

Superar las limitaciones de la investigación clínica en Medicina Paliativa

A. S. RUBIALES, M. L. DEL VALLE, S. HERNANSANZ, L. GÓMEZ, C. GUTIÉRREZ, L. A. FLORES¹

*Hospital Clínico Universitario.
¹Centro de Salud de Medina del Campo Urbano. Valladolid*

RESUMEN

La Medicina Paliativa comparte las limitaciones de la investigación clínica que son comunes a todas las áreas de la Medicina, pero con los matices propios de lo que es la atención del enfermo en situación terminal. En líneas generales, estas limitaciones se deben a cinco factores: a) el medio y el sistema de trabajo, que carecen de la experiencia y el hábito de la investigación clínica; b) las condiciones del paciente, con su gran debilidad física, la vulnerabilidad emocional y las alteraciones neuropsicológicas; c) la capacitación y la voluntad específica del personal sanitario; d) las peculiaridades en la aplicación de la propia metodología de la investigación clínica en Cuidados Paliativos, como una proporción elevada de pérdida de pacientes o las herramientas para la evaluación cuantitativa de cuestiones propiamente cualitativas; y e) los límites deontológicos de la investigación clínica, más evidentes al referirse a pacientes especialmente vulnerables.

Med Pal 2005; Vol. 12, pp. 30-38

PALABRAS CLAVE:
Medicina Paliativa. Investigación clínica. Bioética.

ABSTRACT

Palliative Care shares the same limits for clinical research that affect to the other specialities of Medicine. But Palliative Medicine has its own peculiarities derived from the care of terminal patients. Five conditions determine the principal barriers for clinical research in Palliative Care: a) lack of the experience and costume for clinical research in the daily routine; b) conditions of patients, physically weakened and emotionally vulnerable; often with different grades of cognitive and neuropsychological deficit; c) different expertise and will of professionals involved in clinical research; d) peculiarities of the methodology of clinical research for Palliative Medicine with an important attrition of patients and specific tools for quantitative evaluation of qualitative problems; and e) exigencies of bioethics, even more conservative when applied to most vulnerable patients.

KEY WORDS:
Palliative Medicine. Clinical research. Bioethics.

INTRODUCCIÓN

Investigar en Medicina Paliativa plantea unas exigencias y unas limitaciones específicas. Por este motivo, el primer título que se había pensado para este trabajo era el de "Limitaciones de la investigación clínica en Medicina Paliativa". Sin embargo, la ayuda y el consejo de más de un colega han permitido reconducir tanto el título como la orientación del trabajo. El ejercicio de encontrar, describir y sistematizar los problemas tiene su mérito porque suele exigir observación, perspicacia, orden, etc. Pero no quiere decir que se asuma ninguna responsabilidad a la hora de intentar resolverlos. Además, si esta búsqueda sistemática

de obstáculos lo único que hace es presentar el aspecto negativo de la realidad ("daos cuenta de cuántos problemas hay") acaba siendo algo no sólo muy poco productivo, sino bastante desalentador. Es más fácil plantear dificultades que resolverlas. Buscar problemas (y encontrarlos) sólo tiene sentido si a partir de ellos se plantean soluciones y se ofrecen alternativas para conseguir superarlos.

¿Y cuáles son las limitaciones de la investigación en Medicina Paliativa? Pues son las comunes a toda la investigación clínica pero con los matices propios de lo que es el cuidado del enfermo en situación terminal. En líneas generales, estas limitaciones se deben al medio o al sistema de trabajo, a las condiciones del paciente, a la capacitación específica del personal sanitario, a la aplicación de la propia metodología de la investigación clínica y, por último, a las exigencias propias de la deontología en la atención a pacientes "frágiles" (Tabla I).

Recibido: 05-04-04
Aceptado: 03-05-04

TABLA I
DIFICULTADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA PALIATIVA

Medio y sistema de trabajo
Condiciones del paciente
Capacitación del personal sanitario
Metodología específica
Exigencias deontológicas

El concepto de “solución” es algo que arrastra un sentido de perfección, de desaparición total del problema, de salida del laberinto. Pero la realidad demuestra que más de una vez no se encuentra esta solución ideal para los problemas. Así que más que soluciones lo que se pueden ofrecer son alternativas: líneas de actuación muy generales, tomadas de los libros, de la experiencia o del sentido común, que posibilitan una salida o que permiten, al menos, intentar superar tantas limitaciones como presenta la investigación clínica en Medicina Paliativa.

EL MEDIO

El medio de trabajo y su ambiente son la primera limitación que es conveniente superar ya que una gran mayoría de los profesionales comprometidos con los Cuidados Paliativos desarrollamos nuestro trabajo en Centros y en Unidades que no disponen de una estructura ni de una tradición que faciliten la investigación clínica (Tabla II).

TABLA II
DIFICULTADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA PALIATIVA DERIVADAS DE LAS CONDICIONES DEL MEDIO DE TRABAJO

Falta de “tradición” y de costumbre
Desconocimiento de requisitos técnicos, legales y deontológicos
Falta de medios y de recursos
Falta de tiempo específico en la persona y/o en el equipo
Dificultad para el registro y la validación de los datos
Falta de soporte económico
Trabajo en equipo
Dicotomía entre autonomía o integración de las iniciativas
Inercia y “pereza” ante las dificultades
Falta de interés

—Falta de “tradición”, de costumbre. Este problema, que es formalmente el más relevante, es algo que “está ahí”: una evidencia que hay que afrontar y asumir. Es preciso darse cuenta de que para cambiar este ambiente hay sólo dos posibilidades. La primera es el cambio institucional en donde el impulso se da “desde arriba”, con unos objetivos y normativa claramente diferentes. Pero esto es algo con lo que no es prudente contar porque rara vez supera el ámbito de lo ideal, de lo que “debería ser”. La segunda posibilidad para cambiar este ambiente se fundamenta en que el cambio comience desde uno mismo. Y cuando este cambio, ini-

cialmente personal, llega a ser colectivo es posible alcanzar una “masa crítica” que marca un punto de inflexión en cuanto a evolución y madurez y un cambio de ritmo en cualquier ciencia o área de conocimiento en desarrollo.

—Desconocimiento de los requisitos necesarios (técnicos, legales, deontológicos, etc.) para llevar a cabo la investigación clínica. Dar los primeros pasos en un mundo desconocido es algo que se percibe como difícil (“superar un muro”) e inseguro, incierto. Y esto hace que, por miedo a equivocarse, se pierda más de una iniciativa, concreta e interesante. Las técnicas que permiten vencer estos problemas y superar luego las trabas del día a día son estudiar, consultar y esforzarse por llevar las cosas a la práctica. No hay que olvidar que “para aprender hay que perder”: cualquiera que haya dado sus primeros pasos en la investigación clínica habrá sentido que ha cometido más de un error, y más de dos. Y que de estos errores ha aprendido, ¡y mucho! Asumir estos pequeños fallos enseña a percibir y a dar importancia a tantos detalles y marca la diferencia entre el principiante y el experto.

—Falta de medios y de recursos. El trabajo de investigación se debe amoldar a los recursos. Y si al principio los recursos son modestos, lo lógico es empezar con objetivos modestos, sencillos. En todo caso, los medios más necesarios para investigar no son los materiales (papeles, ordenadores, programas, Internet, etc.) sino el interés, la disponibilidad de tiempo y la formación adecuada.

—Falta de tiempo específico en la persona y/o en el equipo. La atención, el seguimiento y el registro de los datos de un paciente en un estudio prospectivo pueden suponer ocupar cinco o diez veces el tiempo que se dedicaría a ese mismo enfermo si no participase en un ensayo. Pero el tiempo de que disponemos los profesionales es limitado, no se puede multiplicar: se dispone del que se dispone. La cuestión por una parte es aprender a administrarlo mejor y, por otra, atreverse a “arañar” minutos, horas, etc., de otras partes del día, de la semana, del año. Es lógico que el tiempo de trabajo en el mundo sanitario se dedique especialmente a la actividad asistencial. Pero también es lógico que integre las labores de docencia y de investigación. En todo caso, el verdadero interés encuentra el tiempo. Y cuando el interés y el esfuerzo se transforman en resultados, el estímulo es aún mayor.

—Dificultad para el registro y la validación de los datos. Cualquier estudio retrospectivo está limitado por la calidad y el modo de registro de los datos en la historia clínica, algo que depende del interés, el tiempo, la exhaustividad, el criterio y la visión subjetiva del que los escribe. Esta limitación afecta directamente al grado de evidencia de las conclusiones que se puedan obtener (1). Otro modo de obtener datos es entrevistar “*a posteriori*” a familiares y a cuidadores. Pero estos datos vienen lastrados por el sesgo de la subjetividad vivencial con que estos familiares y cuidadores transmiten su experiencia en la enfermedad y en los cuidados, que el duelo y el tiempo ya pasado pueden aumentar más aún.

—Falta de soporte económico. Este es un problema habitual: “no hay dinero”. Y el que hay “es miedoso”, no suele aparecer en cuestiones en las que no se prevén dividendos (2). Es poco el apoyo económico de entidades públicas y privadas (empresas farmacéuticas, fundaciones). Una cuestión añadida es que en Medicina las ayudas y las subvenciones se suelen encomendar a los grupos que pueden

avalar su prestigio en investigación por su experiencia y sus resultados. Así que, para los que empiezan, llegar a adquirir este prestigio y esta experiencia es doblemente difícil porque tampoco hay ayudas para lograrlo. Es necesario asumir que los primeros pasos en la investigación sólo suelen tener el soporte, en recursos materiales, de tiempo, de personas, etc., que surja del interés desinteresado y de la ilusión de los propios investigadores. Esta primera inversión personal "a fondo perdido" es casi imprescindible para poder contar en un futuro con apoyo institucional.

—Trabajo en equipo. Solemos ser individualistas. Son pocas las personas que han recibido formación específica sobre lo que es y cómo se lleva a cabo el trabajo en equipo, algo que supone la implicación de más de uno en un mismo objetivo. Ahí está el ejemplo de lo que puede llegar a ser una reunión de trabajo: compadreo, quejas, lamentaciones, críticas o un planteamiento genérico de objetivos ideales pero inaccesibles. El trabajo en equipo bien hecho es algo muy diferente tanto de la sumisión al mando como de la proliferación aleatoria de iniciativas o de la responsabilidad diluida e impersonal. Para integrar un equipo es preciso que los miembros conozcan y acepten criterios que expliquen lo que es realmente una reunión de trabajo, el liderazgo, la coordinación de las iniciativas y la distribución de tareas, los plazos de ejecución (cronograma), el control de resultados, la coordinación y la responsabilidad personal y compartida.

—¿Autonomía o integración? En la investigación clínica se contraponen dos términos. Por una parte está el diseño y el desarrollo del trabajo de manera autónoma, con cierta autarquía pero con libertad. Las propuestas son las que uno desea. El diseño, el ritmo y el control del estudio son propios, no vienen impuestos desde fuera. Y, por otra parte, el trabajo en equipo con otras unidades o con otros centros (3). Un modo de investigar que limita la independencia pero que favorece la amplitud de miras. Y que da mucha más consistencia a los resultados. Es cierto que falta experiencia en trabajos de colaboración: los estudios multicéntricos exigen cierta costumbre y cierta experiencia en el trabajo en equipo. Pero este saber coordinarse, plantear dudas y atender indicaciones es algo que se adquiere con paciencia.

—Inercia: "pereza" ante las dificultades. La madurez es saber vivir con problemas, pero asumiéndolos y afrontándolos, no esquivándolos o haciendo "como si no existieran". Cualquier inconveniente desanima. Y más si no es uno solo y además aparecen a la vez o casi a la vez, sin dar tiempo para recuperarse y "respirar". La genialidad es el arma de las personas inspiradas pero la virtud que hace vencer (y convencer) a la gente corriente es la constancia. Esta constancia es necesaria para afrontar con buen ánimo las dificultades reiteradas y para seguir adelante cuando las cosas parece que se tuercen.

—Falta de interés. Aunque aparezca en último lugar, el primer problema de la investigación en Medicina Paliativa es la falta de interés. Es posible que se deba al "quemamiento total" (*burnout*) (4) o a la despreocupación o al desprecio por la investigación. Pero lo más frecuente es que el interés efectivamente exista, pero se centre en otras cuestiones. Y aquí entran tanto las del día a día en el trabajo, que se suele centrar en el cumplimiento de los objetivos asistenciales básicos, como las de otros ámbitos de la vida laboral (actividad privada), personal, familiar, etc. Probablemente, el

mero hecho de estar leyendo estas líneas sea un criterio que (auto) seleccione a aquellos que sí tienen interés en la investigación clínica. Y eso puede ser suficiente para empezar. En todo caso, hay que entender que hay problemas tan cristalizados en los que más que pretender solucionarlos, lo más prudente es "rodearlos" o "esquivarlos". Y ante tantos compañeros que sabemos que no van a sintonizar con la idea de plantearse iniciativas en investigación clínica, lo mejor puede ser sencillamente respetar su ritmo y su sistema de trabajo: dejar que los que tienen ya su vida hecha sigan su camino. Y, a la vez, dirigir los esfuerzos a ilusionar a tanta gente joven, que llega de refresco y con ganas, para que se anime a echar una mano.

EL PACIENTE

El enfermo que recibe Cuidados Paliativos no es un paciente más. La atención que recibe (que tiene que recibir) se debería adaptar a sus condiciones (5): cercanía de la muerte, limitación física y psicológica, fragilidad, sufrimiento en la persona y en su entorno, etc. Y es este enfermo, con estas limitaciones, en quien y para quien se plantea la investigación clínica en Medicina Paliativa (Tabla III).

TABLA III

DIFICULTADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DERIVADAS DE LAS CONDICIONES DEL PACIENTE TERMINAL

Incapacidad física
Fragilidad y vulnerabilidad física
Alteraciones neuropsicológicas
Vulnerabilidad emocional a los factores estresantes
Fluctuación en la actitud y en las expectativas
Limitación de la capacidad para el consentimiento informado
Abundancia y gravedad de los síntomas
Dificultad para el seguimiento prolongado
Actitud de la familia

—Incapacidad física; "fragilidad". Lo más peculiar de la investigación clínica en Medicina Paliativa son las limitaciones del paciente (6). El deterioro clínico y la precariedad del estado general producen una incapacidad física que tiene una doble vertiente. Por una parte la limitación para desarrollar actividades o para participar a veces hasta en las tareas más sencillas. Y, por otra, su "fragilidad", es decir, la falta de resistencia que se traduce en una mayor sensibilidad a los efectos secundarios, que en estos pacientes aparecen con una frecuencia y una intensidad mayor. Esto se traduce en la peor tolerancia a cualquier medida activa, especialmente los tratamientos.

—Incapacidad por problemas neuropsicológicos (7) (*delirium*). La proporción de enfermos con alteración de las funciones superiores aumenta a medida que la enfermedad progresa y la persona se deteriora (8). Y llega a alcanzar a cerca del 90% de los pacientes en los últimos días de vida (9). En estos casos la capacidad de decisión se suele trasladar a la familia. Pero es difícil que esta familia, que se ha marcado como objetivo primordial el cuidado (atención y protección) del paciente esté dispuesta a dar su consenti-

miento para participar en algún tipo de estudio en que pueda interpretar que se asumen riesgos, más aún cuando se prevé el fallecimiento como algo muy cercano. Y este riesgo se puede interpretar tanto físico (toxicidad de fármacos) como psicológico (información sobre diagnóstico o pronóstico). Es necesario, por tanto, que los estudios que incluyan enfermos con deterioro cognoscitivo limiten al máximo los riesgos en el paciente, bien por ser meramente descriptivos o bien porque las medidas que se puedan adoptar sean absolutamente inocuas o el riesgo sea claramente inferior a los posibles beneficios.

—Incapacidad inducida por las circunstancias estresantes del medio; vulnerabilidad emocional. La enfermedad es diferente en los libros de Medicina y en la propia persona del paciente. El enfermo no vive ni entiende su enfermedad como lo puede hacer el personal sanitario. El enfermo y su entorno soportan la presión que producen tanto la enfermedad (o lo que conocen de ella), con su nombre y con el pronóstico que se le asocia, como los síntomas, el tratamiento y sus efectos secundarios, la incertidumbre del día a día, etc. (10). Todos estos factores inducen una ansiedad y una “vulnerabilidad emocional” en el paciente y en sus cuidadores que les hacen perder objetividad. La ansiedad, la angustia, el miedo, etc., provocan reacciones anómalas que dificultan la relación, que la hacen incómoda y que animan a esquivarla, a rehuirla. Aunque no resulte agradable o aunque uno no se vea capacitado para ello, el trabajo en Cuidados Paliativos incluye el tener que tratar con personas que están pasando el peor o uno de los peores días de su vida. Todo esto hace que cualquier iniciativa se reciba con una sensibilidad especial. Y que la reacción no siempre sea predecible. Unas veces aparece una actitud llamativamente favorable aunque las expectativas sean escasas (tal vez porque se agarran a la esperanza de “intentar algo”) mientras que en otras lo que se puede encontrar es un claro recelo ante cuestiones razonables y esperanzadoras.

—Fluctuación en la actitud, en las expectativas y en el afán de lucha (11). Un efecto de esta presión ambiental es el cambio de actitud a lo largo del tiempo: de la desconfianza a la colaboración, de la reticencia a la esperanza, y a la inversa. Y esto se traduce en fallos en el cumplimiento del tratamiento, en pérdidas de seguimiento, en datos incompletos, etc. Si se conoce la actitud del enfermo terminal, no es coherente pedirle la misma constancia, el mismo interés y la misma colaboración que en ocasiones se exige a otros enfermos dentro de ensayos clínicos.

—Incapacidad para el consentimiento informado (12). Son diversas las trabas que limitan la capacidad del paciente y le impiden dar su aprobación consciente para participar en estudios prospectivos (Tabla IV) (13). Estas limitaciones no se pueden superar ya que son propias de la situación terminal (14). Lo adecuado, por tanto, es orientar el diseño de los estudios clínicos para que se adapten a estas circunstancias y buscar y preparar (de manera anticipada) la colaboración de los familiares y cuidadores que son en quienes se delega la capacidad de decisión del paciente. Y adelantarse también a las circunstancias en que la capacidad fluctúa o se encuentra en el límite: en estos casos puede ser conveniente pactar previamente con el paciente, de acuerdo con la familia, la ulterior participación en un estudio.

—Diversidad de síntomas. El paciente que se atiende en Cuidados Paliativos es un paciente complejo, con las caracte-

TABLA IV

CAUSAS QUE LIMITAN LA CAPACIDAD (DE DECISIÓN) DEL PACIENTE TERMINAL

Información parcial Fragilidad Problemas neuropsicológicos Influencia de las circunstancias estresantes Fluctuación en las disposiciones
--

terísticas que definen al enfermo terminal: problemas diversos, con más de un origen, intensos y cambiantes (15). Esto se traduce en varias limitaciones en el desarrollo de estudios clínicos. Por una parte, es necesario priorizar los problemas: ¿sobre cuál actuar antes?, ¿en cuál intervenir, aunque se puedan potenciar otros problemas? Además, suelen estar interrelacionados: no es posible actuar sobre uno de manera “aséptica”, sin influir en los demás. Ni que los demás dejen de influir en el que se está valorando. Muchos guardan entre sí relación en su origen (dolor, disnea, ansiedad). Y en estos en ocasiones da la sensación de que “si responde uno, responden todos”. En otras ocasiones, los tratamientos que se emplean para aliviar síntomas inducen nuevos problemas: estreñimiento por opioides, *delirium* por benzodiacepinas, etc. (16). Al final, en el enfermo terminal la plurifarmacia acaba siendo una necesidad y, a la vez, una fuente de efectos secundarios y de interacciones medicamentosas (17). E introducir nuevos fármacos (también dentro de estudios clínicos) puede inducir todavía más problemas de este tipo.

—Dificultad para el seguimiento. La proporción de pérdidas (“*drop-out*”) de pacientes en Cuidados Paliativos es altísima, hasta el punto de que no sea raro que un ensayo que asuma cierto seguimiento se encuentre con que uno de cada dos o de cada tres enfermos no termine el estudio. Esto se debe al pronóstico limitado en cuanto a supervivencia (muchos fallecen antes de terminar), a que puede perder su capacidad para participar, intervenir o colaborar o, sencillamente, cambia de opinión igual que puede fluctuar su actitud de fondo. En cualquier otro ambiente, que uno de cada dos o tres pacientes no termine un estudio limitaría la fiabilidad del estudio e ¡incluso del investigador! Sin embargo, en Medicina Paliativa no es así porque las condiciones del paciente marcan unas limitaciones inexorables. En todo caso, la pérdida de una proporción tan alta de enfermos siempre es una traba a la hora de extraer conclusiones. Y, a la vez, induce un sesgo por la propia “selección natural” de pacientes: los que permanecen en el estudio (y que marcan la línea de los resultados) suelen ser los que tienen mejores condiciones y mejor pronóstico (18).

—Actitud de la familia. A veces acceder al paciente terminal para informarle sobre un estudio y pedirle su colaboración es una tarea casi imposible. Sobre todo cuando la familia, como suele suceder, toma una actitud defensiva ante cualquier elemento que pueda alterar el medio, la burbuja, en que quiere ver protegido al paciente. Y en esa burbuja pretende también aislarlo de uno de los agentes que, paradójicamente, interpretan que puede transformarse en agresivo: el propio personal sanitario. Esto puede llegar a cristalizar en una actitud de rechazo por parte de la familia: una de esas situaciones tan incómodas en las que se palpa

que la confianza desaparece (o no llega a crearse). Este muro resulta casi insalvable porque la confianza no se impone: se inspira, y eso es algo que supera las recomendaciones y las directrices de guías y manuales.

EL PERSONAL SANITARIO

El personal sanitario que se puede y se debe involucrar en la investigación clínica somos nosotros mismos, con nuestros deseos y nuestra escasa experiencia. Es necesario conocer y describir cuál es la situación en nuestro medio (no en ámbitos virtuales), con sus virtudes y defectos, para intentar buscar alternativas prácticas (Tabla V).

TABLA V

DIFICULTADES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA PALIATIVA DERIVADAS DEL PROPIO PERSONAL SANITARIO

Falta de conocimientos en metodología de la investigación clínica
Escasez de metodólogos formados en Medicina Paliativa
Diferencias de interés entre miembros del mismo equipo
Falta de equidad en el reparto de carga asistencial e investigadora

—Falta de formación en la metodología de la investigación en clínica. Una proporción de profesionales conoce los conceptos metodológicos más elementales de la investigación clínica. Pero hace falta cierto criterio para interpretarlos y para saber cuándo, cómo y por qué es conveniente aplicarlos (19). Esto requiere formación teórica y práctica. Y también un trabajo individual añadido de estudio y de actualización. Intentar adentrarse en un mundo tan peculiar con mucha ilusión pero sin un buen guía es poco rentable. Para no perder el tiempo, lo más aconsejable es que la formación en este ámbito esté dirigida y supervisada por clínicos con experiencia en metodología, por profesionales que no sólo conozcan los conocimientos técnicos sino que los hayan tenido que aplicar y que hayan palpado las necesidades y las limitaciones de la investigación clínica. Sin olvidar que una actitud práctica ¡y perfectamente válida! que permite superar problemas metodológicos en muchos trabajos es adaptar (je incluso copiar!) el diseño y la metodología de estudios previos para intentar repetirlos en el propio medio “*mutatis mutandi*”, cambiando lo que haya que cambiar.

—Escasez de especialistas en metodología de la investigación clínica con formación específica en Medicina Paliativa. Dentro del equipo sería recomendable respaldar que al menos uno de los miembros tenga formación específica en metodología (adaptada en su profundidad y extensión a las necesidades del medio). Pero este esfuerzo de una persona exige, a su vez, la implicación solidaria para “cubrirle las espaldas” y reducir su carga de trabajo asistencial. Como es difícil alcanzar una formación reglada sin seguir una siste-

mática reglada, a la persona que decida dedicar sus esfuerzos para mejorar su formación se le debería facilitar la asistencia a algún curso específico que incluya un componente práctico, aplicado. Este profesional será, más adelante, quien debería responsabilizarse de la formación continuada y la actualización en metodología dentro del equipo.

—Diferencia en el interés y de carga entre los miembros de un mismo equipo. La propia dinámica de cualquier equipo lleva a que existan diferencias en el tipo de trabajo. Algo que debe ser compatible con un reparto equitativo de la carga asistencial, y de la carga de la investigación clínica, ya que también en esta labor se pueden y se deben repartir tareas. Ciertamente, las hay que son más propias de especialistas: el diseño del estudio, el análisis de los resultados o la redacción definitiva del trabajo (20). Pero hay otras tareas que no exigen la misma especialización, como el trabajo “de campo” de las entrevistas con los pacientes, el rellenar o ayudar a rellenar los cuestionarios, la búsqueda de los datos en las historias clínicas, el control minucioso de las fechas y de los plazos de las pruebas diagnósticas complementarias, el completar las hojas de recogida de datos, etc., en las que se puede participar aunque la experiencia en investigación clínica sea escasa.

EL MÉTODO

Los criterios metodológicos no siempre se pueden aplicar con el mismo rigor cuando se trata con enfermos terminales. Y, a veces, ante estas limitaciones el mejor modo de afrontarlas es asumirlas, sin pretender superarlas. La investigación clínica en Medicina Paliativa es, sencillamente, especial. Y es lógico aspirar a que, con el paso del tiempo, se definan directrices específicas que marquen las diferencias y particularidades en el modo de hacer investigación clínica en este ámbito (Tabla VI).

—Rigidez metodológica. La validez y la fiabilidad de los resultados de un estudio dependen en parte del rigor con que se aplica el método, de la sistemática con que se sigue un protocolo. Los errores metodológicos pueden

TABLA VI

LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA PALIATIVA DERIVADAS DE LA PROPIA METODOLOGÍA

Rigidez metodológica
Alteraciones inducidas en el medio (principio de indeterminación)
Demora de los resultados en las grandes líneas de investigación
Subjetividad del concepto y la medida
Necesidad de referirse a cuestionarios, índices y escalas
Falta de precisión en el criterio de respuesta
Falta de desarrollo de la metodología cualitativa
Ausencia de investigación básica
Desconfianza en la factibilidad y en la relevancia de los estudios
Falta de objetivos y de constancia

encontrarse en Cuidados Paliativos tanto como en otros ámbitos de la Medicina (21). Pero en la Medicina Paliativa las condiciones del enfermo exigen bastante flexibilidad ya que lo propio de la situación terminal es la presencia de síntomas numerosos, intensos y cambiantes y eso se traduce en que para combatirlos hacen falta tratamientos numerosos, intensos (con sus riesgos de efectos secundarios) y cambiantes, etc. (15), algo que se opone a la rigidez que la investigación clínica exige en otros ámbitos. Por tanto, es preciso colocar en una balanza cuánto se está dispuesto a exigir en rigor sistemático y cuánto se puede arriesgar en la pérdida y en el abandono de pacientes. “*In medio virtus*”: lo más conveniente, lo mejor, suele estar alejado de los extremos. Y en el mundo de la investigación clínica en Medicina Paliativa tanto el empirismo pragmático como la obsesión metodológica pueden convertirse en dos opciones extremas, cada cual con fervientes partidarios (22).

—Principio de indeterminación: cualquier intento de investigar altera el medio. Tanto en la investigación cualitativa como en la cuantitativa, intentar observar “desde dentro” modifica el medio. Esto sucede también en el escenario que impone un protocolo de investigación (23), que selecciona y restringe los pacientes, las opciones de tratamiento, etc. lo que hace que sólo se estudie una porción limitada de pacientes y en un medio muy controlado. En cierta medida, el medio en que se lleva a cabo un ensayo clínico es como un “tubo de ensayo”. Y algo parecido sucede, por ejemplo, si para intentar estudiar la dinámica de un grupo (a veces tan elemental y tan cercano como el que crean el paciente y sus familiares) lo que se lleva cabo es introducir dentro un observador para analizar las relaciones. La mera presencia de este observador modifica estas interacciones y hace que las observaciones arrastren, por lo menos, un sesgo de falta de naturalidad (24). Más que a dudar por sistema, este principio de indeterminación debería ayudar a mantener un suave escepticismo al valorar estudios y resultados. Es cierto que ninguno alcanza la verdad en sí misma, pero también lo es que todos ayudan a que estemos cada día un poquito más cerca.

—Demora de los resultados. A veces nos falta mentalidad para desarrollar programas de investigación a medio o a largo plazo. En Cuidados Paliativos se da la paradoja de que los resultados de cada paciente se suelen obtener de manera rápida ya que es el propio pronóstico del paciente el que marca los plazos y da poco margen para el seguimiento. Esto quiere decir que los estudios se pueden cerrar tras un seguimiento muy breve. Aun así, una cosa es un solo estudio y otra una línea de trabajo. Y cualquier línea de trabajo sería, no sólo una revisión de casos muy somera, exige claridad de ideas, paciencia y constancia. Hay cuestiones que no se resuelven en un solo estudio sino que exigen años (líneas de trabajo). Así, no es posible ahondar en temas como el dolor difícil, la depresión, el *delirium*, la información o el apoyo familiar y llegar a conocerlos con la solvencia de un auténtico especialista simplemente acudiendo a un curso o leyendo algún artículo. De la misma manera, para poder hacerse preguntas e investigar sobre cuestiones realmente actuales es preciso no sólo “estar al día”, sino conocer los fundamentos, el desarrollo, los grupos que trabajan en esos temas, las líneas de trabajo del momento y las controversias. Y si lo que se desea es llegar a desarrollar trabajos realmente relevantes, con un buen fac-

tor de impacto, es necesario mantener una constancia en la línea de investigación.

—Subjetividad del concepto y la medida. El propio modo de trabajar de la Medicina Paliativa, centrado en síntomas y cuestiones psicosociales, todas ellas con una base personal, hace que toda evaluación se centre en la valoración personal que pueda hacer el paciente. En ocasiones se estudian problemas, como puede ser la depresión o, de manera más amplia, las “manifestaciones depresivas” en el paciente terminal, que tienen como parámetro de referencia la evaluación subjetiva (¡cualitativa!) de un psiquiatra experto (25). Aunque el criterio básico no es mensurable, resulta que para llegar a estos diagnósticos abundan las escalas y los cuestionarios, que intentan alcanzar de manera numérica, cuantitativa, el mismo concepto. Este fenómeno de ambivalencia es muy frecuente en Cuidados Paliativos, hasta llegar a ser algo casi propio, intrínseco. Más que “basada en la evidencia”, la evaluación de la expresión subjetiva esta “basada en la vivencia”. Esta vivencia del problema es la que se encuentra en el paciente y también en los familiares, aunque de manera diferente. Además, con el paso tiempo se ve influida por los recuerdos. Y, a la vez, manifiesta más su propia ansiedad y su reacción emocional que lo que es o fue el sufrimiento físico y/o emocional del paciente. Es cierto que intentar cuantificar procesos que no son directamente mensurables es casi una garantía de error en la medida. Así que lo que hay que valorar es hasta qué punto se puede asumir ese error, es decir, conocer esta distorsión en los resultados puede llegar a invalidarlos.

—Necesidad de referir los datos a cuestionarios, índices y escalas. En cualquier signo, en cualquier medida, puede haber diferencias entre lo que se pretende expresar y lo que realmente se entiende. Así, en ocasiones se intentan medir síntomas o problemas en los que no hay aún un acuerdo suficiente a la hora definirlos (26). Otras veces el paciente integra (involuntariamente) en una sola cuestión, en una sola cifra, diversas variables demasiado complejas. Por ejemplo, al preguntarle por el dolor puede responder expresando un concepto integrado de sensación, sufrimiento, vivencia, lamento, demanda de auxilio, etc. Y sucede también que la valoración de algunos síntomas mediante escalas visuales pierde fiabilidad ya que, en toda escala, la distancia hasta el valor máximo representa la “tolerabilidad potencial”, es decir, cuánto más sería capaz de aguantar. Si uno piensa que su dolor es de ocho sobre diez, en el fondo expresa que todavía asume que hay dolores peores: ¡los de diez sobre diez! Este concepto pierde validez con algunos síntomas, así, cuando uno “se está ahogando” es casi imposible que se vea capaz de tolerar más ahogo, de pensar que hay un ahogo aún peor. En resumen, lo que expresa el paciente puede ser muy diferente de lo que interpreta el que lo escucha. Y por este motivo los criterios mensurables de respuesta resultan realmente muy inciertos cuando se aplican a los síntomas del enfermo terminal.

—Falta de precisión en el criterio de respuesta. Más de una vez nos podemos plantear qué debería considerarse “respuesta”, por ejemplo, en el control del dolor: ¿cuánto debería reducirse y desde qué nivel?, ¿en qué medida esta medida expresa lo que el enfermo considera relevante?, ¿qué criterio de medida debería aplicarse: absoluto o relativo (respecto al dolor inicial)?, ¿qué valoración práctica debería darse al alivio del dolor que no alcanza un nivel previamente determinado? O, al evaluar otros síntomas,

¿sabemos interpretar el concepto de “riesgo relativo” de encontrar un alivio en los síntomas?, ¿dónde se pondría el valor basal y de acuerdo con qué criterio (“objetivo”) de medida? (27). Antes de definir parámetros de respuesta es importante pararse para intentar dar respuesta a estas y a otras preguntas. Así es más fácil que los investigadores sepan lo que quieren medir, cómo lo van a evaluar y por qué.

—Falta de desarrollo de la metodología cualitativa. Entrar directamente en la cuantificación (mediante escalas y cuestionarios) de variables del ámbito personal sin haber definido previamente lo que se vive y lo que se entiende puede llevar a conclusiones claramente sesgadas. De hecho, la metodología cualitativa es algo muy propio de la Medicina Paliativa, un instrumento que permite entrar en cuestiones propias del modo de ver y de interpretar la realidad (28). Aun así, son pocos los trabajos de este tipo que se publican. El modo de superar esta y otras limitaciones exige “lanzarse al agua”, atreverse a empezar, a diseñar y a sacar un primer estudio cualitativo. El contacto con la propia experiencia y con los errores y el afán por superarlos enseña más que muchas lecciones teóricas.

—Ausencia de investigación básica. Si la investigación clínica en Medicina Paliativa tiene dificultades serias, la investigación básica, de laboratorio (por ejemplo, para definir las alteraciones neurofisiológicas propias del *delirium* en el enfermo terminal) (8), con su tecnología específica y sus tubos de ensayo, raya en la utopía. De hecho, el día a día demuestra que es totalmente posible llevar a cabo investigaciones clínicas bien diseñadas y capaces de responder a preguntas relevantes sin el apoyo de estudios básicos. No son por tanto un objetivo que haya que conseguir a corto plazo. Pero sí que son un buen parámetro de medida para conocer dónde estamos. Un signo de que la Medicina Paliativa se está acercando a la mayoría de edad será que entre a participar en estudios básicos de investigación traslacional.

—Desconfianza en la factibilidad y en la relevancia del estudio. El primer criterio que hay que valorar a la hora de diseñar un estudio es que sea factible: que realmente se pueda llevar a cabo (en un tiempo razonable) con los medios y el tiempo de que se dispone. Por tanto, lo lógico es que cada equipo conozca lo que le es factible y accesible y adapte sin complejos su capacidad de investigación clínica a sus propios medios y a su nivel de desarrollo. Más de un purista podría pensar que sólo tiene sentido la investigación clínica “ideal”, con estudios aleatorizados de diseño y metodología exquisitos y con el máximo nivel de evidencia (1). Este planteamiento es hermoso pero es irreal. Y es un buen modo de desanimar a tantos que intentan dar sus primeros pasos con diseños mucho más sencillos (estudios retrospectivos, recogida de casos peculiares, etc.). Estos trabajos pueden parecer excesivamente simples, irrelevantes (29). Sin embargo, tienen su importancia porque transmiten una experiencia clínica, porque ayudan a perfilar más los problemas, especialmente cuando describen cuál es realmente la situación en el propio medio (diferente de los resultados idílicos de los centros de referencia), porque más de una vez son la primera respuesta a preguntas realmente originales y porque sin la experiencia que da este tipo de trabajos no es posible conocer y palpar qué es la investigación clínica, cómo se hace, o qué problemas encuentra. De hecho, nadie conoce mejor las limitaciones, por ejemplo, de un estudio retrospectivo que el que ha teni-

do que buscar las historias clínicas y no las ha encontrado todas, el que ha descubierto al pasar las páginas que faltan más datos de lo que se esperaba, el que se ha dado cuenta de que el síntoma que estudia no siempre se recoge y que cuando aparece la medida es imprecisa y fluctuante, etc.

—Falta de objetivos y de constancia. En ocasiones el problema no es la falta de ganas o de tiempo, es la carencia de ideas que muevan, el no haber llegado a hacerse una pregunta sugerente, el no haberse marcado un objetivo. Es cierto que cuando ya se tiene esa idea hay un fenómeno de desgaste. De hecho, son siempre más las ideas y los estudios que se proyectan que los que se terminan, se analizan y llegan a dar resultado. Las pérdidas se producen a la hora de diseñar el estudio, a la de recoger los datos, a la de analizarlos, etc. Estos abandonos son más evidentes en los estudios prospectivos, en los que la constancia es un factor clave. Todos los estudios son importantes; todos los datos aportan algo, hasta los que parecen más obvios, más redundantes y más sencillos. La mera descripción de lo que sucede en el propio medio en cuestiones que para otros parecen resueltas (“¿cuántos enfermos padecen prurito?”, “¿qué proporción de pacientes se automedica con hipnóticos para el insomnio?”, “¿qué demora hay a la hora de remitir enfermos a la Unidad de Cuidados Paliativos?”, “¿en cuántos enfermos se ha llevado a cabo una rotación de opioides?”) centra y da peso a los problemas en el mismo ámbito en que se deben resolver. El estudio del “sesgo de publicación” ha hecho ver que los estudios más sorprendentes se publican con más facilidad y tienen un impacto mayor (30). Y en ocasiones inducen una imagen falsa de la realidad. Por este motivo se insiste en que se facilite la publicación de todos los resultados, también los de los estudios más sencillos y, en apariencia, menos relevantes porque también ayudan a acercarnos a la verdad (31).

LA ACTITUD DEONTOLÓGICA

“*Primum non nocere*”: lo primero es no hacer daño. Este principio de “no maleficencia” (32) se hace aún más evidente cuando se trata con pacientes “frágiles” (33). Estos enfermos son los que tienen menos condiciones para soportar cualquier tipo, no ya de agresión, sino de desajuste en su medio (Tabla VII). En ellos un riesgo que en otros casos se interpreta como “razonable” se puede transformar en “desproporcionado”. Ya que tanto las condiciones de los pacientes como los objetivos de los tratamientos (alivio, paliación) son diferentes a los de la mayor parte de las especialidades médicas, es lógico que las recomendaciones bioéticas y deontológicas generales se inten-

TABLA VII

LIMITACIONES DEONTOLÓGICAS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA PALIATIVA

<p>Necesidad de proteger al paciente Protección de datos Obtención del consentimiento informado Creación de falsas expectativas</p>
--

ten adaptar a estas características particulares de la Medicina Paliativa (34).

—Necesidad de proteger al paciente. Todo el sistema de investigación clínica se rige por principios en apariencia conservadores, ya que el primero es el de evitar hacer daño, que tiene aún mayor importancia cuando no se conoce con certeza el resultado de lo que se emplea (y por eso se investiga) (35). Esta defensa del paciente adquiere más relieve al hablar del enfermo terminal. Es preciso tener claro que hay que mantener siempre un equilibrio entre el interés científico, el daño que se puede ocasionar, el beneficio del paciente y la fiabilidad de los resultados. Efectivamente, todo esto se articula desde unos criterios y una normativa eminentemente prudentes, “conservadores” (36). Pero sin estos criterios no sería posible, lícito ni ético llevar a cabo investigación clínica.

—Protección de datos. Un requisito previo a cualquier investigación es la protección y la defensa de los que participan, también en la intimidad de sus datos: su nombre, sus antecedentes clínicos, su diagnóstico, su pronóstico, etc. El acceso a los datos de pacientes (incluso cuando el objetivo es investigar) exige respetar la confidencialidad y el secreto médico. La práctica habitual ha considerado que la discreción propia del ámbito sanitario era una protección suficiente a la hora de conocer y analizar los datos de los pacientes. Sin embargo, la ley se ha visto en la obligación de proteger de manera expresa la intimidad y el secreto médico tanto del paciente que participa en un estudio clínico (prospectivo) como el de aquel cuyos datos son analizados de manera retrospectiva (37). Pero este problema es común a toda la investigación clínica y es algo lógico y necesario. Y la propia dinámica de trabajo e investigación de muchos centros sanitarios permite respetar este requisito legal sin mayores dificultades.

—Obtención del consentimiento informado. El consentimiento informado (¿y firmado?) del enfermo terminal tiene dificultades añadidas (13): ¿cómo acceder al paciente?, ¿cómo explicarse?, ¿cuánta información se le puede y se le debe dar?, ¿en qué medida la comprende? (38) A la vista de estos problemas, comienza a plantearse una línea de información que procura mantener el cuerpo y el eje de la información y de los objetivos y los medios del estudio pero, de alguna manera, obvia la información que no es estrictamente necesaria y que puede dañar directamente al paciente en su esperanza y sus expectativas (fundadas o infundadas), que más de una vez son su mejor mecanismo de defensa (39,40).

—Creación de falsas expectativas. Uno de los grandes problemas de la Medicina de hoy en día es el tremendo desencuentro que se ha creado entre las expectativas y las realidades (41). No es que todos estemos esperando “milagros”, pero cuando se plantean los objetivos de un estudio y

los posibles beneficios de un tratamiento “experimental” es fácil construir castillos en el aire. Más aún cuando el paciente y los cuidadores los están esperando (42). Es fácil “seducir” a un paciente con conciencia de enfermedad incurable para que participe en un ensayo clínico. Eso exige ser especialmente cuidadoso a la hora de plantear los posibles beneficios. ¿La línea a seguir? Tal vez intentar plantearlo como nos gustaría que se lo plantearan a un familiar nuestro cercano que estuviera en esas mismas circunstancias.

VOLUNTAD Y CONSTANCIA

Cuando parece que sólo se encuentran trabas para moverse con soltura, el primer medio que hay que poner y, además, el único del que no se puede prescindir es la propia voluntad. Sin decisión no es posible alcanzar un fin: el que tiene un objetivo termina por encontrar los medios. De hecho, cuando se contempla la historia de tantas iniciativas que han triunfado, lo que se suele encontrar son una o más personas que no han perdido la esperanza a pesar de haber recibido más de un revés, que han mantenido la iniciativa y el rumbo con una idea muy clara, que nunca han perdido la referencia de cuál era el objetivo a lograr y que, sobre todo, querían de verdad lograr ese objetivo y se habían comprometido a hacerlo.

Es cierto que, tras unos inicios esperanzadores, normalmente gracias al ánimo de unos pocos, es fácil que los primeros impulsos se agoten, en un momento de gran esplendor y poca duración como los fuegos artificiales. La constancia es la mejor receta para obtener resultados en casi todas las facetas de la vida personal, también en la profesional. El dicho popular, “el que la sigue, la consigue”, también es válido en la investigación clínica. Cuando se han dado los primeros pasos, lo más importante es seguir: ¡no pararse! Cuando se mantiene el ritmo, la rutina se hace costumbre y la costumbre, virtud. Y se corrigen los errores. Y se sigue aprendiendo. Y los resultados llegan.

CORRESPONDENCIA:

Álvaro S. Rubiales
Servicio de Oncología
Hospital Clínico Universitario
C/ Ramón y Cajal, 3
47005 Valladolid
Fax: 983 257 511
e-mail: asrubiales@wanadoo.com

Bibliografía

1. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.
2. Bennett CL, Adams JR, Knox KS, Kelahan AM, Silver SM, Bailes JS. Clinical trials: are they a good buy? *J Clin Oncol* 2001; 19: 4330-49.
3. Tannock IF. Collaborative clinical trials: quality or quantity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 339-43.

4. Penson RT, Dignan FL, Canellos GP, Picard CL, Lynch TJ. Burnout: caring for the caregivers. *Oncologist* 2000; 5: 425-34.
5. Stone P, Rees E, Hardy JR. End of life care in patients with malignant disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1070-5.
6. Steinbrook R. Trial design and patient safety. The debate continues. *N Engl J Med* 2003; 349: 629-30.
7. Casarett DJ, Karlawish JHT, Hirschman KB. Identifying ambulatory cancer patients at risk of impaired capacity to consent to research. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 615-24.
8. Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004; 18: 184-94.
9. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-94.
10. Agrawal M, Emanuel EJ. Attending to psychological symptoms and palliative care. *J Clin Oncol* 2001; 20: 624-6.
11. Chochinov HM, Tatarayn D, Clinch JJ, Dudgeon D. Will to live in the terminally ill. *Lancet* 1999; 354: 816-9.
12. Karlawish JHT, Quill T, Meier DE. A consensus-based approach to providing palliative care to patients who lack decision-making capacity. *Ann Intern Med* 1999; 130: 835-40.
13. Corrigan OP, Williams-Jones B. Consent is not enough – putting incompetent patients first in clinical trials. *Lancet* 2003; 361: 2096-7.
14. Rees E, Hardy J. Novel consent process for research in dying patients unable to give consent. *BMJ* 2003; 327: 198-200.
15. Sanz Ortiz J, Gómez Batiste Alentorn X, Gómez Sancho M, Núñez Olarte JM. Cuidados Paliativos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
16. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet* 1995; 346: 32-6.
17. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1780-99.
18. Kaasa S, Loge JH. Quality-of-life assessment in palliative care. *Lancet Oncol* 2002; 3: 175-82.
19. Glatstein E. Personal thoughts on statistics, or lies, damn lies, and (oncologic) statistics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1329-33.
20. Nabal Vicuña M. Publicar en Medicina Paliativa. ¿Quién, qué y cómo hacerlo? *Med Pal* 2003; 10: 90-1.
21. Jordhoy MS, Fayers PM, Ahlner-Elmqvist M, Kaasa S. Lack of concealment may lead to selection bias in cluster randomized trials of palliative care. *Palliat Med* 2002; 16: 43-9.
22. Jubb AM. Palliative care research: trading ethics for an evidence base. *J Med Ethics* 2002; 28: 342-6.
23. Schulz KF. Unbiased research and the human spirit: the challenges of randomized controlled trials. *CMAJ* 1995; 153: 783-6.
24. Pope C, Mays N. Observational methods in health care settings. En: Pope C, Mays N, eds. *Qualitative research in health care*. 2nd ed. Londres: BMJ Books, 1999. p. 30-9.
25. Stiefel F, Die Trill M, Berney A, Núñez Olarte JM, Razavi D. Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer* 2001; 9: 477-88.
26. Lloyd-Williams M. Depression - the hidden symptom in advanced cancer. *J R Soc Med* 2003; 96: 577-81.
27. Pascual López A, Roqué Figuls M, Urrútia Cuchi G, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 360-9.
28. Malterud K. The art and science of clinical knowledge: evidence beyond measures and numbers. *Lancet* 2001; 358: 397-400.
29. Álvarez-Dardet C, Bolúmar F, Porta Serra M. Tipos de estudios. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 296-301.
30. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 207-16.
31. Roberts I, Hoey J. An amnesty for unpublished trials. *CMAJ* 1997; 157: 1548.
32. Lizón J. Bioética y cáncer. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, et al, eds. *Oncología médica*. Tomo II. Madrid: Nova Sidonia Oncología, 1999. p. 1742-54.
33. American College of Physicians. *Ethics manual*: 4th ed. *Ann Intern Med* 1998; 128: 576-94.
34. Casarett JD, Karlawish JHT. Are special ethical guidelines needed for palliative care research? *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 130-9.
35. Slutsky AS, Lavery JV. Data safety and monitoring boards. *N Engl J Med* 2004; 350: 1143-7.
36. Forster HP, Emanuel E, Grady C. The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion? *Lancet* 2001; 358: 1449-53.
37. Dal-Ré R, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F, Luque A, Avilés R. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los participantes en los ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 751-6.
38. Karlawish JHT. Research involving cognitively impaired adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1389-92.
39. Kodish E, Post SG. Oncology and hope. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1817-22.
40. Markman M. Ethical conflicts in providing informed consent for clinical trials: a problematic example from the Gynecologic Cancer Research Community. *Oncologist* 2004; 9: 3-7.
41. Kravitz RL, Callahan EJ, Paterniti D, Antonius D, Dunham M, Lewis CE. Prevalence and sources of patients' unmet expectations for care. *Ann Intern Med* 1996; 125: 730-7.
42. Chow E, Andersson L, Wong R, et al. Patients with advanced cancer: a survey of the understanding of their illness and expectations from palliative radiotherapy for symptomatic metastases. *Clin Oncol* 2001; 13: 204-8.