

Los ensayos clínicos controlados

Dr. Rubén Belitzky

Palabras clave:
Experimentación humana
Ética médica
Placebos

Se presentan los elementos básicos que caracterizan al modelo experimental, en particular lo aplicable en clínica para probar un tratamiento nuevo. Para poder atribuir las diferencias en los resultados a los efectos del tratamiento, deben controlarse con rigorismo las otras fuentes de variación. La selección al azar, las técnicas ciegas y el empleo de placebos tienden a bloquear los errores por sesgo. La consideración de los aspectos éticos es piedra fundamental de este tipo de ensayos.

Dr. Rubén Belitzky
Médico Consultor OPS/OMS

INTRODUCCION

Investigación: acción consciente dirigida a adquirir un conocimiento más profundo o nuevos hechos en la esfera científica y técnica, o una mejor y más amplia aplicación de lo conocido.

La investigación clínica: se ubica dentro de la aplicada, y está dirigida hacia el individuo o grupos de individuos, en general afectados de enfermedades o en riesgo, en procura de nuevos conocimientos a ser utilizados en la asistencia.

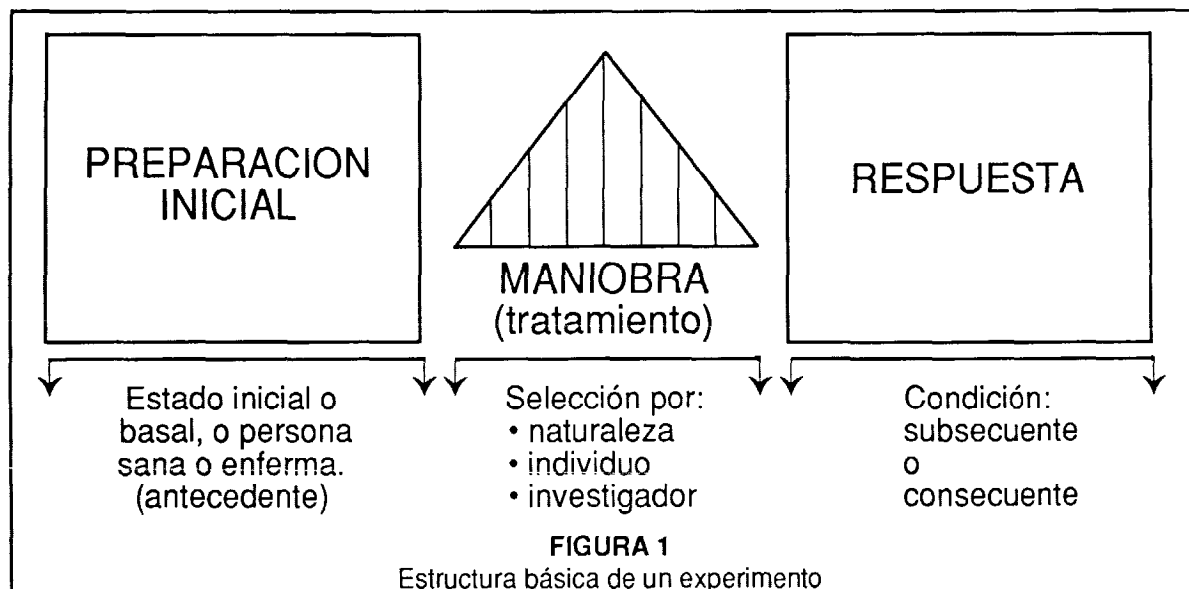
Experimento: es el contraste con la realidad (cuerpo de

conocimientos disponibles) de un modelo previamente establecido basado en una hipótesis particular y ejecutado con un margen de seguridad conocido.

Hipótesis: son ideas o proposiciones basadas en pruebas dadas por una serie de datos empíricos o de evidencia observada.

El propósito de un experimento es obtener una respuesta a una pregunta. La constatación tiende a afirmar la hipótesis y generar un nuevo conocimiento o rechazarla y confirmar la realidad previa.

Por ello la pregunta debe ser importante, la respuesta confiable, con validez científica y de utilidad práctica.



Son puntos cruciales en el diseño y análisis:
a) el propósito — ¿para qué?; b) la maniobra — ¿cuál?; ¿quién la eligió?; c) la preparación o modelo — estado previo y ulterior.

Estructuras básicas de modelos experimentales (estado inicial, maniobra y estado ulterior) se encuentran "per se" en el mundo circundante.

* Trabajo realizado en el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP)

Correspondencia:
Dr. Rubén Belitzky - CLAP
Casilla de Correo 627, Montevideo - Uruguay

La maniobra o tratamiento puede ser introducido naturalmente (fenómenos naturales, o accidentales), auto-seleccionados por los individuos (hábitos, intoxicaciones, estilos de vida, etc.) o bien responder a la manipulación del investigador. Por ello se pueden adquirir mu-

chos e importantes conocimientos (investigación clínica) sin que el investigador prepare el modelo experimental (figura 1).

La investigación clínica no significa someter a los pacientes a procedimientos riesgosos y molestos de dudosos beneficios; significa planear una línea de acción, registrar las observaciones dirigidas a obtener un análisis crítico y aportar una respuesta a un problema clínico. Es una actitud del espíritu.

Por la variabilidad individual en la respuesta, toda indicación u orden médica es, en esencia, un experimento y por ello se deben vigilar los efectos y registrar los resultados en las historias clínicas.

Cuando los tratamientos se introducen por diseño (intencional) se considera ensayo o prueba terapéutica (trial) y requiere la preparación de modelos.

Cuando la introducción de tratamientos no es intencional por parte del investigador, se requiere de observación y referidos a tratamientos ordinarios o comunes se considera estudio terapéutico (Survey).

La evaluación de un nuevo producto farmacéutico, de un tratamiento médico o de un procedimiento quirúrgico implica la comparación de dos series de observaciones: a) una que se obtiene con el empleo del nuevo fármaco o procedimiento; y b) otra que representa las observaciones de un grupo control, sin la utilización de dicho fármaco o procedimiento, o bien con el empleo de otro agente terapéutico o procedimiento usual.

Las explicaciones de cualquier diferencia observada en

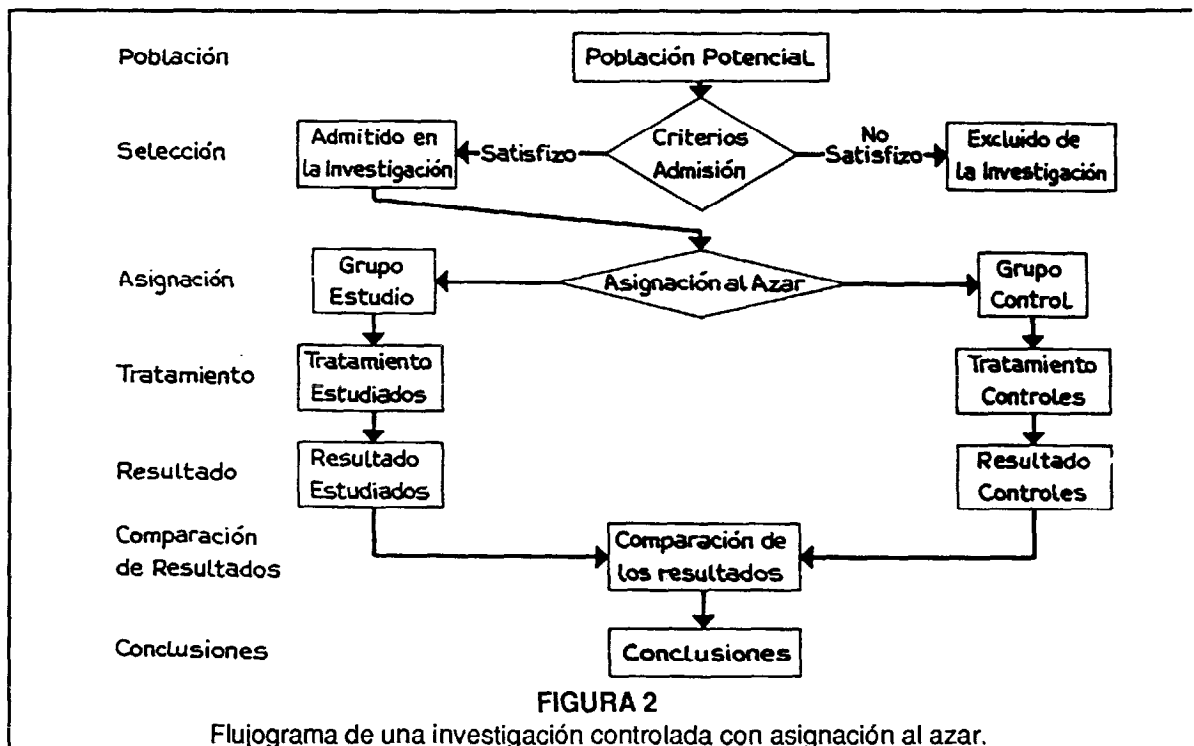
tre la serie tratada y la serie control pueden entrar en una o más de las siguientes categorías:

- 1) Atribuible a variaciones en el muestreo o probabilidad.
- 2) Atribuible a diferencias en la conformación de los grupos "tratados" y grupo control.
- 3) Atribuible a diferencias en la conducción de los grupos de tratados y controles (manipulación y evaluación) durante el curso de la investigación.
- 4) Atribuible a los verdaderos efectos del nuevo tratamiento.

La meta que persigue la comparación es obtener una explicación en términos de la categoría 4: es decir, el verdadero efecto del nuevo procedimiento.

La primera categoría (diferencias atribuibles a variaciones probabilísticas en el muestreo) está vinculada a las pruebas de significación estadística. Todo resultado considerado estadísticamente significativo, elimina esa explicación de las diferencias con un margen de error muy pequeño. Desde luego se presupone que la elección de la prueba estadística sea adecuada y que los cálculos numéricos estén desprovistos de error. Con cierta frecuencia los datos pueden haber sido analizados con pruebas incorrectas, y pueden deslizarse errores en el procedimiento de cálculo.

Empleando la metodología de inferencia estadística se elimina la variación de muestreo como explicación de la diferencia. Queda el problema de despejar las dudas referidas a las categorías dos y tres.



troles.

Puede ocurrir que el grupo sometido a un nuevo procedimiento reciba además un distinto nivel de cuidados médicos y de enfermería (son internados, puestos en reposo, visitados y controlados con más frecuencia, etc.) que pudiera explicar total o parcialmente diferencias en los resultados.

Frente a algunas de estas situaciones que presentan problemas en la selección de los miembros o unidades para integrar uno y otro grupo, o favoritismo en la forma como se administran los tratamientos y controles durante el curso de la investigación, despierta el concepto de "sesgo" (vicio, parcialización) en la investigación que quita o anula el valor de los resultados.

El lector o crítico de un informe o artículo no precisa demostrar la existencia de un sesgo, sino que es suficiente despertar serias dudas basadas en argumentación lógica realizada con fundamento y persuasión. Es por tanto responsabilidad del autor diseñar la investigación y comunicar los resultados de una forma que evite dudas en este sentido.

El ensayo clínico controlado y la metodología utilizada en su diseño despeja estos problemas más allá de toda duda razonable.

La respuesta más clara es el empleo del ensayo clínico controlado.

Un ensayo clínico controlado, científicamente ideal, es aquél en el que las dos series o grupos sometidos a un proceso de investigación simultáneo son tan parecidos entre sí como sea posible en todos los aspectos relevantes, con la excepción que en una de las series los integrantes reciben o se someten a la acción del nuevo fármaco o procedimiento, en tanto que en el otro grupo reciben o se someten a un tratamiento usual o a un procedimiento de control. La expresión "tan parecidos como sea posible" indica que estas condiciones de semejanza deben mantenerse tanto en un principio como durante el curso de la investigación.

Este ideal, como es obvio, se consigue raras veces ya que los ensayos clínicos están dirigidos al tratamiento de seres humanos, por lo que con frecuencia es necesario sacrificar lo científicamente ideal por lo éticamente aceptable y en el sentido práctico por lo que es dable realizar. Las bases de los ensayos clínicos controlados fueron presentados por R.A. Fisher hacia 1945. Este investigador lo desarrolló en el campo de la agricultura y del laboratorio biológico y trabajó muy poco en relación con la medicina. Un hito importante en la aceptación del ensayo clínico controlado fue la prueba de la estreptomycin para el tratamiento de la tuberculosis. El ensayo que

LA RANDOMIZACION O ALEATORIZACION

Para despejar las dudas de que las diferencias puedan atribuirse a distinta composición inicial de los grupos control y tratado, se emplea el mecanismo de la aleatorización o randomización. Los sujetos que reúnen las características de admisibilidad y que aceptan formar parte de la experiencia pasan a integrar la población de estudio. Obsérvese que hay un solo núcleo experimental, y que los sujetos pasan a recibir el tratamiento nuevo, o el de control por asignación totalmente aleatoria (randomizada, o por azar). Para la asignación aleatoria se utiliza la tabla de números aleatorios o las generadoras de números aleatorios.

La randomización asegura que el juicio y prejuicios personales del investigador y del paciente no influyan en la elección del tratamiento. La asignación aleatoria es muy efectiva para controlar los factores desconocidos; además, a largo plazo, la randomización consigue establecer cierto equilibrio de otros factores, pero sin que se pueda asegurar su logro, sobre todo en series reducidas. Factores conocidos y relevantes que puedan interferir en los resultados deben ser controlados por otros mecanismos (preselección, equiparación, estratificación).

Es por ello que en cualquier prueba clínica randomizada es aconsejable comparar las características relevantes de los grupos de control después de la randomización a fin de determinar si se ha establecido un equilibrio. Esto se preconiza como regla general y cualquier descripción de un ensayo clínico debería incluir entre sus primeras tablas una descripción de las características relevantes de los grupos de tratamiento y control, por lo menos, edad, sexo, clasificación del estadio de la enfermedad, etc.

La asignación aleatoria por sí sola proporciona una base racional suficiente para realizar e interpretar las pruebas de significación estadística en experimentos comparativos, y no precisa depender de la suposición de muestras extraídas por selección aleatoria a partir de una población base de mayores dimensiones. En general en los ensayos clínicos raras veces se impone una selección muestral al azar; el investigador acepta todos los pacientes disponibles para el estudio, en tanto éstos cumplan con los criterios de inclusión y acepten participar en la investigación (figura 2).

Otras posibilidades para la asignación a los distintos grupos incluyen cada vez, por ejemplo, el lanzamiento de una moneda o la selección a ciegas de un trozo de papel doblado dentro de un sombrero o de un recipiente que contenga la asignación. Estos métodos de azar pueden afectar la relación médico paciente y presentan posibilidades para que se ejerza cierta predisposición y juicio personal en la asignación a los grupos.

