

*Propuesta de experimento para valorar si la eficacia analgésica, antitumoral o anti inflamatoria del **Vidatox** supera a la del **Disolvente** con que se confecciona.*

Nota introductoria

La presente propuesta se realiza a partir de la reunión para debatir temas científicos, realizada el día 19 de diciembre de 2011 en el local de la Unión de Periodistas de Cuba, a la que fueron invitados periodistas de órganos de prensa nacionales, así como investigadores de varios centros de salud y especialistas del Grupo Empresarial Laboratorios Biológicos Farmacéuticos. A partir del productivo intercambio de ideas que allí se produjo, surgió la propuesta de desarrollar un experimento riguroso para evaluar la eficacia de un producto homeopático, cuya realización fue acogida favorablemente, en principio, por parte de los colegas de Labiofam, quienes expresaron su interés genérico por llevar adelante experiencias de este tipo.

El experimento que se bosqueja a continuación se ubica dentro de los estándares universalmente exigidos para evaluar tecnologías. Su singularidad -y probablemente originalidad- reside en que todo el manejo aleatorio que se haga de las unidades experimentales no solo sería transparente para los representantes de ambos grupos de investigación (Patrocinadores e Investigadores, en lo adelante PATROC e INVEST, respectivamente), sino que no exige la participación de terceros en el proceso. El término “Patrocinadores” alude a cualquier grupo interesado en poner a prueba el medicamento que desee hacer el estudio, sean los creadores del fármaco u otros profesionales interesados en evaluarlo. El atractivo del rasgo arriba mencionado reside en que el involucramiento de terceros casi siempre supone dificultades operativas diversas.

Propósito y fundamentación del estudio

El experimento se propone responder una pregunta central relacionada con el preparado homeopático basado en el veneno de alacrán *Rhopalurus junceus*, conocido comercialmente como **Vidatox 30CH** (en lo sucesivo **Vidatox**) y con el solvente que se emplea para su confección (al que llamaremos en lo adelante **Disolvente**). Dicha preguntas es:

¿Es más eficiente el Vidatox que su Disolvente para conseguir al menos uno de los efectos que se le atribuyen: antitumorales, antiinflamatorios o analgésicos?

La pregunta es relevante debido al debate existente en torno a este preparado. Por una parte, muchos investigadores declaran que es imposible que un producto homeopático como el **Vidatox** tenga un efecto superior al de un placebo (ni analgésico, ni antiinflamatorio, ni antitumoral). Por otra, en el prospecto del **Vidatox** se consigna que este producto alivia el dolor, en la publicidad que se ha dado al producto donde se afirma que tiene “probados valores antitumorales, antiinflamatorios y analgésicos” y en un informe técnico sobre el medicamento, que Labiofam ha hecho público (disponible en http://files.sld.cu/revsalud/files/2012/03/rcsp_informelabiofam.pdf), se afirma que se han demostrado sus propiedades antitumorales in vitro y en animales.

Por eso la pregunta no es restrictiva sino que bastaría que se probara uno de tales efectos para colocar el debate en otro plano más específico, donde se pudiera discutir cuáles de tales efectos son mayores y cuáles son sus magnitudes. La realización del experimento que se describe a continuación arrojaría, por tanto, elementos trascendentes a los efectos de la controversia científica que se ha abierto.

La metodología propuesta se ajusta rigurosamente a los estándares establecidos por la OMS para la evaluación de la medicina tradicional, que figuran en su documento “*Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional*” que dimanó de la Consulta de la OMS celebrada en Hong Kong, Región Administrativa Especial de China (Hong Kong RAE), en 2000 con la partici-

pación de 38 expertos de 24 países (véase el documento en <http://www.sld.cu/sitios/revsalud/temas.php?idv=1190>).

El estudio consta de tres momentos: dos sesiones conjuntas y un lapso intermedio entre ellas. Lo que sigue no es un protocolo como tal, naturalmente, sino una propuesta de diseño con valor metodológico general para la evaluación de cualquier producto homeopático, aunque para su confección se han tenido en cuenta las características específicas del **Vidatox**. Si los patrocinadores de un medicamento de este tipo (en particular del que nos ocupa ahora) aceptaran llevarlo adelante, habría que formalizar el proceso a través de un protocolo realizado de consuno por ambas partes, proceder al registro oficial del estudio y, en general, adoptar todas las medidas acordes a las regulaciones vigentes.

Procedimientos para la primera sesión conjunta

Los pasos del experimento son los siguientes:

- 1) PATROC pondrá en función del experimento cantidades suficientes y separadas de **Vidatox** y del **Disolvente** con el cual aquél se confecciona. PATROC garantizará que estos son realmente los productos: **Vidatox** tal y como se comercializa en las farmacias y **Disolvente**, que no haya tenido contacto previo alguno con el veneno de alacrán.
- 2) INVEST tomará una muestra de cada uno de los dos recipientes empleados para corroborar posteriormente (usando recursos espectrométricos) que el **Vidatox** y el **Disolvente** empleados no difieren entre sí en cuanto al nivel de impureza en su composición.
- 3) Se operará con m frascos limpios y sin ningún tipo de etiquetado. La mitad de ellos ($m/2$) se rellenarán con **Vidatox** y los otros $m/2$, preparados separadamente y a continuación de los anteriores, con **Disolvente**. Tal relleno se producirá públicamente el día que comience el experimento usando el contenido de sendos recipientes cuya composición será acorde con punto anterior. PATROC decidirá la cantidad de producto que se introduce en cada uno de los m frascos.
- 4) PATROC e INVEST conocen en este punto el contenido real de cada uno de los m frascos (**Vidatox** o **Disolvente**) el cual se procede a identificar colocando dentro de un pequeño sobre un papel con la letra "V" o la letra "D" según sea el caso, después de lo cual éste es lacrado y pegado con cinta adhesiva transparente a su respectivo frasco.
- 5) Los m frascos así identificados son colocados en una caja (o más de una, si la magnitud de m y el tamaño de los frascos lo aconsejaran).
- 6) En ese punto se realiza el proceso de enmascaramiento. Bastaría que INVEST irá extrayendo los frascos aleatoriamente de la caja, y entregándoselos uno por uno a PATROC. Para cada frasco, ambos participantes van firmando el sobre que está pegado en él. El mecanismo empleado por INVEST para establecer el orden en que extrae los frascos, es evidentemente irrelevante y solo concierne a INVEST. En este momento PATROC tendría ante sí todos los frascos, cada uno con un sobre sellado y firmado por ambos (en cuyo interior se dice lo que contiene el frasco).
- 7) Para evitar que, con la manipulación posterior, algún sobre pueda desprenderse o deteriorarse, se asignarán números sucesivos (entre 1 y m a los frascos). Tanto cada uno de los frascos como sus respectivos sobres, se rotularán con dicho número. Hecho esto, se puede separar el sobre del frasco. Los m sobres se guardan en un depósito (una caja) adecuada, la cual también se sellará. Es irrelevante quién custodie la caja y los sobres, porque éstos sólo serán abiertos en presencia de PATROC e INVEST cuando se vayan a verificar los resultados del experimento.

- 8) A partir de entonces, la totalidad de los frascos quedan en poder de PATROC, quien operará con su contenido de la manera que se explica más abajo.

El tamaño de muestra a emplear (m) será el que sugiera PATROC, siempre que sea mayor o igual que 60 (veáse debajo el último punto de la Sección destinada al Análisis Estadístico). Igualmente, la extensión del lapso que ha de transcurrir para la segunda sesión, se fijará por parte de PATROC como parte del protocolo.

Segundo momento: acciones intermedias

INVEST corroborará mediante espectrometría de masa con cromatografía, que las soluciones empleadas en la primera sesión se corresponden estrictamente con lo previsto: es decir, que el nivel y naturaleza de las impurezas que pudieran tener el **Vidatox** y el **Disolvente**, de existir, son los mismos.

PATROC elegirá m pacientes y les aplicará el tratamiento que el propio PATROC elija, usando el contenido del frasco correspondiente. Dada la naturaleza del ensayo, no es necesario supervisar que el líquido empleado sea efectivamente el previsto. Los pacientes no tienen necesariamente que padecer cáncer; quizás basta con que tengan dolor o inflamación, pues el origen de estos dos signos no es esencial a los efectos de aliviarlos. No obstante, PATROC puede elegir tanto los pacientes concretos que considere oportunos como el tratamiento que les aplicará. En cualquier caso, $m/2$ de los pacientes recibirán **Vidatox** y el resto **Disolvente** (que, a estos efectos, operará como un placebo). PATROC adoptaría todas las medidas que procedan según las indicaciones del documento de la OMS arriba mencionado (sean de índole operativa o ética), las cuales también figurarían en el protocolo.

Atenidos a la pregunta de investigación, si PATROC lo prefiere, puede utilizar los m preparados haciéndolos actuar sobre células tumorales de origen epitelial o en “ratones Balb c”, de modo que pueda identificar actividad antiproliferativa *in vitro* o inhibición significativa del crecimiento tumoral respectivamente, tal y como se ha afirmado en el documento “Acción antitumoral del veneno de escorpión *Rhopalurus junceus*”, que fuera enviado a INVEST por LABIOFAM.

En síntesis, PATROC tiene libertad para elegir el procedimiento que considere oportuno y, como se verá más adelante, elegir también libremente el criterio de mejoría o “éxito” que estime más conveniente desde el punto de vista operativo o ético. PATROC puede emplear el criterio que le parezca adecuado para clasificar cada desenlace como “éxito” o “fracaso”. A saber: puede involucrar ambos síntomas (dolor o inflamación) o solo uno de ellos, y puede también adicionar (u optar por) estudios *in vitro* o en animales. Una vez tomada esta decisión, PATROC informará cuál será la manera en que procederá, con qué unidades experimentales habrá de operar y cuál será el procedimiento escogido para establecer si el desenlace fue exitoso o no, todo lo cual se incorporará al protocolo.

Procedimientos para la segunda sesión conjunta

Transcurrido el lapso convenido, se realizará la segunda sesión conjunta. Los pasos de esta segunda sesión serán los siguientes:

1. INVEST comunicará que ha corroborado que los líquidos empleados se corresponden estrictamente con lo previsto (es decir, que **Vidatox** y **Disolvente**, si tuvieran impurezas detectables, éstas serían las mismas para ambos).
2. Para responder a la pregunta de investigación, PATROC comunicará para cada uno de los frascos si la aplicación de su contenido produjo o no un efecto considerado como *positivo* por sus especialistas (ÉXITO y FRACASO del tratamiento, respectivamente).

3. Con los datos informados en el punto 2, se organizará la información según la siguiente estructura matricial:

FRASCO	TRATAMIENTO
1	ÉXITO
2	FRACASO
3	FRACASO
4	ÉXITO
5	ÉXITO
.	...
.	...
m	FRACASO

3. Se procede a abrir los sobres y se completará la matriz con una tercera columna que revele el contenido real de cada frasco según figure en el sobre correspondiente (**Vidatox** o **Disolvente**, que se denota como V o D respectivamente).

FRASCO	TRATAMIENTO	CONTENIDO REAL
1	ÉXITO	V
2	FRACASO	V
3	FRACASO	D
4	ÉXITO	D
5	ÉXITO	D
.
.
m	FRACASO	D

Análisis estadístico

Con la información de la matriz anterior se puede proceder al análisis estadístico.

Se trata de comparar dos porcentajes de éxitos (el que le corresponda a los frascos D y el que corresponda a los frascos V). Puede formarse así una tabla de 2X2 clásica del tipo siguiente:

	Mejoría		Total
	Éxitos	Fracasos	
V	a	b	m/2
D	c	d	m/2
Total	a+c	b+d	m

Con esos datos se aplica la prueba de significación usual para estos casos; se calcula $\chi_{obs}^2 = \frac{4(ad-bc)^2}{m(a+c)(b+d)}$,

estadístico que se distribuye Ji-Cuadrado con 1 grado de libertad, y haciendo la integración correspondiente, se computa el valor p . Como es usual, se considerará que la diferencia de las tasas es estadísticamente significativa (para $\alpha = 0,05$) siempre que $\chi_{obs}^2 \geq 3,84$.

Es fácil hacer los cálculos correspondientes empleando, por ejemplo, el módulo “Tablas de Contingencia” del paquete EPIDAT 3.1, (susceptible de ser descargado del sitio <http://revsalud.sld.cu>).

Para realizar el estudio se sugiere que el tamaño de muestra general m sea igual a 60. Tal sugerencia se deriva del siguiente análisis: se supone que solo el 15% de los pacientes pudiera mejorar de sus dolores o sus inflamaciones solamente como consecuencia del efecto placebo. De acuerdo a lo que se ha informado, la mejoría sería muy notable cuando se aplica el fármaco. Si ésta se produjera apenas en el 50% de las unidades experimentales tratadas con Vidatox, trabajando con un error de primer tipo del 5%, la potencia del estudio sería de un 84%, lo cual supera ligeramente lo que se acostumbra a exigir. Si no se trabajara con pacientes sino con animales o tejidos, las consideraciones son análogas.

Como conclusión de este proceso, se realizará una publicación conjunta de PATROC e INVEST, dando cuenta de los resultados.

La Habana
30 de marzo de 2012

Dr. Francisco Rojas Ochoa (Profesor Titular, Escuela Nacional de Salud Pública)
Dr. Luis Carlos Silva Ayçaguer (Investigador Titular, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas)
Dr. Dr. Félix Sansó Soberats, (Profesor Auxiliar, Centro Nacional de Cirugía por Mínimo Acceso)
Dra. Patricia Alonso Galbán (Máster en Ciencias, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas)

AGRADECIMIENTO: Los autores de la presente propuesta –quienes fuimos los investigadores invitados a la reunión del 19 de diciembre de 2011 arriba mencionada - agradecen a un numeroso grupo de colegas que colaboraron en su elaboración.