

# Los estudios clínicos basados en puntos duros y estadística. Nuevo paradigma; creer o no creer, he ahí el dilema: Primera parte

Alejandro F Luque Coqui,\* Antonio Eguia Balderrama\*\*

«La estadística es como la mujer con bikini, muestra casi todo pero, lo fundamental lo oculta».....  
«olvidaba decir que lo fundamental es..... Lo que yo quiera creer»  
Detractores de la estadística y la medicina basada en la evidencia  
«Dos caminos divergen en el dorado bosque y lo siento... no puedo viajar en ambos . . .

**Robert Frost**

## RESUMEN

El objetivo principal es definir lo que es la medicina basada en la evidencia, sus puntos en favor y en contra, así como puntualizar en qué consiste la investigación clínica, antecedentes, sus fases, tipos de estudios clínicos, su jerarquía, así también en qué basan los médicos sus decisiones.

**Palabras clave:** Medicina basada en la evidencia (MBE), estadística, paradigma, estudio clínico.

Tenemos la fuerte impresión que iniciamos el siglo XXI con más preguntas que respuestas, con más dudas que convicciones, con más escepticismo que aceptación, que la práctica médica actual está en crisis y que los médicos nos estamos convirtiendo en una especie de vectores manipulables, esto es, en tan sólo un simple medio para una gran industria, la farmacéutica, cuyas ganancias son estratosféricas,<sup>1</sup> a costa de la salud de los seres humanos en todo el mundo. Esta percepción, ¿tiene alguna base? ¿Está fundamentada? ¿Sólo es producto del miedo al cambio? ¿La investigación médica actual son sólo cifras,

## ABSTRACT

*The main point is defined what evidence-based medicine is, their points in favor and the Opposite, thus make a point what clinical investigation, backgrounds, phases of evaluation of new therapies is, moreover in what grounds are based medical decisions.*

**Key words:** Evidence-based medicine, statistics, paradigm, clinical trial.

cifras y más cifras? ¿Dichos estudios con tantas cifras son aplicables a nuestros pacientes individuales?

Estas y muchas otras preguntas más hacen que el médico actual se sienta atrapado en un nuevo ¿paradigma? del cual muchos no se sienten orgullosos. «La medicina basada en la evidencia, o evidencias o bien pruebas».

El concepto de «Medicina basada en la evidencia» (MBE) implica en sí mismo una creencia social de que la práctica médica debe basarse en una combinación de información científica y juicio experto, más que en la intuición, experiencia personal u opiniones. Desde que David Sackett introdujo el concepto en 1997,<sup>2</sup> los estudios médicos orientados hacia el paciente evaluando desenlaces clínicos, han proliferado de manera por demás impresionante y se calcula que el 50% de los estudios clínicos en este nuevo modelo

\* Cardiólogo. Centro de Diagnóstico Integral Celaya, Gto. México.

\*\* Cardiólogo. Hospital Guadalupano Celaya, Gto. México.

son sobre medicina cardiovascular. Entonces ¿la MBE es en realidad un nuevo paradigma?

Aquí existen dos corrientes opuestas sobre si la MBE es un nuevo paradigma.

### I. LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA ES UN NUEVO PARADIGMA

Si entendemos paradigma como el armazón teórico<sup>3</sup> en el que se basan las hipótesis y las explicaciones y aceptamos que los estudios basados en desenlaces clínicos, «puntos duros» por ejemplo, mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio, síndromes coronarios agudos etc., no habían sido parámetros de evaluación final más que en contadas investigaciones, entonces estamos ante un nuevo armazón teórico en el cual basamos explicaciones y sobre todo decisiones; sin embargo no existe en realidad un consenso en el cual se pueda definir claramente lo que la MBE en realidad es. Aquí un análisis juicioso podría decir que la MBE tiene tres aspectos entrettejidos: a) una hipótesis científica moderna; b) un conjunto de pruebas siempre en evolución y c) un proceso profesional idealizado, es decir, una forma determinada de practicar la medicina. Muy pocos podrían quitarle a la MBE su hipótesis, si bien es difícil probar que seguir el camino de la MBE dará mejores resultados que hacer intervenciones o tratamientos con otro tipo de estudios no basados en evidencia. ¿Cómo ejercen su práctica clínica los médicos actualmente? ¿En qué basan sus decisiones? En el momento actual se sabe muy poco acerca de esto.<sup>4</sup> Los últimos 20 años han atestiguado una transformación de la investigación y la práctica de la medicina clínica, en lo que Fye denomina «El proceso educacional basado en estudios y guías».<sup>5</sup>

Este proceso educacional ha influenciado de manera drástica el ejercicio médico y este cambio es de una magnitud similar al que siguió después de la aparición del estetoscopio en 1816 por Laennec o los Rayos X en 1895 por Roentgen, o bien el electrocardiograma en 1902 por Einthoven. Este cambio ha sido muy marcado en Estados Unidos y Europa; en Latinoamérica el cambio inicial ha sido más lento pero al parecer es irreversible. Ahora bien, los médicos actuales, ¿estamos siendo testigos o víctimas del cambio? Los mismos médicos que ahora maldicen la «Medicina basada en la evidencia», «a aquellos que sólo son seguidores de guías norteamericanas y europeas», «a los que han olvidado el concepto anatómico donde se exige el substrato morfológico para recono-

cer la existencia de enfermedad»<sup>6</sup> ¿son sólo nuevas generaciones de aquellos que maldijeron el estetoscopio en sus inicios? «¡Cuán triste es esta auscultación!» escribió alguna vez un médico en 1835, «estos signos físicos positivos que, aunque por sí solos basten, y den sello de certidumbre a lo que antes era dudoso, paralizan la voluntad curadora del médico; al mismo tiempo, este instrumento destruye la credibilidad de las muchas interpretaciones de otros síntomas y nos obliga a quedarnos con los brazos cruzados, aguardando el fatal acontecimiento»,<sup>7</sup> o los que dijeron que los Rayos X «La maldición de Roentgen» no eran más que un «ojo materializado»<sup>8</sup> o bien los que opinaron que no se necesitaba ese aparato llamado electrocardiograma ya que era un instrumento poco útil, sin correlación anatómica y era poco práctico. ¡En qué forma cambiaría esta opinión en los años venideros!

Sin lugar a dudas, ha habido y seguirá habiendo siempre cambios y la consiguiente resistencia a los mismos, y uno de esos cambios es la MBE y la reacción reacia de muchos médicos en la actualidad. El nuevo paradigma ya está aquí. ¿O no? Veamos qué es la creencia: Creer verbo; tener por cierto algo que el entendimiento no alcanza o bien que no está comprobado o demostrado;<sup>9</sup> entonces de acuerdo a Shaughnessy,<sup>10</sup> las creencias se podrían clasificar como se muestra en el *cuadro I*.

Veamos algunos ejemplos de creencia médica; antes de 1989 era una práctica común prescribir antiarrítmicos de tipo quinidínico (clase Ic) para suprimir arritmias ventriculares en pacientes posinfarto.

En ese año se publicó un estudio clínico, el estudio CAST,<sup>11</sup> para evaluar un punto «duro», reducción de mortalidad por arritmia ventricular en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, fue un estudio que se diseñó cuidadosamente para evaluar tres antiarrítmicos en esa época modernos, encaini-

#### Cuadro I. Niveles de creencia.

- a) Clase 0: Cosas en que creo
- b) Clase 0a: Cosas en que creo a pesar de los datos disponibles
- c) Clase 1: Estudios clínicos aleatorios controlados que concuerdan con lo que creo
- d) Clase 2: Otros datos prospectivos coleccionados que no concuerdan con lo que creo
- e) Clase 3: Opinión de un experto
- f) Clase 4: Estudios clínicos aleatorios controlados que no concuerdan con lo que creo
- g) Clase 5: Qué es lo que tú crees que yo no creo

da, flecainida y moricizina. El estudio se tuvo que suspender prematuramente a los escasos 10 meses debido a una mortalidad excesiva 300% en el grupo de tratamiento activo.

Este estudio hizo que prácticamente desaparecieran los antiarrítmicos Ic, del arsenal terapéutico en cardiología; jamás se pudo detectar por parte de los médicos este exceso de mortalidad debido sobre todo a muerte súbita. Lo mismo con el mibefradil, un calcio antagonista que resultó sumamente tóxico, aunque ya habían sido tratados más de 400,000 pacientes y no se diga con el rofecoxib (vioxx). Esto mostró que no se puede confiar en la experiencia o creencia clínica personal para decidir qué tratamientos hacen daño y cuáles no.

Ya que por definición la MBE es: «El uso concienzudo, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual para tomar decisiones sobre el cuidado médico de un paciente individual». <sup>12</sup> Aceptando esta definición, de entrada al parecer impecable: uno diría ¿quién no va a buscar las mejores pruebas para tratar óptimamente a su paciente? Sin embargo, si analizamos las opiniones de muchos de nuestros pacientes vemos casi con asombro que los estudios diagnósticos y/o tratamientos recomendados entre los cardiólogos, por ejemplo, tienen una considerable variación: un cardiólogo recomienda una intervención coronaria percutánea y otro le recomienda al mismo paciente, cirugía de puentes aortocoronarios. ¿Por qué la diferencia? O bien ¿cuáles son las mejores pruebas? Tradicionalmente se ha dicho que debe haber un orden para aceptar la mejor evidencia que será, en orden decreciente, la que se muestra en el *cuadro II*.

El grupo de trabajo de los Servicios Preventivos ha propuesto los grados de evidencia para el diseño de estudios propuestos de calidad (*Cuadro III*).<sup>13</sup>

## II. LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA NO ES UN NUEVO PARADIGMA

De acuerdo al historiador de ciencia Thomas Kuhn, la ciencia normal toma lugar cuando la comunidad científica comparte un «paradigma» esto es, una constelación completa de creencias, valores, técnicas etc., entre sus miembros.<sup>14</sup> Sin embargo, se acepta que los paradigmas no son eternos y que cuando alguno entra en «crisis» a ésta le sigue una revolución científica, que se deshace del viejo paradigma y lo reemplaza por el nuevo. Kuhn se refiere a esto como «una nueva visión del mundo» pero de

alguna manera el nuevo paradigma debe ser inconmensurable al previo. Por tanto la MBE ¿es un nuevo paradigma?

Bueno, aquí habría que compararla con el viejo paradigma, o sea, su alternativa, que en este caso serían, por ejemplo, las ciencias básicas que estudian los mecanismos fisiopatológicos y la biofarmacología, por la que, comparándola con éstas, no parece ser un nuevo paradigma.

Existe una tendencia de los proponentes de la MBE a definirla como «la mejor combinación posible de ciencia básica, experiencia clínica, y estudios clínicos». Proponiendo sólo esto, los defensores de la MBE simplifican su definición como la mejor forma de practicar la medicina diciendo: la MBE es cualquier enfoque que proporcione las mejores respuestas a una pregunta de primer orden: ¿cómo debemos ejercer la medicina?

El núcleo de la MBE son básicamente los estudios clínicos aleatorizados, las revisiones sistemáticas y

### Cuadro II. Jerarquía de la evidencia.

1. Revisiones sistemáticas y meta-análisis
2. Estudios aleatorios doble ciego controlados
3. Estudios de cohortes (del latín cohors, cohortis: séquito, agrupación. Entre los romanos una cohorte era un cuerpo de infantería que comúnmente constaba de 500 hombres, y era la décima parte de una legión)
4. Estudios de casos y controles
5. Serie de casos
6. Comunicación de casos
7. Ideas editoriales, opiniones
8. Investigación en animales
9. Investigación «in vitro»

### Cuadro III. Nivel de evidencia de los servicios preventivos.

- I. La evidencia se obtiene por lo menos de un estudio adecuadamente aleatorizado y con control
- II-1. La evidencia se obtiene de estudios control bien diseñados pero sin aleatorización
- II-2. La evidencia se obtiene de un estudio de cohorte o análisis de casos y controles, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación
- II-3. La evidencia se obtiene de varias series con o sin intervención. O bien, resultados dramáticos de experimentos sin control (por ejemplo los resultados con la penicilina en la década de los 40).
- III. Opiniones basadas en la experiencia clínica; estudios descriptivos, reportes de casos o comités de expertos

los metaanálisis, realizados con el objetivo de determinar la seguridad y eficacia de las intervenciones sobre todo en tratamiento, diagnóstico y pronóstico. La prioridad que la MBE le otorga a este tipo de estudios es lo que hace diferente a la MBE de otros enfoques (medicina basada en razonamiento fisiopatológico, experimentación animal o *in vitro*, medición de variables fisiológicas, anatomopatológicas etc.),<sup>15</sup> por tanto se podría concluir aquí que la MBE no es un nuevo paradigma ya que no refleja un cambio absoluto en la forma de ejercer la medicina sino solamente un enfoque diferente. Ahora bien, si la MBE es un nuevo paradigma o no, dependerá desde qué punto de vista sea visto: médico, sociológico, filosófico, y podrá o no satisfacer los criterios para considerarlo un nuevo modelo, dependiendo de cuál sea el punto de vista que estemos observando, influenciados por supuesto por nuestras propias creencias.

### EL DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Si bien es cierto que ya en la Biblia se menciona un estudio comparativo en el cual Daniel reta al Rey a que después de 10 días de comer «legumbres, agua y la fe en el Señor» éste luciría más sano que un grupo de jóvenes (grupo control) que se alimentasen con la comida del palacio, el desenlace mostró después de ese tiempo que Daniel «lució mucho más robusto» que el grupo comparativo.<sup>16</sup> Ambrosio Paré (1510-1590) documenta la siguiente comparación; «Me levanté muy temprano para visitarlos, con la esperanza de encontrar que a aquéllos a quienes había administrado un medicamento digestivo estuvieran mejor. Sintiendo un poco de dolor, sus heridas no habían crecido o inflamado y habían podido dormir durante la noche. Los otros a quien yo había aplicado un aceite hirviendo tuvieron fiebre con mucho dolor y protuberancias alrededor de sus heridas. Entonces yo determiné nunca otra vez quemar así, tan cruelmente a los pobres heridos por arquebus».<sup>17</sup>

A mediados del Siglo XIX Ignaz Semmelweis hizo un estudio clínico observacional que indirectamente le costó la vida. Observó que en el pabellón de obstetricia de su hospital había muchísimos casos de fiebre puerperal en el ala atendida por los médicos (cercano a la sala de necropsia), al mismo tiempo que, en el ala de las «comadronas» la incidencia era muchísimo menor. Al investigar en qué pudiera consistir la diferencia, notó que los médicos no se lavaban las manos e iban de la sala de necropsia donde había cadáveres con la infección, directamente a atender par-

tos, mientras que en el ala de las comadronas lo único que hacían «diferente» a los obstetras era que ¡se lavaban las manos con una solución antiséptica antes de atender un parto! El intentar instituir en su pabellón el lavado de manos obligatorio le ocasionó las más crueles burlas por parte de sus colegas, lo que lo deprimió tal grado de que eventualmente se suicidó.<sup>18</sup> La primera aleatorización la realizaron Fisher y MacKenzie en 1926 en un estudio agrícola.<sup>19</sup> Amberson realizó el primer estudio aleatorio de pacientes usando una moneda al aire para asignar el tratamiento antituberculoso en 24 pacientes en 1931.<sup>20</sup>

El estudio del British Medical Research Council con estreptomycin en el tratamiento de la tuberculosis marcó la era moderna de los estudios clínicos en 1948.<sup>21</sup> Este estudio estableció los principios de aleatorización de gran número de pacientes y marcó las guías de la administración de terapia experimental y la evaluación objetiva de los desenlaces.

A partir de la década de los 70 el creciente y abrumador ritmo de la investigación clínica empezó a cambiar el concepto de la investigación médica, la cual se basaba en estudios de animales en experimentación o bien orientados hacia la enfermedad como fin en sí mismo, lo cual desarrolló un tipo de pensamiento médico al parecer «lógico» que usaba el «sentido común» e infería resultados clínicos. A partir de estas inferencias basadas por ejemplo en la fisiopatología conocida, la inferencia de que en la insuficiencia cardíaca la falla de bomba y la pobre contractilidad miocárdica eran el objetivo a tratar, entonces la «lógica» indicaba que si se mejoraba la contracción con un poderoso inotrópico a largo plazo, mejoraría la función de bomba y por ende el estado clínico del paciente. Sin embargo, el estudio PROMISE<sup>22</sup> que asignó 561 pacientes en insuficiencia cardíaca clase III-IV a 40 mg de milrinone oral vs 527 pacientes control de placebo, en un tratamiento doble ciego, mostró un incremento en la mortalidad con el milrinone, a pesar de que hubo beneficio hemodinámico, aquí no había existido correlación entre el pensamiento «lógico», el «sentido común» y el desenlace esperado en estos pacientes.

Entonces, si la MBE se basa sobre todo en los estudios clínicos doble ciego aleatorizados, es por tanto necesario definir brevemente qué es un estudio clínico de estas características, cuáles son sus componentes y de ahí obtener algunas conclusiones. Una descripción más profunda podrá encontrarse en otras lecturas.<sup>23</sup>



## ¿QUÉ ES UN ESTUDIO CLÍNICO Y CUÁLES SON SUS COMPONENTES?

Un estudio clínico es un experimento planeado, el cual involucra pacientes y su objetivo es contestar una pregunta de investigación sobre cuál es el tratamiento más apropiado para pacientes futuros con un padecimiento determinado. Esta forma implica una muestra limitada de pacientes, para de ahí hacer inferencias acerca de qué tratamiento debe usarse en los futuros pacientes con una determinada enfermedad. La mayoría de los estudios clínicos implican la evaluación de fármacos aunque también se pueden evaluar tratamientos quirúrgicos, radioterapia, calidad de vida etc.

Se dividen en 4 fases (*Cuadro IV*):

### ESTUDIOS FASE I

En éstos principalmente se busca toxicidad del fármaco después de haber sido probado en animales de experimentación, el nuevo fármaco se administra por primera vez en humanos para determinar la dosis máxima tolerada. Estos estudios establecen la dosis óptima para iniciar estudios de eficacia en fase II y efectos adversos. Por tanto, cuando se vislumbra una nueva terapia, ésta debe ser estudiada primero en voluntarios normales. Con voluntarios sanos se asegura que ocurran efectos secundarios inesperados. En algunos casos, cuando existe preocupación de que el tratamiento pueda ser altamente tóxico, se usan pacientes en etapa avanzada de la enfermedad (con poco que perder y mucho que ganar si el tratamiento es exitoso), por ejemplo con muchos tratamientos nuevos que afectan el sistema de coagulación en los cuales el riesgo de sangrado no sería aceptable en un grupo de voluntarios normales que cayeran en esta categoría.

Si bien los estudios de fase I generan un entusiasmo sustancial, éstos no deben usarse para hacer recomendaciones en la práctica clínica rutinaria.

**Cuadro IV.** Fases de evaluación de fármacos.

- Fase I - Determina la dosis aceptable de un fármaco
- Fase II - Evalúa la eficacia del tratamiento (entendiendo por eficacia, la máxima capacidad de un fármaco para producir un resultado independientemente de la dosis)
- Fase III - Comparar la eficacia/efectos secundarios, con otros fármacos/tratamientos/placebo
- Fase IV - Estudios a gran escala (generalmente apoyados por la industria)

### ESTUDIOS FASE II

En fase II se evalúa la eficacia del fármaco según sea el padecimiento a tratar, por ejemplo, eficacia antihipertensiva, hipolipemiente, etc. El objetivo aquí es identificar en un grupo pequeño de pacientes el potencial del fármaco para evaluarlo de manera más intensa en una población determinada. Los puntos finales serían: frecuencia de respuesta y toxicidad. Así, después de que un tratamiento nuevo demuestre efectos fisiológicos en fase I éste debe, en fase II, demostrar tanto la actividad farmacológica deseada como evidencia de beneficio clínico en la enfermedad clínicamente relevante, por lo menos desde la perspectiva de los puntos finales fisiopatológicos subrogados. Un estudio en fase II de insuficiencia cardiaca necesita demostrar la forma de mejorar el gasto cardiaco, la función ventricular izquierda o el estado neurohormonal. A menudo, los investigadores están tentados a usar los biomarcadores como puntos finales para recomendar cambios en la práctica clínica, sin embargo es incorrecto. A menudo aun si los biomarcadores mejoran, un estudio lo suficientemente grande con desenlaces clínicos como puntos finales, puede mostrar un resultado adverso.

### ESTUDIOS FASE III

La tercera fase evalúa los tratamientos en un contexto eminentemente clínico, con objeto de determinar si el tratamiento debe usarse en el ejercicio médico. En fase III los puntos relevantes incluyen mediciones que pueden ser reconocidas por los pacientes como supervivencia, eventos clínicos mayores, calidad de vida y costo. Un estudio bien diseñado con un efecto positivo justifica un cambio en el ejercicio médico y prevé las bases para su aprobación y comercialización. Por tanto, una vez que se ha demostrado que el fármaco tiene actividad contra el padecimiento que pretende tratar, el siguiente paso es determinar su eficacia en un estudio a gran escala. Aquí el nuevo fármaco se compara ya sea solo o en combinación con un grupo control que puede ser placebo o un tratamiento activo al cual debe «derrotar» o por lo menos «empatar» para poder tener cabida en el armamentario farmacológico.

### ESTUDIOS FASE IV

Una vez aprobado el fármaco viene la fase IV, la cual implica una fase de monitoreo del fármaco en la práctica clínica, es decir, la vigilancia «*postmarketing*», estudios que evalúen nuevas dosificaciones,

tanto bajas como altas en los inhibidores de la ECA o en la comparación de un fármaco contra otro. Esta necesidad surge porque en fase III no hubo comparaciones relevantes o bien por nuevas indicaciones terapéuticas del fármaco; también para efectos secundarios tardíos no observados al inicio, como es el caso de la cisaprida, retirada en Estados Unidos por la frecuencia muy alta de muerte súbita por prolongación del segmento ST.

En la segunda parte analizaremos brevemente los componentes, la metodología y la interpretación de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, y que hemos aprendido de los invidentes, además de cuál es desde nuestro punto de vista el papel de la industria farmacéutica, el papel de las revistas médicas y las reglas de revelación (*disclosure*) de los autores y sus conflictos de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.azprensa.com/ranking.php> Fármacos más vendidos en Estados Unidos en el 2004.
2. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
3. <http://www.aegis.com/ni/topics/glossary/>
4. McGlynn E, Asch SM, Adams J et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 2635-45.
5. Fye WB. The power of clinical trials and guidelines, and the challenge of conflicts of interest. *JACC* 2003; 41: 1237-42.
6. Ponce de León J. *Salud pública de México*. 2004; 46: 89-91.
7. James Jackson, Memoir of James Jackson Jr. Boston: I.R. Butts 1835 CHT Crosthwaite, «Roentgen's curse» Longman's Mag Vol. 28 1896, «The New Photography» Punch enero 1986.
8. Real Academia Española <http://www.rae.es/>
9. Shaughnessy AF, Slawson DC. *BMJ* 2004; 329: 1473-1474.
10. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
11. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS et al. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. 2nd edition. Edinburgh, Churchill Livingstone; 2000.
12. Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services: Report of the US Preventive Services Task Force*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
13. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. 2nd edition. Chicago, University of Chicago press.; 1970: xii, 210.
14. Haynes RB. What kind of evidence is it that Evidence-Based Medicine advocates want health care providers and consumers to pay attention to? *BMC Health Serv Res* 2002; 2: 3.
15. [http://www.laverdadparaelmundo.com/daniel\\_tres.htm](http://www.laverdadparaelmundo.com/daniel_tres.htm)
16. Packard FR. *Life and times of Ambrose Pare, 1510-1590*. Nueva York (NY): Paul B. Hoeber; 1921.
17. Garrison FH. *Historia de la medicina*. 4ª Edición. Ed. Interamericana 1966.
18. Fisher RA, MacKenzie WA. Studies of crop variation: II. The manurial response of different potato varieties. *J Agric Sci* 1923; 13: 315.
19. Lilienfeld AM. Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med* 1982; 56: 1-18.
20. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948; 2: 769-782.
21. Packer M, Carver JR, Rodeheffer, RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
22. Popcock S. *Clinical trials: A practical approach* by Stuart Pocock. Pub. Wiley, 1983.
23. Collier BS, Scudder LE, Berger HJ et al. Inhibition of human platelet function *in vivo* with a monoclonal antibody. With observations on the newly dead as experimental subjects. *Ann Intern Med* 1988; 109: 635-638.

Dirección para correspondencia:

**Dr. Alejandro F. Luque Coqui.**  
Hnos. Aldama No. 240, Centro.  
Celaya, Gto. México.  
Tel. 461-612-22923.  
E-mail: alucoq@prodigy.net.mx