

Invest Medicoquir. 2015 (enero-junio);7(1):136-50.

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La Investigación en Clínica: n = 1

Investigation on Clinical Medicine: n = 1

Héctor I. Vera Acosta¹

I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se hace una breve reseña histórica del desarrollo de la investigación en clínica, en los siglos XIX y XX. Se exponen conceptos y definiciones sobre aspectos de la investigación. Se revisan documentos que regulan las investigaciones en seres humanos y en la asistencia médica, señalando sus similitudes. El clínico además de la asistencia puede participar en investigaciones clínico-epidemiológicas, en ensayos clínicos y otras más. En la asistencia, el médico se enfrenta al o a los problemas de cada paciente con un método científico, el método clínico; resultado de esa actividad es la investigación n=1. **Palabras claves:** investigación, asistencia, investigación n=1.

ABSTRACT

A brief historical account on the development of clinical researches during 19th and 20th centuries is presented. Concepts and definitions related to the aspects of the research are provided. Documents connected to regulations of research on human beings and medical assistance are reviewed, thus highlighting their similarities. Besides assisting people, the clinician can participate in clinical-epidemiological investigations, clinical trials, and many

others. While assisting patients, clinicians face the amount of problems the patients have with a scientific method: the clinical method, a result of such activity is the n=1 investigation. **Key words:** investigation, assistance, n=1 investigation.

INTRODUCCIÓN

En el año 2004 el editor de la revista British Medical Journal publicó un editorial con el título “Doctor’s are not scientists” en el cual expresaba “algunos doctores son científicos, pero muchos no lo son, como los estudiantes de medicina, que pueden estar llenos de información de ciencias básicas y otras, pero la información no hace al científico. Un científico es alguien que constantemente se hace preguntas, genera hipótesis y colecta datos de experimentos bien diseñados”(1). Este editorial generó una gran controversia.

Padrón Sánchez y Puga Torres(2) expresaron “los profesionales de la salud acuciados por el ritmo de la modernidad, sienten la necesidad de incursionar en el campo de la investigación clínica, tanto para realizarla personalmente como para leerla y comprenderla”. Richard Smith(1) en el editorial antes citado afirmaba, que la lectura de los resúmenes de artículos médicos no es lo adecuado, es necesario su lectura completa y la evaluación del mismo.

La investigación en clínica en nuestro país tiene antecedentes muy notables en el siglo XIX, con el Dr. Tomas Romay Chacón al probar la efectividad de la vacunación con pus de lesiones de pacientes afectados de viruela en cuatro niños, el Dr. Carlos J. Finlay sobre el agente trasmisor de la Fiebre Amarilla. Al comienzo del siglo XX los estudios de Juan Guiteras sobre la Fiebre Amarilla, los trabajos de Matías Duque sobre la Fiebre puerperal y la Lepra(3). En la segunda mitad de dicho siglo están los trabajos Duran sobre el tratamiento de la Diabetes y en el último cuarto de siglo cobran gran auge los ensayos clínicos, con participación de internistas, entre otros especialistas(3,4). En estas investigaciones participan, siempre, más de un paciente.

Guyait GH et al⁽⁵⁾, publican sus experiencias de investigaciones controladas y al azar, en las que $n=1$. Demuestran la factibilidad y utilidad en la práctica clínica. Para Campbell⁽⁶⁾ el ensayo clínico $n=1$ tiene como objetivo, saber si la intervención es efectiva en un paciente en particular y añade “el ensayo clínico $n=1$ es útil para evaluar el tratamiento sintomático de enfermedades para la que no se conoce una intervención cuya eficacia haya sido bien establecida en ensayos clínicos convencionales”.

En ocasiones el clínico en su práctica cotidiana diagnóstica trata a un paciente con una enfermedad no habitual y publica su caso, esto sería una investigación en un solo paciente, muchos no le dan el valor de una investigación. La importancia de estas publicaciones ha sido reconocida, tal como lo expresa Richard Smith en un editorial de la revista Cases J. publicado en el 2008⁽⁷⁾.

El propósito del presente artículo es mostrar el desarrollo de la investigación en la clínica, sus documentos rectores, así como aquellos existentes en la asistencia médica, y precisar el valor de la investigación $n=1$, donde cada paciente es un ejemplo de aplicación de todos los documentos que rigen la investigación y en la suma de $n=1$ donde se constituyen las investigaciones de cohorte y casos control.

Se hace una revisión en Scielo y el MedLine para obtener la bibliografía pertinente.

DESARROLLO

Debemos en primer lugar precisar algunos conceptos que nos permitan esclarecer que el médico en su actividad cotidiana frente a cada paciente, realiza investigación clínica en las diferentes ramas de la medicina. Para ello utilizaremos dos diccionarios, el Diccionario de la Real Academia Española⁽⁸⁾, el Diccionario de Términos Médicos⁽⁹⁾ y algunas publicaciones⁽¹⁰⁻²⁰⁾. Investigación: acción y efecto de investigar⁽⁸⁾.

Investigar: realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el fin de aumentar los conocimientos sobre una determinada materia⁽⁸⁾.

Científico: que tiene que ver con las exigencias de precisión y objetividad propios de la metodología de las ciencias⁽⁸⁾.

Clínica: ejercicio práctico de la medicina relacionado con la observación directa del paciente y su tratamiento⁽⁸⁾. Institución médica en la que se enseña la práctica del arte médico junto a la cama del enfermo⁽⁹⁾.

Clínico: perteneciente o relativo al ejercicio práctico de la medicina basado en la observación directa de los pacientes y en su tratamiento⁽⁸⁾. Médico práctico o que enseña la clínica en la cabecera del enfermo⁽⁹⁾.

Ensayo clínico: su concepto es muy abarcador, no solo se refiere a las investigaciones clínicas propiamente expresadas, sino a la evaluación de productos médico farmacéuticos y biotecnológicos, así como nuevas tecnologías⁽⁴⁾.

Las investigaciones pueden ser: básicas, aplicadas, de desarrollo tecnológico, y de innovación tecnológica⁽¹⁰⁾. Narin y col⁽¹¹⁾, ubican un sector intermedio entre la investigación básica y la aplicada, que lo denominan sector clínico investigativo. El clínico puede participar en cualquiera de estas categorías investigativas, pero habitualmente lo hace integrando equipos en las aplicadas, de desarrollo tecnológico e innovación tecnológica.

En los años 50 del pasado siglo un grupo de internistas comenzaron a desarrollar investigaciones médicas en las llamadas “enfermedades crónicas no transmisibles” y así surgió lo que posteriormente se conoció como “epidemiología clínica” para diferenciarla de la clásica⁽¹²⁾. Espinosa Brito⁽¹³⁾ en un interesante artículo se cuestiona el término, proponiendo el de “epidemiología para clínicos” y amplia su horizonte investigativo.

La investigación médica en seres humanos está regulada desde 1947 cuando la Asociación Médica Mundial aprobó el decálogo de Nüremberg, conocido también como Código de Nüremberg. En 1964 se aprueba la Declaración de Helsinki y se diferencia la investigación clínica con fines

terapéuticos de las que no lo tienen, en 1975 surge la segunda declaración de Helsinki que amplía la anterior, nuevas enmiendas la modifican. Pautas internacionales para las investigaciones biomédicas relacionadas con seres humanos, fueron propuestas en 1982 por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y la Organización Mundial de la Salud. En 1996 se publica la Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica, en Cuba existía desde 1992, se revisó en 1995 y 2000. El Código de Ética de los Trabajadores de la Ciencia se promulgó en 1994^(3,14-16).

Se define las Normas de Buenas Prácticas Clínicas como “un conjunto de procedimientos para llevar a cabo los ensayos clínicos bajo los más estrictos principios éticos, de manera que se asegure que se han respetado los derechos, integridad y confidencialidad de los pacientes bajo investigación, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como que los datos obtenidos poseen la veracidad científica para ser aceptados por las autoridades tanto nacionales como internacionales”⁽¹⁷⁾.

En los ensayos clínicos se deben respetar cuatro principios fundamentales, según se recoge en la segunda declaración de Helsinki y ratificados por la Asociación Médica Mundial: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia⁽¹⁸⁾.

Beneficencia: Los resultados deben perseguir el beneficio de toda la sociedad⁽¹⁶⁾.

No maleficencia: Abstenerse de provocar daño alguno al paciente⁽¹⁵⁾.

Autonomía: Los pacientes tienen la posibilidad de actuar con conocimiento de sus derechos en la investigación⁽¹⁹⁾.

Justicia: Consiste en el mantenimiento de una distribución que se revierta en la población que será estudiada⁽²⁰⁾.

Según la Bioética (rama moderna de la ética universal que se aplica a la medicina) existen una serie de derechos de los individuos que participan en las investigaciones con seres humanos: a recibir información adecuada, a salir del estudio cuando lo considere, a la confidencialidad de los resultados,

a tener copia de los resultados. Hay dos cuestiones más que queremos resaltar, primero: en el tratamiento el paciente es más importante que la experimentación y segundo: al evaluar los diversos tratamientos debe usarse el mejor diseño posible, eliminando maniobras inútiles y perjudiciales, evitando la pérdida de tiempo y recursos⁽¹⁹⁾. Un investigador médico debe ser un guardián celoso de la bioética⁽²¹⁾.

Con la intención de informar a los pacientes de la investigación en la cual participarán se ha establecido un documento llamado “**Consentimiento informado**”, en el mismo se detallan todos los elementos más sobresalientes de interés para los pacientes, este documento en ocasiones se emplea en la asistencia⁽²⁰⁾.

Hemos revisado someramente las regulaciones que norman y protegen a los individuos, pacientes o no en las investigaciones clínicas, veamos aquellas que se aplican a los pacientes en la asistencia médica.

En la Asamblea de Representantes de la Asociación Americana de Hospitales en 1973 se firmó la Declaración de Derechos del Paciente, en ella se reconoce el derecho del paciente a tener conocimiento de todo lo relativo a su enfermedad, tratamiento y riesgos potenciales, con el fin de poseer óptima información para tomar decisiones, respeto a la confidencialidad sobre toda la información referente a su persona y enfermedad, y conocer el nombre del médico que lo trata. En 1981 la Declaración de Lisboa por la 34 Asamblea Médica Mundial, reafirma la libertad del paciente para escoger a su médico, a ser informado sobre su tratamiento y decidir si lo acepta o rechaza⁽²²⁾.

Corona Martínez y Fonseca Hernández⁽²³⁾, al referirse a Buenas Prácticas Clínicas lo hace relacionándolas con la asistencia al expresar que “estas guías constituyen instrumentos que tienen como función más evidente e incuestionable facilitar que los médicos apliquen tratamientos homogéneos a los pacientes que poseen en común un determinado problema de salud o enfermedad”.

Como podemos apreciar, los derechos de los pacientes en los ensayos clínicos y en su asistencia individual presentan similitudes, recogidas en documentos que lo regulan tanto a nivel nacional como internacional^(3,14,16,17,19-23).

Para concluir esta primera parte nos referiremos al concepto de la llamada “Medicina basada en evidencias”, pero sin ánimo de polemizar, “La propuesta de la medicina basada en la evidencia conjuga la experiencia del clínico en el análisis juicioso de los resultados de investigaciones clínicas de excelente calidad metodológica para la toma de decisiones médicas”⁽²⁴⁾.

El clínico se enfrenta a diario a varios pacientes, exhiben lo general de cada afección (la enfermedad) con lo particular de los mismos (el enfermo), cada uno de ellos constituye un problema complejo que debe de estudiar en profundidad. En este estudio debe de aplicar un método científico, pero no el general sino el método clínico, forma particular de aquel⁽²⁵⁾.

Al seguir el método clínico, método que era empleado hace muchos años pero sin ese ni ninguno otro nombre, el médico lo inicia escuchando la formulación del o los problema de su paciente, después obtiene toda la información necesaria mediante la anamnesis y el examen físico, en ocasiones valora diagnósticos o exámenes realizados anteriormente. Con toda esta información elabora una o varias hipótesis diagnóstica (discusión diagnóstica). Su comprobación puede ser directa, en algunos pacientes, o precedida de la realización de exámenes complementarios y su contrastación, esto conlleva a un tratamiento, y finalmente la comprobación de su efectividad. Los pasos en el método clínico son: formulación del problema, información, hipótesis, contrastación y comprobación^(26,27) y se añade, el resultado se revela de ser posible a los colegas⁽²⁸⁾ y en otro documento, publicación de la enseñanza⁽²⁷⁾. Debemos llamar la atención sobre el riesgo de olvidar el Método Clínico deslumbrados por los avances tecnológicos, estos van a envejecer pero el método clínico no⁽²⁹⁾. La aplicación del método es así con cada paciente bajo el cuidado de un médico o de un grupo básico de trabajo, independiente de la especialidad asistencial.

Por lo antes expuesto podemos afirmar que el médico que ve pacientes es un científico, pues en su actividad desarrolla un método científico, tiene un escenario de actuación y están los pacientes en este escenario.

En la atención de cada uno de sus pacientes el médico desarrolla, como hemos visto, un proceso de investigación con un método científico. Es lo que referimos en esta revisión como $n=1$, que cuando unimos a varios pacientes con iguales diagnósticos esta n alcanza valores superiores, siempre teniendo la base de cada paciente, o sea de $n=1$.

En el proceso de la atención médica se establece la relación médico-paciente, éste tiene confianza en su médico, no obstante se debe de explicar el diagnóstico presuntivo y la necesidad de los exámenes indicados y en que consisten, posteriormente a que conclusión se ha llegado y cual será la terapéutica, sus riesgos y beneficios. En ocasiones el diagnóstico, por nuestras costumbres no se le dice al paciente pero sí a los familiares. Cuando un paciente no esta de acuerdo con el procedimiento tiene la libertad de pedir su alta, si está ingresado, o buscar otro médico que lo atienda. Al alta debe de recibir un resumen de su historia clínica. El médico cumple en todo momento con lo establecido en la Declaración de Derechos de los pacientes⁽²²⁾.

Como podemos apreciar en la atención de un paciente se cumplen las regulaciones tanto nacionales como internacionales, que anteriormente citamos y que rigen la asistencia médica⁽²⁰⁻²³⁾.

La formación del personal de la salud se realiza junto a la cama del paciente, en el consultorio o en el quirófano y hay que formarlo con un pensamiento científico, esto se logra cuando se conjugan adecuadamente la asistencia, docencia e investigación^(30,31).

Entonces se puede afirmar que el médico, de cualquier especialidad, cuando presta asistencia puede dar docencia, pero a su vez, realiza investigación, es un investigador en cuyas investigaciones n puede ser igual a 1 ó superior.

Un aspecto interesante respecto a la investigación n=1 está dado por la posibilidad de realizar ensayos clínicos en un solo paciente, quien será una sola unidad de observación⁽³²⁾ e intervención⁽³³⁾.

El diseño puede ser al azar, a ciegas, placebo-control, cruzado^(34,35), múltiple^(5,34-36) y se emplean métodos estadísticos^(5,37).

Se puede aplicar en: la evaluación del tratamiento sintomático de enfermedades para las que no se conoce una intervención eficaz⁽⁶⁾, en enfermedades raras, estudios piloto, replicación de exámenes de laboratorio⁽³⁸⁾, validación de instrumentos médicos⁽³⁹⁾, en demostración de causalidad⁽³⁵⁾, en la medicina alternativa y complementaria⁽³⁷⁾, en la Medicina General⁽³⁹⁾, evaluación de la eficacia de medicamentos⁽³²⁾, en la evaluación de pacientes con tratamiento dialítico^(40,41), tratamiento de afecciones osteoarticulares^(33,42).

Nos referiremos en particular a la clínica médica, ¿Por qué no siempre se ven en publicaciones esta labor del clínico? Podemos decir que hay varias razones, el orden en que las expondremos no significa su importancia.

I.-Algunos clínicos no le dan valor publicable a su trabajo. II -Otros se pierden en el laberinto de la labor asistencial. III.-Los hay quienes tratando de cumplir las tareas administrativas consumen todo su tiempo. IV.-El desconocimiento de las vías para llegar a enviar sus trabajos. Puede haber otras más.

Un elemento indispensable para la actividad investigativa son los archivos médicos, estos pueden ser particulares o institucionales, el primero los crea el médico con todos los pacientes que ha atendido y tienen un interés particular para futuras publicaciones.

Los archivos institucionales son una fuente indispensable para el desarrollo de la investigación en Ciencias de la Salud a nivel mundial, pero no existe un claro reconocimiento de su importancia pues en ocasiones al intentar hacer uso de esta fuente de información nos encontramos una deficiente gestión en la documentación, en la calidad de los datos de la historia clínica o dificultades para acceder a la información⁽⁴³⁾. A consecuencia de esto puede ocurrir la pérdida de la investigación n=1 si no tenemos la precaución de

guardar los datos de ese paciente en particular o la sumatoria, $n=x$. Con el fin de evitar estas pérdidas, podemos emplear en nuestras investigaciones las tecnologías de la información⁽⁴⁴⁾.

En la introducción nos referimos al editorial de Richard Smith⁽⁷⁾, en relación al reporte de casos individuales y su publicación en revistas médicas, una serie de argumentos se plantea el autor producto de su búsqueda. I.-Cada nueva condición o una enfermedad emergente se inician por un caso único. II.-Es importante para detectar reacciones adversas a drogas. III.-Son útiles para conocer mecanismos fisiopatológicos y reconocer manifestaciones raras de una enfermedad.

CONCLUSIONES

Existe una gran similitud en las regulaciones de la investigación en seres humanos y la práctica asistencial. El pensamiento científico que el médico desarrolla frente a cada paciente al que se enfrenta en su quehacer cotidiano, es el método clínico, por lo que es aceptado que cualquier médico asistencial es un científico y que en su investigación n puede ser **igual** a 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith R. Doctors are not scientists. *BMJ*. 2004;328(19):454.
2. Padrón A, Puga MS. Algunas consideraciones sobre la investigación en la Urgencia Médica. *Rev Cub Med Milit*. 2001;30(5):104-9.
3. Delgado G. La investigación médica en Cuba (1804-1960). *Rev Cub Bimestral 3^{era} Época*. 1997;82(7):102-13.
4. Peña D, Fors M. El ensayo clínico en Cuba. Algunos aspectos de interés. *Rev Cub Estomatol*. 2001;38(3):209-11.
5. Guyait GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosembloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n of 1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med*. 1990;112(4):293-9.

6. Campbell MJ. Comentario n of 1 trials may be useful for decision making. *BMJ*. 1994;309(165):1045-6.
7. Smith R. Why do we need cases Journal? *Cases J*. 2008 May 12.
8. Diccionario de la Real Academia Española. Vigésima segunda Edición Online; 2000. Disponible en: URL: www.rae.es
9. Diccionario terminológico de Ciencias Médicas. Tomado de la Décima Edición española. Editorial Científico-Técnica. La Habana, Cuba; 2008.
10. Proyecto de Investigación CITMA. Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente; 2006.
11. Puente P, Pinaki G, Geo HH. La estructura del conocimiento biomédico. *ACIMED*. 1997;5(3):63-7.
12. Vera HI. Epidemiología Clínica. Fondo Nacional de Manuscritos Científico-Técnicos del Instituto de Documentación e Información Científica y Técnica de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba; 1994.
13. Espinosa A. ¿Epidemiología clínica o epidemiología para clínicos? *Ateneo*. 2000;1(1):64-71.
14. Pedro P. Investigaciones biomédicas en seres humanos. *Rev Cub Hig Epidemiol*. 2001;39(3):183-91.
15. Acosta JR. Responsabilidad y solidaridad en las relaciones sanitarias en Cuba. *Rev Cub Sal Púb*. 2006;32(4):12 (Consultado en diciembre de 2012). Disponible en: URL: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-artext & pid=S0864-34662006000400014& ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-artext&pid=S0864-34662006000400014&ing=es)
16. Acosta JR. El laberinto bioético de la investigación en salud. *Rev Cub Sal Púb*. 2006;32(2):9 (Consultado en diciembre de 2012). Disponible en: URL: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-artiext&pid=S0864-346620060002000009&ing=es>
17. Proveyer S, Rodríguez I, Ortiz RM. Ensayos clínicos y buenas prácticas clínicas: una encuesta a especialistas del Instituto de

- Oncología y Radiobiología. Rev Cub Med. 2003;42(4):3. Disponible en: URL: <http://bvs.sld.cu/revistas/medvol42-4-03/med06403.htm>
18. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52 Asamblea General de la Asociación Médica Mundial. Edimburgo, Escocia; 2000.
 19. Fernández IM. Ética de la investigación clínica en seres humanos. Desarrollo histórico en Cuba. Rev Cub Sal Trbj. 2005;6(1):5. Disponible en: URL: <http://bvs.sld.cu/revistas/rst/vol6-1-05/rst.10105.html>
 20. Oliva JE, Bosch C, Carballo R, Fernández-Brito JE. El consentimiento informado, una necesidad de la investigación clínica en seres humanos. Rev Cub Invest Biomed. 2001;20(2):150-8.
 21. Fernández LM, Llanes L, Llanes E. Reflexiones sobre la ética en la investigación clínica y epidemiológica. Rev Cub Sal Púb. 2004;30(3):7 (Consultado en diciembre de 2012). Disponible en: URL: <http://scielo.sld.cu/cielo.php?script=sci-artext&pid=S0864-34662004000300011&lng=es>
 22. García M, Montoya J, Verdecia ME. El proceso de formación axiológica bioética del investigador clínico de las ciencias médicas: un reto necesario de la contemporaneidad. MEDISAN. 2013;70-6 (Consultado en septiembre de 2014). Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/cielo.php?script=sci_affext&pid=S1029-30192013001000020&lng=es
 23. Corona LA, Fonseca M. Lo universal, lo particular y lo singular más allá del diagnóstico médico. A propósito de la utilización de guías de buenas prácticas clínicas en la toma de decisiones terapéuticas. Educ Med Super; 2006. p. 14-9 (Consultado en diciembre de 2012). Disponible en: URL: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-arttext&pid=50864-21412006000200005&lng=es>
 24. Henao DE, Jaimes FA. Medicina basada en la evidencia: una aproximación epistemológica. Bioméd. 2009;29(1):33-42.

25. Hernández R. Del método científico al método clínico: consideraciones teóricas. *Rev Cub Med Gen Integr.* 2002;18(2):161-4.
26. Rodríguez MA. El arte y la ciencia del diagnóstico médico. Principios seculares y problemas actuales. Capítulo I. Instituto Cubano del Libro, Editorial Científico Técnica. La Habana, Cuba; 2001. p. 5.
27. Ilizástegui F. Salud Medicina y Educación Médica. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba; 1985. p. 201.
28. Ilizástegui F, Rodríguez L, Nasiff A, Rodríguez HM, Moreno MA. Método Clínico. En: *Práctica Clínica.* Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba; 2010. p. 23.
29. Alfonso JA, Laucirica C, Mondejar J. El método clínico frente a las nuevas tecnologías. *Rev Méd Elect.* 2014;36(4):499-511 (Consultado en septiembre de 2014). Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_affext&pid=S1384_18242014001000012&Ing=es
30. Martínez E. La integración asistencia-docencia-investigación en el Hospital Pediátrico. *Rev Cub Pediat.* 1995;68(2):175-6.
31. Martínez S, Cabrera J, Jiménez L, Fariñas AT. Los convenios municipales como propuesta para la relación docencia-servicio-investigación. *Rev Cub Sal Púb.* 2002;24(2):117-27.
32. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol J, Schok NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med.* 2011;8(2):161-73.
33. Scudeller L, Del Fante C, Pavesi CF, Coscia C, Scotti V, Tinelli C. N of 1, two contemporary arm, randomised controlled clinical trial for bilateral epicondylitis: a new study design. *BMJ.* 2011;343(265):7653.
34. Emmanuel AV, Kemm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplassche L. Randomised clinical trial. The efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction a double

- blind, placebo controlled, cros over, multiple n=1 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):48-55.
35. Vandembroucke JP. The N of 1 trial: the ideal study desing that is underused. *Ned Tijdschr geneskd.* 2006;150(51):2794-5.
 36. Backman CL, Hams SR. Case studies, single subject research, and N of 1 randomized trials: comparisons and contrasts. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999;78(2):170-6.
 37. Johnston BC, Mills E. N of 1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation. *J Altern Compl Med.* 2004;10(6):979-84.
 38. Ridenour TA, Hall DL, Bost JE. A small simple randomized clinical trial metodology using N of 1 desings and mixed model análisis. *Am J Drug Alcohol.* 2009;35(4):260-6.
 39. Lee S, Lim N, Choi SM, Kim S. Validation Study of Kim´s Sham Needle by Measurng Facial Temperature: An N of 1. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evid Based Compl Alternat Med.* 2012;8(3):507-937.
 40. Askew D, Schluter PJ, Claravind AM. Changing GP´s attitudes to research-do N of 1 trials hold the key? *Aust Fam Physigian.* 2008;37(7):678-82.
 41. Zucker DR, Deo A, Schmid CH. Diálisis research and N-of-1 trials: Made for each other? *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):635-8.
 42. Nikles CJ, Yelland M, Glasziou PP, Del Mar C. Do individualizad medication efectiveness test (n-of-1) change clinical decisions about which drug to use for osteoarthritis and chronic pain? *Am J Ther.* 2005;12(1):92-7.
 43. Guerrero R, Suárez C. Archivos médicos en la investigación en Ciencias de la Salud: un estudio informétrico utilizando el MedLine. *ACIMED.* 1998;6(3):171-8.
 44. Köpcke F, Prokosch HU. Employing Computers for Recruitment into

Clinical Trail A Comprehensive Systematic Review. J Med Inter
Res. 2014;16(4):161.

Recibido: 23 de noviembre de 2014

Aceptado: 24 de febrero de 2014

Dr. Hector I Vera Acosta. 216 A # 1515 entre 216 y 15 La Habana, Cuba.
Telf. 2713384.

Correo electrónico: hvera@cimeq.sld.cu