser siempre un fiel reflejo del proyecto, por ello es conveniente revisarlo después de cualquier modificación en el mismo. Además, siempre hay que seguir las instrucciones de la convocatoria y ceñirse a la extensión y número de palabras requeridos. Es muy común que el investigador tenga la tentación de extenderse en aquellos formatos que limitan el espacio pero no las palabras, utilizando para ello el recurso de tamaños de letra cada vez más pequeños. Esto dificulta la labor del evaluador, no da buena impresión y es conveniente evitarlo<sup>8,9</sup>.

En muchas ocasiones, además, se solicitarán *palabras clave*, que describan el tema de investigación y que deben ser cuidadosamente seleccionadas.

### **Antecedentes y estado actual del tema**

En este apartado se expone la base científica sobre la que se asienta la hipótesis del proyecto de investigación. Todo proyecto se sustenta sobre el sólido conocimiento del campo específico de investigación, de modo que es imprescindible llevar a cabo una *revisión de la bibliografía* existente hasta el momento que *fundamente la pregunta de investigación* y que incluya tanto las referencias más relevantes como las más recientes<sup>9</sup>.

Aquí debe quedar clara la importancia del tema de investigación, exponer los estudios llevados a cabo hasta el momento y cuáles son los huecos de co-

nocimiento existentes, que estarán relacionados con nuestra hipótesis y que podremos utilizar para justificar la necesidad de llevar a cabo el estudio.

En el momento de la redacción de los antecedentes el investigador puede formularse estas preguntas para asegurarse de que todos los aspectos relevantes quedan plasmados:

- ¿Cuál es mi pregunta de investigación?
- ¿Por qué es necesario este proyecto?
- ¿Cuán importante es el problema?
- ¿Qué se ha publicado sobre este tema?
- ¿Hay otros grupos trabajando en este campo? ¿Qué están haciendo otros grupos?
- En un contexto "ideal", ¿qué tipo de estudio sería necesario para abordar esta cuestión? ¿Cuál es el mejor enfoque y el mejor diseño?
- ¿Cómo de fácil será su traslación a la asistencia una vez finalizado?

Por lo que respecta a cuestiones de forma, la *redacción debe ser clara, concisa y ordenada*. Se debe ir de lo más general a los aspectos más particulares del tema de estudio, además de evitar dar rodeos y la información superflua y conocida. También es preferible utilizar frases cortas que faciliten la comprensión y eviten el cansancio del lector, evitar los textos demasiado largos y ceñirse al espacio indicado en la convocatoria sin recurrir a tamaños de fuente pequeños. La forma debe facilitar al máximo la lectura y comprensión por parte del revisor y evitarle esfuerzos innecesarios<sup>79</sup>.

Este apartado incluye también la *bibliografía*, que debe ser reciente y relevante, estar escrita en un formato uniforme y, en caso de un espacio limitado, contener la información necesaria para que las referencias sean fácilmente localizables (como mínimo, primer autor, revista, año, volumen y páginas).

## Hipótesis y objetivos

La pregunta de investigación, punto central del proyecto, ya se aborda en otros capítulos de este texto y, tal y como hemos dicho, debe quedar clara en los antecedentes. Es en este apartado en el que se debe traducir esta pregunta en la hipótesis del proyecto.

Según el diccionario de la Real Academia Española, una *hipótesis* es una "suposición de algo posible o imposible para sacar de ello una consecuencia", es decir, la exposición de las relaciones que se esperan entre varias variables "que se

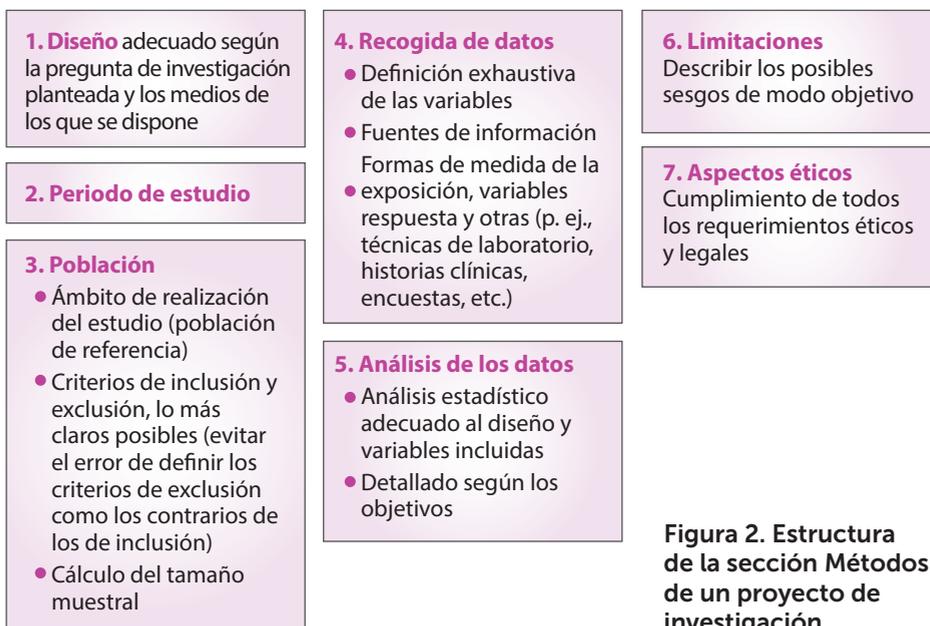
establece provisionalmente como base de una investigación que puede confirmar o negar la validez de la misma”. Debe ser un enunciado *claro y conciso*, sin entrar en justificaciones que deben haber quedado claras en los antecedentes.

Los *objetivos* deben responder a la pregunta de investigación y derivan de la hipótesis. Generalmente se distingue entre objetivos generales y específicos. Al igual que el resto de las partes, deben ser claros y concretos, pero además deben ser realistas y factibles. Tienen que estar relacionados y seguir un orden lógico e, idealmente, ser independientes<sup>8</sup>.

## Métodos

En la sección de métodos se va a describir, paso por paso, *cómo se van a conseguir los objetivos planteados*. El investigador deberá hacerlo de la manera más detallada posible, sin dar nada por sentado, intentando que al evaluador no le surja ninguna duda ni cuestión en el momento de revisión del proyecto, aunque evitando entrar en lo superfluo.

En la figura 2 se hace un resumen general de los apartados que contiene esta sección y sus principales características. En algunas convocatorias se especifican claramente cuáles son los apartados que debe contener, y deberemos ceñirnos a esos requerimientos.



**Figura 2. Estructura de la sección Métodos de un proyecto de investigación.**

Por lo que se refiere a aspectos concretos, la ausencia de cálculo de tamaño muestral o el descuido en el mismo es una causa frecuente de la denegación de proyectos. Se debe detallar claramente cómo se ha calculado y los parámetros utilizados.

Respecto a las variables del estudio, deberá quedar claramente reflejado cuáles van a ser los métodos de medida tanto de la/s exposición/es como de los efectos, qué variables se van a recoger y cuáles van a ser las fuentes de obtención de los datos.

El manejo de los datos y el análisis estadístico es una parte crucial y debe quedar bien reflejada. No es suficiente con hacer un simple listado de todas las pruebas estadísticas que se piensa utilizar, sino que es conveniente darle un sentido a cada una y explicar con qué fin y en relación con qué objetivo se va a utilizar cada una de ellas.

## Plan de trabajo

El equipo investigador suele invertir gran parte de su esfuerzo en desarrollar los puntos anteriormente mencionados del proyecto de investigación, que son la esencia del mismo y van a determinar la calidad científica y la importancia del proyecto. Pero esto no puede ni debe menoscabar la importancia de esta "segunda parte" de los proyectos, formada por apartados que *a priori* suelen ser menos atractivos para el científico, como son el plan de trabajo, la experiencia del equipo, el marco estratégico o el presupuesto. Este "segundo grupo" de apartados es determinante para conseguir financiación ya que va a ser el que le muestre al evaluador la viabilidad del proyecto de investigación, es decir, si seremos capaces de llevar a cabo el proyecto en tiempo y forma una vez concedida la financiación.

El plan de trabajo es el cronograma que incluye todas las tareas a realizar, el tiempo que se dedicará a cada una de ellas y las personas involucradas en su ejecución. Debe ser realista y ajustarse al tiempo de investigación propuesto en el proyecto.

Deben desglosarse adecuadamente cuáles son las diferentes tareas a realizar en cada una de las etapas del proyecto y asignar cada una de ellas a los miembros del equipo de acuerdo con su formación previa. También hay que ser muy cuidadoso en la asignación de tiempos, evitando que se solapen etapas que no deberían hacerlo, como, por ejemplo, validación de la técnica y análisis de muestras, o reclutamiento de pacientes y análisis de datos (a no ser

que esté previsto aportar resultados intermedios). Se debe ser riguroso en la asignación de los tiempos de cada etapa, de modo que el evaluador pueda determinar que el proyecto es viable.

Un plan de trabajo mal confeccionado puede dar mala imagen al equipo y reducir las posibilidades de encontrar financiación.

## **Experiencia del equipo**

Los investigadores, tanto el investigador principal como el equipo, deben demostrar que son capaces de llevar a cabo la investigación. Para ello no es solo importante tener un buen currículum vitae, sino demostrar que se tiene experiencia previa en el campo de estudio. El investigador principal es el líder del proyecto y responsable de su coordinación y ejecución, pero esta experiencia se deberá demostrar más allá y abarcar a todos los miembros del equipo.

En este apartado se debe exponer la experiencia profesional de todos los miembros, centrándose en el campo de la investigación, pero sin despreciar otras líneas en las que se haya trabajado. Se debe exponer en un orden lógico la trayectoria del grupo, de los miembros del equipo y de su trabajo conjunto. Se destacarán los proyectos de investigación previos y las publicaciones. Es muy importante poner de manifiesto la *cohesión del equipo* y la *complementariedad* de sus distintos miembros.

La composición del equipo está estrechamente ligada con las tareas a elaborar. El equipo debe ser equilibrado y capaz de realizar todas las tareas de la investigación, contando con miembros con experiencia en cada una de ellas. El grado de experiencia de los miembros del equipo también debe estar balanceado, incluyendo tanto a investigadores experimentados como noveles.

Por lo tanto, se deberá contar con un número de investigadores acorde con el proyecto, teniendo en cuenta que un desequilibrio en este punto, tanto por defecto como por exceso, puede no dar la mejor imagen. Un elevado número de investigadores puede proyectar que se está incluyendo a investigadores que no van a realizar tarea alguna, sino que se incluyen solo para que figuren.

## **Marco estratégico**

Un paso previo a la solicitud de una convocatoria es comprobar si el proyecto encaja en alguna de las líneas requeridas o prioritarias de la misma. Este apartado es fundamental, ya que en él se va a *encuadrar al proyecto dentro de las*

*líneas marcadas en la convocatoria* y de las prioridades de financiación del organismo convocante, sea público o privado.

En muchas ocasiones se va a solicitar la *relevancia del proyecto*, su utilidad o su justificación. Aquí es donde se hará hincapié en el interés del mismo una vez completado, destacando los beneficios y su utilidad potencial, que siempre estará en la línea de las directrices marcadas en la convocatoria. El investigador debe saber vender su proyecto, siendo siempre realista y riguroso, evitando caer en el "cuento de la lechera".

El *plan de difusión* del proyecto incluye todas aquellas estrategias dirigidas a comunicar los resultados a profesionales y autoridades sanitarias. Incluye tanto la difusión en congresos nacionales e internacionales como la estrategia de publicación en revistas científicas. Es conveniente indicar en qué revistas se pretende publicar, en qué fase de la investigación se podrá realizar cada una de las publicaciones y cuál es el rendimiento esperado en términos de artículos en revistas.

## Medios disponibles

En esta sección se deberán detallar todos aquellos medios de los que se dispone para la realización del proyecto y que no se solicitan como ayuda. Incluye instalaciones, equipamiento, servicios, *software*, etc.

## Presupuesto

El primer paso para elaborar el presupuesto es revisar los costes estimados del proyecto en función del tamaño muestral, la necesidad de comprar reactivos o aparataje, el número de exploraciones o analíticas, etc. y los gastos que están financiados por la convocatoria. En función de la cuantía financiada, en ocasiones el investigador puede valorar adaptar el proyecto para poder solicitar una determinada convocatoria.

Los *gastos generalmente financiados* son:

- Material inventariable y fungible: incluye material de laboratorio, reactivos, equipamiento informático u otro tipo de aparataje, etc.
- Contratación de servicios: se pueden subcontratar en empresas/entidades externas algunas tareas puntuales, por ejemplo, analíticas concretas, traducción de textos, etc.
- Personal: no todas las convocatorias contemplan la contratación de personal debido a la partida presupuestaria que supone, por lo que debemos

asegurarnos de que esta partida esté cubierta por la convocatoria y del tipo de personal que se prevé contratar (técnicos, *data-managers*, investigadores predoctorales, otros profesionales, etc.).

- Viajes y dietas: asistencia a congresos, viajes de coordinación y reuniones.
- *Overheads*: es habitual que un porcentaje de los proyectos vayan destinados a gastos generales de la institución.

El presupuesto debe ser tan detallado como sea posible, minucioso y realista.

## Currículum vitae

Existen muchos modelos de currículum vitae, pero tras la incorporación del *currículum vitae normalizado* (CVN) de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) se ha ido progresivamente generalizando el uso de este modelo, ya que cada vez más convocatorias de financiación de proyectos de investigación, tanto públicas como privadas, lo solicitan. Por esa razón nos centraremos en explicar este currículum.

El CVN de la FECYT es una norma estándar que define un mismo formato de presentación de los datos curriculares de los investigadores y permite que estos puedan incluirse en las diferentes bases de datos de las instituciones. La ventaja de este sistema consiste en que no es necesario volver a introducir los datos curriculares una vez que se hayan grabado, bastará con ir actualizando las nuevas entradas. Los investigadores podrán presentar su currículum vitae en un formato digital único y normalizado, según las exigencias de las diferentes convocatorias a las que concurren.

La información contenida en el CVN se protege de acuerdo con las normas de la Ley Orgánica de Protección de Datos. Solo el interesado podrá actualizar los datos contenidos en el mismo, y es el único responsable de su veracidad y exactitud.

El CVN se compone de ocho apartados que son:

1. *Datos de identificación y contacto*. Hay que cumplimentar los datos necesarios para su posterior identificación: nombre y apellidos, DNI, año de nacimiento, correo electrónico, teléfono, etc.
2. *Situación profesional*. Es necesario indicar la categoría del puesto/cargo que se desempeña actualmente así como los anteriores, con la finalidad de permitir una correcta valoración.

3. *Formación académica recibida.* En el caso de los candidatos es necesario indicar la titulación exigida según la convocatoria y la fecha de obtención (inicio y fin). En el caso de candidatos que se presenten a contratos posdoctorales, deberán indicar la fecha de obtención del doctorado, universidad, título y directores de tesis. Además, si han obtenido premios y menciones de calidad, deberán indicarlos en este apartado.
4. *Actividad docente.* Se incluirán en este apartado las tesis doctorales dirigidas, los trabajos fin de carrera y/o los másteres.
5. *Experiencia científica y tecnológica.* Se deberá señalar la participación en proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de administraciones o entidades públicas y privadas; la participación en contratos, convenios o proyectos de I+D+i no competitivos con administraciones o entidades públicas o privadas; propiedad intelectual e industrial, *know-how* y secretos industriales, y los resultados tecnológicos derivados de actividades especializadas y de transferencia que no se hayan incluidos en apartados anteriores.
6. *Actividad científica y tecnológica.* En este apartado se podrán introducir publicaciones, documentos científicos y técnicos, trabajos presentados en congresos nacionales o internacionales, experiencia en organización de actividades de I+D+i, modos de colaboración y estancias en centros de I+D+i públicos o privados.
7. *Actividad en el campo de la sanidad.* En este apartado se podrán introducir proyectos de innovación sanitaria, proyectos para la planificación/mejora de la sanidad, etc.
8. *Resumen de texto libre.* Se podrá incluir toda aquella información oportuna para la convocatoria que no haya sido incluida en los diferentes apartados del CVN.

Se recomienda tener actualizado el CVN, ya que lleva mucho tiempo hacerlo desde el principio. Para cumplimentarlo, existen tutoriales y guías que se encuentran en los siguientes enlaces: <https://cvn.fecyt.es/editor/downloads/guiaEditor.pdf> y <https://cvn.fecyt.es/editor/tutoriales?locale=spa#TUTORIALES>.

El *currículum vitae abreviado* (CVA) de la FECYT, conocido también como CVA-MINECO (Ministerio de Economía y Competitividad), es un currículum de formato reducido y requerido por convocatorias del Plan Estatal, entre ellas, la Acción Estratégica en Salud (AES). Como novedad, a partir de este año es posible generar el CVA desde el editor de CVN. Se puede ver el tutorial en el siguiente enlace: [https://cvn.fecyt.es/editor/downloads/CVA\\_desdeCVN.pdf](https://cvn.fecyt.es/editor/downloads/CVA_desdeCVN.pdf).

Los apartados que incluye el CVA se encuentran reflejados en la tabla 1 (además se indica dónde encontrar esos apartados en el CVN).

**Tabla 1. Información contenida en el currículum vítae abreviado (CVA) y localización en el currículum vítae normalizado (CVN)**

Currículum vítae abreviado		Localización en currículum vítae normalizado	
Bloque	Apartado	Módulo	Apartado
<b>A</b>	DATOS PERSONALES	<b>1</b>	Identificación CVN
<b>A.1.</b>	Situación profesional actual	<b>2</b>	Situación profesional actual
<b>A.2.</b>	Formación académica	<b>3</b>	Estudios de 1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> ciclo y antiguos ciclos Doctorados Otra formación universitaria de posgrado
<b>A.3.</b>	Indicadores generales de calidad de la producción científica	<b>6</b>	Indicadores generales de calidad de la producción científica
<b>B</b>	RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM	<b>8</b>	RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM
<b>C.1.</b>	Publicaciones-Méritos más relevantes	<b>6</b>	Publicaciones, documentos científicos y técnicos
<b>C.2.</b>	Proyectos-Méritos más relevantes	<b>5</b>	Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de administraciones o entidades públicas y privadas
<b>C.3.</b>	Contratos-Méritos más relevantes		Contratos, convenios o proyectos de I+D+i no competitivos con administraciones o entidades públicas o privadas
<b>C.4.</b>	Patentes-Méritos más relevantes		Propiedad industrial e intelectual

## Estudios observacionales

Es conveniente que el investigador conozca los aspectos regulatorios y los trámites burocráticos que deberá cumplir su proyecto. Idealmente, esto no debería condicionar el tipo de diseño que se fuera a seleccionar, pero sabemos que los objetivos del estudio, y por tanto el diseño, van a depender de los medios de los que disponemos. Y estos medios comprenden también los trámites burocráticos y requerimientos legales, en tanto en cuanto van a suponer tiempo y en ocasiones un coste añadido.

En España, los estudios observacionales están regulados por la *Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano*. Según esta orden, se entiende como estudio observacional aquel estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. Es importante que la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica esté *determinada por la práctica habitual* y el tratamiento que reciba no dependa de la decisión de inclusión en el estudio. Por supuesto, no se realizará *ninguna intervención* fuera de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos<sup>10</sup>.

Así, todos los estudios clínicos o epidemiológicos no aleatorizados que se realicen en seres humanos o con sus registros médicos y que recojan información sobre medicamentos estarían en esta categoría<sup>11</sup>. No es difícil entender que gran parte de la actividad investigadora que realizamos los farmacéuticos esté englobada en esta categoría, y es imprescindible conocer sus implicaciones.

Todos los estudios observacionales van a necesitar la clasificación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Pero, además, pueden necesitar otro tipo de autorizaciones. Los distintos tipos de estudios observacionales se describen en la tabla 2, y respecto al itinerario administrativo, incluyendo las diferentes autorizaciones requeridas, remitimos a la figura 1 del capítulo 6.

De todos estos tipos, en los servicios de farmacia realizaremos fundamentalmente EPA-SP (estudio postautorización de seguimiento prospectivo), EPA-OD (estudio postautorización-otros diseños) y No-EPA. En la figura citada pueden observarse claramente las diferencias en cuanto a autorización. Todos los estudios necesitarán la clasificación de la AEMPS y de un comité de ética de investigación clínica (CEIC). Estas son todas las autorizaciones requeridas por un EPA-OD, mientras que un EPA-SP necesitará además la resolución de la comunidad autónoma.

Es importante conocer este proceso, porque cada uno de estos pasos requiere de un tiempo. La autorización de la AEMPS generalmente tarda 30 días, la aprobación por un CEIC fácilmente puede costar 90 días, en caso de que haya algún tipo de disconformidad. Si además se requiere la autorización de la comunidad autónoma este proceso puede dilatarse de 30 a 60 días más, a lo que habrá que añadir otros 15-30 días para la firma de contratos. Así, entre el envío a la AEMPS y el inicio del estudio pueden transcurrir fácilmente entre 4 y 6 meses, incluso más en algunos casos.

**Tabla 2. Clasificación de estudios observacionales**

Estudios observacionales que requieren una autorización adicional	
EPA-LA	Ligado a la autorización del medicamento La realización del estudio es una condición establecida en el momento de la autorización, o bien constituye una exigencia de la autoridad competente o forma parte de un plan de gestión de riesgos
EPA-AS	De seguimiento prospectivo que sea promovido por las administraciones sanitarias o financiado con fondos públicos
EPA-SP	De seguimiento prospectivo que no esté incluido en las categorías anteriores
Estudios observacionales que no requieren autorización adicional	
EPA-OD	Con otros diseños diferentes al seguimiento prospectivo Se engloban aquí los estudios de casos y controles, los transversales o las cohortes retrospectivas Aunque no requieren autorización previa para su realización, se debe remitir la documentación pertinente a la AEMPS
No-EPA	Estudios observacionales no postautorización Aun recogiendo información de medicamentos, no se considera que estos sean un factor de exposición fundamental investigado

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EPA: estudio postautorización. Adaptada de Gholipour *et al.*, 2014<sup>7</sup> y Brownson *et al.*, 2015<sup>8</sup>.

## Ensayos clínicos

El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos introduce modificaciones sustanciales en la legislación nacional.

Para la realización de un ensayo clínico es necesario cumplimentar una serie de documentos y seguir las instrucciones que ha elaborado la AEMPS, disponibles en el enlace: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/Instrucciones-realizacion-ensayos-clinicos.pdf>

El primer paso para iniciar la solicitud de un nuevo ensayo clínico es la solicitud del número EudraCT. EudraCT es una base de datos europea en la que se incluyen los ensayos clínicos y proporciona una identificación única para cada ensayo.

En la documentación del ensayo clínico se diferencian dos partes: parte I, que incluye los documentos para enviar a la AEMPS y al comité de ética de la

investigación con medicamentos (CEIm) y los documentos para enviar solo a la AEMPS, y parte II, que comprende los documentos a enviar solo al CEIm. Toda esta documentación se detalla en la tabla 3.

**Tabla 3. Documentación necesaria para el desarrollo de un ensayo clínico**

**Documentación relativa a la parte I (para enviar a la AEMPS y al CEIm)**

- Carta de presentación
- Formulario de solicitud
- Autorización del promotor al solicitante, si procede
- Protocolo
- Resumen del protocolo
- Manual del investigador o ficha técnica del medicamento en investigación
- Ficha técnica o manual del investigador de los medicamentos auxiliares (no investigados), si procede
- Asesoramiento científico y plan de investigación pediátrica, si procede
- Justificación del carácter de bajo nivel de intervención para el ensayo (si no se incluye en la carta de presentación)

**Documentación relativa a la parte I (para enviar solo a la AEMPS)**

- Autorización del promotor del ensayo clínico previo o fabricante del producto en caso de referencia cruzada a un PEI
- Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento en investigación, cuando proceda
- Expediente de medicamento en investigación parte de calidad (IMPD Q), cuando proceda
- Expediente de medicamento en investigación, cuando proceda
- Documentación relativa al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación del medicamento no investigado (auxiliar), cuando proceda
- Expediente de medicamento no investigado (auxiliar), parte de calidad (NIMPD Q) cuando proceda
- Expediente de medicamento no investigado (NIMPD), cuando proceda
- Etiquetado del medicamento
- Justificante de pago de la tasa a la AEMPS

**Documentación relativa a la parte II (para enviar solo al CEIm)**

- Documentos en relación a los procedimientos y material utilizados para el reclutamiento de los sujetos
- Documentos de hoja de información y consentimiento informado
- Documento de idoneidad de investigadores
- Documentos a aportar para cada centro: currículum vitae abreviado del investigador principal en dicho centro y la idoneidad de las instalaciones
- Prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera
- Memoria económica
- Prueba del pago de la tasa al CEIm, cuando proceda

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEIm: comité de ética de la investigación con medicamentos; PEI: productos en fase de investigación clínica.

## Fuentes de financiación

La investigación necesita de una financiación sostenida que, en el caso de los hospitales y los IIS, puede provenir de fondos públicos, fundaciones privadas y la industria farmacéutica. Existen numerosas estrategias de financiación para tu línea de investigación. Estas oportunidades se agrupan en:

- *Convocatorias de ayudas.* Financiación en concurrencia tanto competitiva como no competitiva de entidades públicas y privadas.
- *Colaboraciones.* Tanto con empresas privadas que buscan grupos de investigación para desarrollar I+D+i (demandas tecnológicas) como con otros grupos de investigación buscan de socios para participar en convocatorias internacionales.
- *Otras formas de financiación.* Como pueden ser las donaciones genéricas o patrocinios para actividades concretas.

### Fondos públicos

La gran mayoría de los proyectos que se desarrollan en los hospitales y sus IIS son financiados por las convocatorias del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-financiacion/convocatorias-ayudas-accion-estrategica-salud.shtml>. Este es el organismo gestor de las actividades de la Acción Estratégica en Salud (AES) englobada en el Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación. La AES se ejecuta a través de una única convocatoria competitiva anual y desarrolla los programas de actuación anuales de los diferentes programas estatales.

Dependiendo de las convocatorias, el ISCIII financia fundamentalmente propuestas que puedan tener repercusión a medio y corto plazo en el SNS. Existen varios *formatos de proyectos*, dentro de los que se encuentran:

- *Proyectos individuales:* donde se financia una propuesta de un investigador principal (o IP) que lidera un grupo. Últimamente, se ha promovido la cotitularidad de dos investigadores principales para fomentar los binomios entre investigadores básicos y clínicos.
- *Proyectos coordinados:* varios investigadores principales proponen un proyecto compuesto por otros tantos subproyectos cuya realización dependerá de la coordinación de los grupos implicados.
- *Proyectos de desarrollo tecnológico:* propuestas para llevar hasta la transferencia del conocimiento los resultados previos obtenidos por el grupo y su investigador principal.

- *Proyectos de excelencia*: estos proyectos están orientados a investigadores sénior que pueden agrupar a varios investigadores principales en torno a una propuesta ambiciosa y de repercusión global.

Por otra parte, en el ISCIII existen otras convocatorias orientadas a la formación de redes de conocimiento y consorcios, como los centros de investigación biomédica en red (CIBER), que fomentan la colaboración de muchos investigadores principales en torno a una enfermedad concreta.

Además, de manera anual se ofertan *contratos para recursos humanos* directamente implicados en la investigación biomédica, entre los que se encuentran:

- *Predoctorales*: contratos de formación inicial de investigadores en ciencias y tecnologías de la salud, mediante la realización de una tesis doctoral.
- *Posdoctorales ("Sara Borrell")*: contratación en centros del SNS de doctores recién titulados en el campo de las ciencias y tecnologías de la salud para perfeccionar su formación.
- *Posdoctorales de perfil clínico ("Juan Rodés")*: para la contratación de personal facultativo con experiencia en investigación en ciencias y tecnologías de la salud, en los centros asistenciales del SNS que forman parte de los IIS.
- *Investigador ("Miguel Servet")*: para la contratación de doctores de acreditada trayectoria investigadora en centros del ámbito del SNS, incluyendo la financiación de un proyecto de investigación.
- *Intensificación (dirigido a los clínicos)*: contratación en centros del SNS de facultativos especialistas, diplomados universitarios o graduados en enfermería, para realizar parte de la actividad clínico-asistencial de profesionales que al mismo tiempo desarrollan actividades de investigación.
- *Contratos "Río Hortega"*: dirigidos a profesionales que hayan superado la Formación Sanitaria Especializada, para el desarrollo de un plan de formación en investigación en ciencias y tecnologías para la salud

Otras fuentes públicas son las *convocatorias regionales*. En el ámbito autonómico existen diferentes iniciativas públicas de financiación de la investigación sanitaria que dependerán exclusivamente del año y de la comunidad autónoma en cuestión. A continuación damos algunos ejemplos:

- *Andalucía*. página del Sistema Sanitario Público de Andalucía de asesoramiento para la captación de financiación para proyectos de investigación. Dispone de un buscador y un calendario con las convocatorias del año y un calendario que facilita conocer las fechas para las distintas solicitudes:

<http://www.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud/investigamas/solucion/serviciosDifusiones/1110>

- *Madrid*. Ayudas destinadas a la atracción de talento investigador a la Comunidad de Madrid en centros de I+D: <https://gestiona3.madrid.org/quadrivium/talento/>.
- *Comunitat Valenciana*. Se pueden consultar en las páginas: <http://www.cei-ce.gva.es/web/ciencia/convocatorias-actuales> y <http://www.iislafe.es/ayudas-a-la-investigacion.aspx>.

## Fondos privados

Entre las *fundaciones y empresas privadas* que financian investigación biomédica se encuentran: Fundación Mutua Madrileña, Fundación BBVA, Fundación Farmaindustria, Fundación La Caixa, Fundación Pasqual Maragall o Fundación Pfizer, entre otras.

Respecto a los fondos provenientes de la *industria farmacéutica*, el hecho de estar dentro del entorno hospitalario facilita la realización de investigación clínica orientada por estas compañías. En muchas ocasiones, los colegios profesionales y sociedades científicas promueven convocatorias para proyectos de investigación financiadas por la industria farmacéutica. Este tipo de proyectos se impulsan por la confianza de la industria en las entidades, los servicios y los especialistas. Los factores determinantes son la experiencia y el acceso a cohortes de pacientes.

En los nuevos modelos de investigación biomédica, los ensayos clínicos pueden ser propuestos desde los investigadores y financiados por la industria o con soporte de convocatorias públicas y privadas.

## Planificación y gestión del tiempo

Un buen sistema de gestión del tiempo nos debe permitir alcanzar los objetivos propuestos. La planificación y gestión del tiempo en un proyecto de investigación debe incluir todos los procesos necesarios para completarlo dentro del plazo requerido. La forma de conseguirlo puede variar según el tipo de proyecto que se trate, pero es importante seguir un orden:

- a) *Definir las actividades*: consiste en identificar las acciones específicas que tienen que ser realizadas para elaborar los entregables de los que consta el proyecto.

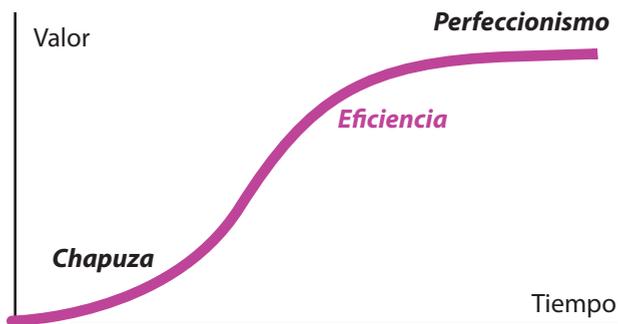
- b) *Secuenciación de las actividades*: define y establece las relaciones entre las distintas actividades del proyecto, creando para ello una secuencia lógica de trabajo que garantiza la mayor eficiencia.
- c) *Estimación de los recursos y duración de las actividades*: consiste en hacer una aproximación, lo más precisa posible, del tipo y cantidad de recursos necesarios para llevar a cabo cada actividad y la duración estimada de cada una de ellas.
- d) *Desarrollo del cronograma*: la incorporación de las actividades, duraciones y recursos a la herramienta de planificación genera un cronograma con fechas planificadas para completar las actividades del proyecto. En la mayoría de convocatorias se suele adjuntar una imagen que incluye el cronograma del proyecto de manera visual para facilitar su entendimiento.
- e) *Control del cronograma*: es el proceso por el que se da seguimiento al estado del proyecto para actualizar su avance y gestionar los cambios de duración de las actividades.

En la mayor parte de los casos se habrá elaborado un plan de trabajo que incluya un cronograma y los responsables de la realización de cada tarea. Vale la pena desarrollar más este cronograma, detallando punto por punto cada una de las actividades a desarrollar para completar cada tarea, quién es el responsable de llevarla a cabo, quién es el responsable de su revisión y cuál es la fecha para completarla. Aunque de entrada esto pueda parecer una pérdida de tiempo, nos ayudará a controlar y priorizar.

La ley de Pareto también puede aplicarse a la productividad en investigación, de modo que el 20% del tiempo empleado proporciona el 80% de los resultados. Así, si conseguimos identificar ese 20% de las tareas y centrarnos en ellas, conseguiremos ser más productivos. Cada tarea debe tener su tiempo asignado y hemos de ceñirnos a él, poco tiempo no será suficiente pero su dilatación, que va ligada muchas veces al perfeccionismo, no va a aportar valor real (Figura 3).

Para organizarnos y evitar la procrastinación existen muchas *aplicaciones gratuitas* que van a permitir organizar las tareas entre los distintos miembros del equipo, asignar fechas y comprobar la evolución de la misma. A nivel individual, son muy útiles aplicaciones como *Google Tasks* o *Google Keep*, la primera basada en listas y la segunda en notas de texto, que también se pueden compartir, sin olvidarnos de *Wunderlist*. *Asana* es un gestor de tareas mucho más avanzado: sirve para asignar tareas a miembros concretos del equipo, asignar tiempos y documentos, y va a permitir al coordinador realizar un seguimiento del cumplimiento de todo ello. Probablemente una de las mejores

aplicaciones para trabajar en grupo sea *Trello*, una aplicación organizada en tableros específicos para cada proyecto, dentro de los cuales se pueden organizar columnas con tarjetas que se pueden mover tal y como se van completando las fases; permite seguir la evolución del proceso, asignar tareas, etiquetas, etc. Otras aplicaciones útiles son *Todoist*, *Boards*, etc.



**Figura 3. El tiempo de la tarea.**

Así pues, existen múltiples soluciones para organizarse, avanzar y cerrar proyectos, muchas de ellas gratuitas y que van a ser muy útiles en la organización y planificación del proyecto, ayudándonos a conseguir los objetivos.

## Bibliografía

1. Del Rio O. El proceso de investigación: etapas y planificación de la investigación. En: Vilches L, editor. La investigación en comunicación. Métodos y técnicas en la era digital. Barcelona: Gedisa; 2011. p. 67-93.
2. Institutos de investigación sanitaria [internet]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/institutos-investigacion-sanitaria.shtml> [consultado 22 de septiembre de 2017].
3. US Department of Health and Human Services Agency for Health care Policy and Research. Niveles de evidencia: Center for Evidenced Based Medicine [internet]. Disponible en: <http://www.cebm.net> [consultado 22 de septiembre de 2017].
4. Ardehali H. How to write a successful grant application and research paper. *Circ Res*. 2014;114:1231-4.
5. Arthurs OJ. Think it through first: questions to consider in writing a successful grant application. *Pediatr Radiol*. 2014;44:1507-11.
6. Chung KC, Shauer MJ. Fundamental principles of writing a successful grant proposal. *J Hand Surg Am*. 2008;33:566-72.
7. Gholipour A, Lee EY, Warfield SK. The anatomy and art of writing a successful grant application: a practical step-by-step approach. *Pediatr Radiol*. 2014;44:1512-7.
8. Brownson RC, Colditz GA, Dobbins M, Emmons KM, Kerner JF, Padek M, et al. Concocting that magic elixir: successful grant application writing in dissemination and implementation research. *Clin Transl Sci*. 2015;8:710-6.

9. Llorca Díaz J, Delgado Rodríguez M. Elaboración de proyectos de investigación sanitaria. Barcelona: Signo; 2016.
10. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE. 2009;310:109761-75.
11. Vicente Sánchez MP, González Bermejo D, Macías Saint-Gerons D, De la Fuente Honrubia C. Normativa de los estudios posautorización de tipo observacional en España. Farm Hosp. 2013;37:530-3.



