

ENSAYO CLÍNICO PRÁGMATICO EN TRAUMA: EL ESTUDIO CRASH-2 EN EL PERÚ

Alonso Soto^{1,a}, Elfi Torres^{1,b}, José Caballero^{2,c}, Wenceslao Azabache-Puente^{2,c}, César E. Malca-Polo^{3,b}, Marco González-Portillo^{4,d}, Diana Rodríguez-Hurtado^{5,a}, Juan Vélez-Temoche^{6,c}, Edgar Núñez-Huerta^{7,c}, Anselmo Moya-Charcape^{8,c}, Jorge Flores del Pozo^{9,c}, Pedro J. Lagos-Poma^{10,b}, Hernán Cruz-Yupanqui^{11,c}, J. Jaime Miranda^{12,e}

RESUMEN

El estudio CRASH-2 es un ensayo clínico pragmático que busca evaluar la eficacia de un antifibrinolítico de bajo costo y ampliamente disponible para la prevención de mortalidad y sangrado en pacientes con trauma. En este artículo presentamos algunos conceptos relacionados a la magnitud del problema y la necesidad de investigación en trauma en el contexto peruano. Asimismo se discute las bases teóricas y prácticas del ensayo CRASH-2 así como la experiencia peruana hasta el momento.

Palabras clave: Antifibrinolíticos, Ácido tranexámico; Ensayo clínico; Accidentes de tránsito (fuente: DeCS BIREME).

PRAGMATIC CLINICAL TRIAL IN TRAUMA: CRASH 2 TRIAL IN PERU

ABSTRACT

CRASH-2 is a pragmatic clinical trial which evaluates the efficacy of a widely available, low cost antifibrinolytic for the prevention of mortality and bleeding in patients with trauma. In this article we present some issues related to the magnitude of the problem as well as the need for research in trauma relevant to the Peruvian context. The rationale for the CRASH-2 trial and the Peruvian experience up to date are also discussed.

Key words: Antifibrinolytics, Tranexamic acid; Clinical trial; Traffic accidents (source: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN: EL IMPACTO DEL TRAUMA EN EL PERÚ Y LA NECESIDAD DE INVESTIGACIÓN

El trauma puede describirse como el daño físico producido por la transferencia de energía cinética, térmica, química o eléctrica. Trauma debe diferenciarse del término accidente, el cual se define como “un hecho

que sucede por azar o por causas desconocidas” o “como un hecho desafortunado por falta de atención, despreocupación o ignorancia”. La mayoría de las muertes y lesiones traumáticas corresponden a la segunda definición y son evitables⁽¹⁾.

Cada año a nivel mundial, más de 100 millones de personas sufren traumatismos. De estos, más de cinco

¹ Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú

² Hospital Regional Docente. Trujillo, Perú

³ Clínica Santa Ana. Trujillo, Perú

⁴ Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

⁵ Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú

⁶ Hospital La Caleta. Chimbote, Perú.

⁷ Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁸ Hospital José Cayetano Heredia. Piura, Perú.

⁹ Hospital Municipal Los Olivos. Lima, Perú.

¹⁰ Hospital III EsSalud. Huancayo, Perú.

¹¹ Hospital de Apoyo de Sullana. Piura, Perú.

¹² London School of Hygiene and Tropical Medicine. Londres, United Kingdom.

^a Médico internista; ^b Médico emergenciólogo; ^c Cirujano general; ^d Neurocirujano; ^e Médico epidemiólogo.

Fecha de recepción: 10-03-08 Fecha de aceptación: 19-03-08

millones de personas mueren por causa de la violencia y los traumatismos ⁽²⁾. Las proyecciones de la OMS indican que para el año 2020 las lesiones causadas por accidentes de tránsito podrían ser la tercera causa de muerte y discapacidad ⁽³⁾.

En el Perú, el trauma se debe fundamentalmente a lesiones de tránsito, siendo menos frecuentes los homicidios, suicidios, violencia social o familiar y víctimas de incendios. Entre los años 1998 y 2006 fallecieron un total de 28 534 personas a consecuencia de lesiones de tránsito. Adicionalmente hubo 299 387 heridos y miles de discapacitados, afectando principalmente a la población económicamente activa. ⁽⁴⁾.

Para el año 2006 el trauma representó la tercera causa de muerte en el Perú, expresado en su mayoría por lesiones vehiculares ⁽⁴⁾. La Policía Nacional del Perú durante el año 2006 registró un total de 77 840 casos de lesiones de tránsito, reflejando un incremento del 3,8% con relación al año anterior. Los incidentes más frecuentes fueron los choques con 31 611 casos (40,6%), atropellos 17 523 casos (22,5%), choque y fuga 12 920 casos (16,6%) y atropellos con fuga 5101 casos (6,6%). Las principales causas de las lesiones de tránsito fueron el exceso de velocidad 31,8%, la imprudencia del conductor 25,4%, ebriedad del conductor 9,4% e imprudencia del peatón 9,1% ⁽⁵⁾.

Los costos sociales ascendieron a 50 313 víctimas, de los cuales 3 481 fallecieron (6,9%) y 46 832 quedaron lesionadas (93,1%) con diversos grados de discapacidad. Muchas de estas víctimas eran el principal sostén de su familia ⁽⁵⁾. La muerte o la discapacidad tienen graves consecuencias para las víctimas y sus familias por la disminución de la calidad de vida, sufrimiento y pobreza en la que se sumergen.

Durante las últimas décadas se han extraído importantes enseñanzas acerca del trauma; una de ellas es que es prevenible. Muchas estrategias han demostrado ser eficaces para la prevención del trauma. Entre las medidas que han contribuido a reducir la carga de traumatismos se encuentran: el uso de cinturones de seguridad cuando se viaja en automóvil y de cascos cuando se viaja en motocicleta, la moderación de la velocidad del tráfico en beneficio de la seguridad de los peatones, la observancia de políticas contra la conducción en estado de ebriedad o contra el exceso de velocidad, entre otras. Sin embargo, la evaluación de estrategias clínicas para el manejo del traumatismo ya establecido, es un terreno donde la investigación es aún escasa.

Desde un punto de vista estrictamente económico, los costos de la cirugía, la hospitalización prolongada

y la rehabilitación a largo plazo de las víctimas por trauma, así como los de la pérdida de productividad, representan decenas de millones de dólares cada año. En el Perú, para propósitos de estimación general, los costos mínimos absolutos de accidentes viales pueden ser calculados en no menos de uno por ciento del PBI anual. Bajo estas cifras, los accidentes viales estarían costando al Perú alrededor de 350 millones de dólares cada año ⁽⁶⁾. Las pérdidas continuarán creciendo, en relación directa con el crecimiento del PBI, año tras año, a menos que una efectiva acción sea tomada para resolver este creciente problema nacional ⁽⁶⁾.

A pesar de la magnitud del problema, la asignación de recursos específicos para el trauma es muy pequeña en comparación con los fondos orientados a otros problemas de salud. Fraade-Blanarn *et al.* ⁽⁷⁾ en un estudio para América Latina, observaron que el trauma representó la causa más importante de carga de morbilidad en términos de años de vida productiva potencial perdidos y años de vida potencial perdidos, ubicando al trauma por encima de las enfermedades infecciosas, enfermedades del aparato circulatorio y neoplasias. Pese a ello se encontró una clara discrepancia entre los fondos asignados por los sistemas de salud para ésta área y la magnitud de la carga de enfermedad por traumatismo ⁽⁷⁾. De hecho, según la Organización Panamericana de la Salud, el presupuesto asignado a enfermedades infecciosas para el periodo 2006-2007 es de alrededor de 50 veces el monto asignado a lesiones, violencia y discapacidad ⁽⁸⁾. Más aun, excepto por iniciativas como la del Instituto de Investigaciones y Desarrollo en Prevención de Violencia y Promoción de la Convivencia Social, CISALVA con sede en Cali, Colombia, son pocas las instituciones latinoamericanas dedicadas a la investigación en trauma.

Existe entonces la necesidad de desarrollar programas de investigación en trauma, pasando por investigación operativa y de aplicación de intervenciones específicas a nuestro medio. Para tal fin, es necesario conocer primero la epidemiología de los factores de riesgo específicos a nuestro contexto, así como investigar en el Perú aspectos relacionados a la evaluación inicial del trauma, el cuidado intensivo, la supervivencia, la rehabilitación y las consecuencias para abordar la creciente carga de morbimortalidad por trauma. Resulta imprescindible tomar conciencia de la necesidad de hacer investigación en trauma y fomentar el desarrollo de estudios que permitan no sólo prevenir, sino además manejar en forma efectiva al paciente traumatizado. Para ello, la evaluación de procedimientos y fármacos es un importante aspecto que hasta el momento ha recibido poca atención.

POTENCIALIDAD DEL USO DE ANTIFIBRINOLÍTICOS EN TRAUMA

Uno de los principales factores asociados con alta mortalidad en trauma lo constituye el sangrado y el proceso de coagulopatía inducido por la exposición de elementos tisulares asociado al consumo de factores de coagulación y activación del sistema de fibrinólisis (9). La inhibición de dicha activación a través del uso de fármacos antifibrinolíticos podría asociarse con una disminución del volumen de sangrado y secundariamente a la mortalidad. Las bases para el planteamiento de esta hipótesis lo constituyen principalmente el efecto benéfico del uso de antifibrinolíticos en cirugía para la reducción del volumen de sangrado (10,11).

Considerando que tanto la cirugía como el trauma comparten mecanismos fisiopatológicos similares en cuanto a la exposición tisular y activación del sistema fibrinolítico, es razonable suponer que la administración de antifibrinolíticos pudiera disminuir el volumen de sangrado y por consiguiente la morbimortalidad asociada a trauma. En una revisión sistemática sobre el uso de antifibrinolíticos en trauma, sólo se halló un ensayo clínico pequeño en 70 pacientes el cual encontró 0 frente a 3 fallecidos en los grupos asignados a ácido tranexámico y placebo (12). Sin embargo, no existen estudios aleatorizados a gran escala que hayan buscado de responder a esta interrogante.

Dentro de los antifibrinolíticos disponibles el ácido tranexámico es un molécula muy segura (13) y económica, por lo que de ser efectiva, representaría una intervención de gran impacto en salud pública. El efecto antifibrinolítico del ácido tranexámico resulta de la

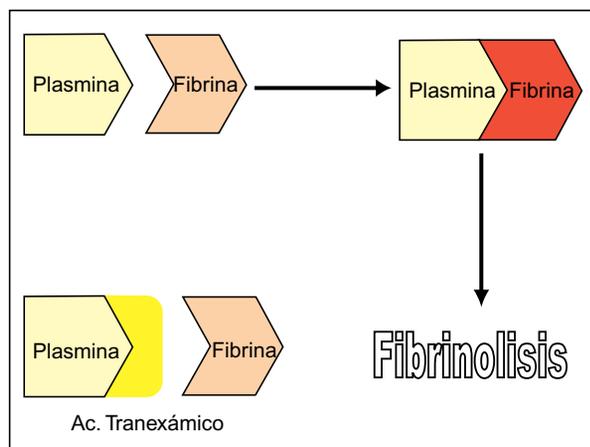


Figura 1. Efecto antifibrinolítico del ácido tranexámico. La fibrinólisis es desencadenada por la unión de la plasmina a la fibrina. El ácido tranexámico (en amarillo) se une a uno de los sitios ligadores de lisina del plasminógeno y plasmina evitando su unión a la fibrina y la consiguiente fibrinólisis.

formación de un complejo reversible del fármaco con el plasminógeno. El plasminógeno humano contiene sitios ligadores de lisina, uno de los cuales tiene alta afinidad por el ácido tranexámico. La unión del ácido tranexámico impide la interacción del plasminógeno con la fibrina evitando de ese modo la fibrinólisis (Figura 1).

Un reciente metanálisis (14) ha demostrado la utilidad de dicho fármaco en el caso de cirugía electiva reduciendo el volumen de sangrado y mostrando una tendencia a la disminución de la mortalidad. Ello alienta aún más la posibilidad del uso del ácido tranexámico en el manejo del trauma. Sin embargo, la demostración de la utilidad real del fármaco requiere la evaluación de un gran número de pacientes con trauma en riesgo de hemorragia significativa.

EL ESTUDIO CRASH-2

El estudio CRASH-2 (*Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage*, <http://www.crash2.lshtm.ac.uk/Spanish/index.php>) es un gran ensayo clínico pragmático randomizado controlado con placebo en pacientes con trauma, que busca evaluar los efectos de la administración temprana del antifibrinolítico ácido tranexámico en la mortalidad y requerimiento de transfusiones.

Los ensayos clínicos pragmáticos, son aquellos estudios que buscan encontrar diferencias en un efecto moderado en problemas importantes de salud pública (15). Este estudio, busca encontrar una disminución del 2% en mortalidad. Si bien esta diferencia puede ser mínima, su impacto es considerable al tratarse de un problema de salud pública mundial, tal como se ha descrito anteriormente. Para ello, el CRASH-2 busca reclutar 20 000 pacientes a nivel mundial, y responder a la siguiente pregunta clínica: ¿tienen o no los antifibrinolíticos un papel en el manejo del paciente con sangrado debido a trauma?

El ensayo es de tipo pragmático, es decir se lleva a cabo bajo las condiciones más cercanas posibles al quehacer clínico habitual. Esto resulta en una ventaja en comparación a la mayoría de ensayos clínicos que utilizan poblaciones altamente seleccionadas. En estos últimos, debido a la alta selectividad de sus criterios de inclusión resulta difícil extrapolar los resultados al común general de los pacientes vistos en la práctica diaria. Por ello el protocolo es sumamente sencillo e incluye la administración del ácido tranexámico o placebo en una dosis inicial de 1 g en bolo, seguido de 1 g en 500 mL de cloruro de sodio al 0,9%, en infusión de ocho horas (Figura 2). Más aun, como se ha mencionado el



Figura 2. Flujograma del estudio CRASH-2.

ácido tranexámico es un fármaco muy económico, seguro y disponible desde hace más de 40 años, por lo que de encontrarse un efecto benéfico del mismo el impacto de la intervención en términos de costo efectividad y costo beneficio es potencialmente enorme.

El protocolo de investigación completo esta disponible en la página Web del estudio (ver <http://www.crash2.lshtm.ac.uk/Spanish/index.php>). Asimismo, adelantando el proceso de revisión por pares y asegurando una potencial publicación una vez terminado el estudio, dicho protocolo ha sido también aceptado y publicado en la página Web de la revista Lancet (ver <http://www.thelancet.com/journals/lancet/misc/protocol/05PRT-1>).

Dado que no se cuenta con el auspicio de la industria farmacéutica, el estudio no ofrece una compensación económica. Esta medida suele incrementar el reclutamiento de pacientes en los ensayos clínicos habitualmente financiados por la industria farmacéutica. Pese a ello, existe un importante reclutamiento a nivel mundial, siendo más de 8 000 los pacientes enrolados a la fecha, lo que es un indicador de la buena voluntad médica a favor de la investigación en problemas de relevancia para la salud pública.

EL CRASH-2 EN EL PERÚ

Concretamente, existe un desfase entre carga de enfermedad relacionada a trauma y cantidad de investigación en esta área ⁽¹⁶⁾. El estudio CRASH-2 se

plantea como una alternativa práctica y sencilla que contribuye a cerrar esta brecha.

El protocolo del estudio CRASH-2 ha sido revisado por decenas de Comités de Ética en distintas partes del mundo. Ha sido también aprobado por el Comité de Ética de la Organización Mundial de la Salud. Esta organización técnica internacional ha dado su pleno respaldo a este estudio, sobretodo por su potencial impacto en trauma. El estudio CRASH-2 es una iniciativa multinacional de médicos comprometidos con la investigación, y se viene ejecutando en cinco continentes, tanto en países desarrollados como en desarrollo (ver <http://www.crash2.lshtm.ac.uk/Spanish/index.php>).

En nuestro país, el protocolo de este estudio ha sido aprobado por varias instituciones y por el Instituto Nacional de Salud (www.ins.gob.pe), dentro del marco del nuevo reglamento de ensayos clínicos vigentes a partir del año 2006. Si bien ha sido un reto el presentar un ensayo clínico académico en un medio donde predominan los estudios que tienen a la industria farmacéutica como patrocinadora, ha sido satisfactorio el lograr conseguir todas las aprobaciones dentro de un marco regulatorio estricto. Su impacto inmediato, en términos de aspectos regulatorios de ensayos clínicos y en el fomento de la investigación, ha resultado positivo para el Perú por dos motivos. Primero, este estudio demuestra que en la planificación de normas y regulaciones no se debe olvidar el considerar y promocionar la investigación en ensayos clínicos liderados por el sector académico. Segundo, el CRASH-2 contribuye a levantar el perfil casi ausente de investigación en trauma en el Perú, y se nutre de una red muy activa y comprometida de colaboradores, en un marco de una investigación estandarizada y de calidad a nivel internacional.

Concretamente, a enero de 2008, luego de casi de once meses de trámites y evaluaciones en distintas instancias, son diez centros a nivel nacional -cinco en Lima y cinco en provincias incluyendo Chimbote, Huancayo, Trujillo y Piura- los que cuentan con la autorización respectiva otorgada por el Instituto Nacional de Salud. Para llegar a este nivel se requiere previamente de la aprobación respectiva de cada una de las instituciones, así como de un comité de ética. Esta autorización es el permiso último que todo centro de investigación debe tener para poder iniciar en el estudio.

Operativamente, además de la autorización por parte del Instituto Nacional de Salud se requiere de una autorización por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), instancia que evalúa la calidad del medicamento a ser utilizado en el estudio, de acuerdo a lo indicado en el reglamento de ensayos clínicos vigentes en nuestro medio. Habiéndose

cumplido satisfactoriamente también con este requisito, el estudio inició el reclutamiento de pacientes en septiembre 2007. A la fecha son cerca de 70 los pacientes enrolados en el estudio en nuestro medio y se espera un aumento de la participación peruana en el estudio, el cual durará hasta finales del año 2009.

REFLEXIONES SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERÚ: A PROPÓSITO DEL CRASH-2

La realización de ensayos clínicos en el Perú está fuertemente influenciada por su relación con la industria farmacéutica. El desarrollo de nuevos fármacos que demuestren eficacia representa un importante blanco comercial y ha llevado a un incremento exponencial en el número de ensayos clínicos realizados en nuestro país ⁽¹⁷⁾.

Las buenas prácticas clínicas motivan el empleo de rigurosas medidas para garantizar la protección del individuo frente a posibles efectos adversos de fármacos en desarrollo, incluyendo la cobertura de seguros frente a potenciales daños atribuibles al medicamento en estudio, entre otras consideraciones. Esto ha generado que las condiciones necesarias para la realización de ensayos clínicos determinadas en base al marco legal existente a nivel nacional ^(18,19) impliquen por lo general soportes logísticos y económicos insostenibles para instituciones o personas sin el respaldo financiero de grandes transnacionales.

En países en vías de desarrollo, sin embargo, es importante la evaluación e investigación del impacto de fármacos o intervenciones médicas de bajo costo que pudieran marcar cambios importantes en la práctica médica habitual. En ese contexto el estudio CRASH-2 marca un importante hito en la evaluación de una nueva alternativa en la terapéutica de pacientes con una condición de alta frecuencia, como lo es el trauma.

Un aspecto de importancia trascendental y poco evaluado en el contexto de los ensayos clínicos es la evaluación de fármacos ya existentes para nuevas indicaciones. Dado que muchos de estos fármacos no cuentan con patentes vigentes, su investigación no se ve reflejada en ganancias para las compañías farmacéuticas y por lo tanto no son incluidos en los ensayos clínicos habituales. Sería interesante que el reglamento de ensayos clínicos pudiera contemplar casos especiales, particularmente aquellos conducidos por instituciones sin fines de lucro y orientados a evaluar fármacos ya conocidos, accesibles a nuestro sistema de salud y que buscan resolver preguntas relevantes a nuestro medio.

¿CÓMO PARTICIPAR DEL ESTUDIO CRASH-2 EN EL PERÚ?

El estudio CRASH-2 se beneficia del interés y dedicación de investigadores locales. Es por ello que son más de cien las instituciones que vienen participando en todos los continentes, incluyendo Europa, Oceanía, África, Asia y Latinoamérica.

El estudio CRASH-2 está abierto a la participación de todos los centros que tengan un volumen importante de pacientes con trauma. En el Perú son diez hospitales, cinco en Lima y cinco en provincia, los que vienen participando del estudio en este momento. Varios otros se encuentran en proceso de incorporarse a este grupo.

El impacto del medicamento que se evalúa en el estudio, el ácido tranexámico, se medirá en los requerimientos de transfusión sanguínea y mortalidad en pacientes con sangrado por trauma. Debido a este perfil, las especialidades de emergencia, trauma, trauma-*shock* y cirugía serían las ideales para conformar un equipo CRASH-2. Todos los materiales del estudio son enviados desde el centro coordinador del estudio en Inglaterra a los equipos participantes, sin costo alguno para el equipo.

Todos aquellos que tengan un interés en iniciar el estudio en sus instituciones, pueden hacerlo, dado que el estudio continuará hasta finales del 2009. Sólo tienen que enviar un mensaje a crash.peru@gmail.com o Crash.Mail@lshtm.ac.uk indicando su nombre, datos de su institución, teléfonos, dirección y correo electrónico. Alternativamente, puede llenar sus datos en el formato online del estudio en la siguiente página Web: <http://www.crash2.lshtm.ac.uk/Spanish/index.php>.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Ian Roberts y Pablo Perel por su revisión y sugerencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **National Association of Emergency Medical Technicians Committee on Trauma, American College of Surgeons.** PHTLS Prehospital Trauma Life Support. 6th ed. Edinburgh: Elsevier; 2007.
2. **Organización Mundial de la Salud.** 60^o Asamblea Mundial de Salud. Informe de la secretaria: Sistemas de salud. Sistemas de atención en emergencia. Ginebra: WHO; 2007. Disponible en: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_21-sp.pdf

3. **Organización Mundial de la Salud.** Informe mundial sobre prevención de los traumatismos causados por el tránsito. Washington DC: OPS; 2004. Publicación Científica y Técnica N°. 599.
4. **Perú, Ministerio de Salud.** Accidente de tránsito son la tercera causa de muerte en el país [página de internet]. Lima: MINSA; 2007. [Fecha de acceso: diciembre 2007]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portal/ogc/notas.asp?nota=5403>.
5. **Policía Nacional del Perú.** Accidentes de tránsito 2006 [página de internet]. Lima: PNP; 2007. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Disponible en: http://www.pnp.gob.pe/estadistica_policia/estadisticas.asp
6. **Perú, Ministerio de Transportes y Comunicaciones.** Provias Nacional: Seguridad vial [página de internet]. Lima: MTC; 2007. [Fecha de acceso: noviembre 2007]. Disponible en: http://www.proviasnac.gob.pe/red_vial/plan_vial_nacional/seguridad_vial
7. **Fraade-Blanaer L, Concha-Eastman A, Baker T.** Injury in the Americas: the relative burden and challenge. Rev Panam Salud Publica. 2007; 22(4): 254-59.
8. **Pan American Health Organization.** Biennial program budget 2006-2007: scope of the areas of work [document en internet]. Washington DC: PAHO; 2005. Disponible en: <http://www.paho.org/english/gov/bpb06-07-e.htm>
9. **Lawson JH, Murphy MP.** Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. Semin Hematol. 2004; 41(Suppl 1): 55-64.
10. **Camarasa MA, Ollé G, Serra-Prat M, Martín A, Sánchez M, Ricós P, et al.** Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: a randomized clinical trial. Br J Anaesth. 2006; 96(5): 576-82.
11. **Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Yeh DC, Wen MC, Liu TJ, P'eng FK.** Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a "blood transfusion"-free hepatectomy. Ann Surg. 2006; 243(2): 173-80.
12. **Coats T, Roberts IG, Shakur H.** Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD004896.
13. **Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS.** A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: Part 1: in major surgery. Drug Saf. 2008; 31(3): 217-30.
14. **Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al.** Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD001886.
15. **Peto R, Baigent C.** Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. BMJ. 1998; 317: 1170-71.
16. **Perel P, Miranda JJ, Ortiz Z, Casas JP.** Relation between the global burden of disease and randomized clinical trials conducted in Latin America published in the five leading medical journals. Plos One. 2008; 3(2): e1696.
17. **Instituto Nacional de Salud.** Estadísticas de los ensayos clínicos en el Perú [página en internet]. Lima: INS; 2007. [Fecha de acceso: Febrero 2008] Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/gxpsites/hgxpp001.aspx?2,13,326,O,S,0,MNU;E;1;14;20;10;MNU>
18. **Perú, Ministerio de Salud.** Reglamento de ensayos clínicos en el Perú. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2006.
19. **Perú, Ministerio de Salud.** Modificatoria del reglamento de ensayos clínicos en el Perú. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2007.

Correspondencia: Dr. Alonso Soto Tarazona.

Dirección: Calle Mariano de los Santos 157, Santa Ana, San Isidro. Lima, Perú.

Teléfono: (511) 222 1265

Correo electrónico: sotosolari@yahoo.com