

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 afectos de enfermedades o en riesgo, en procura de nuevos conocimientos a ser utilizados en la asistencia.

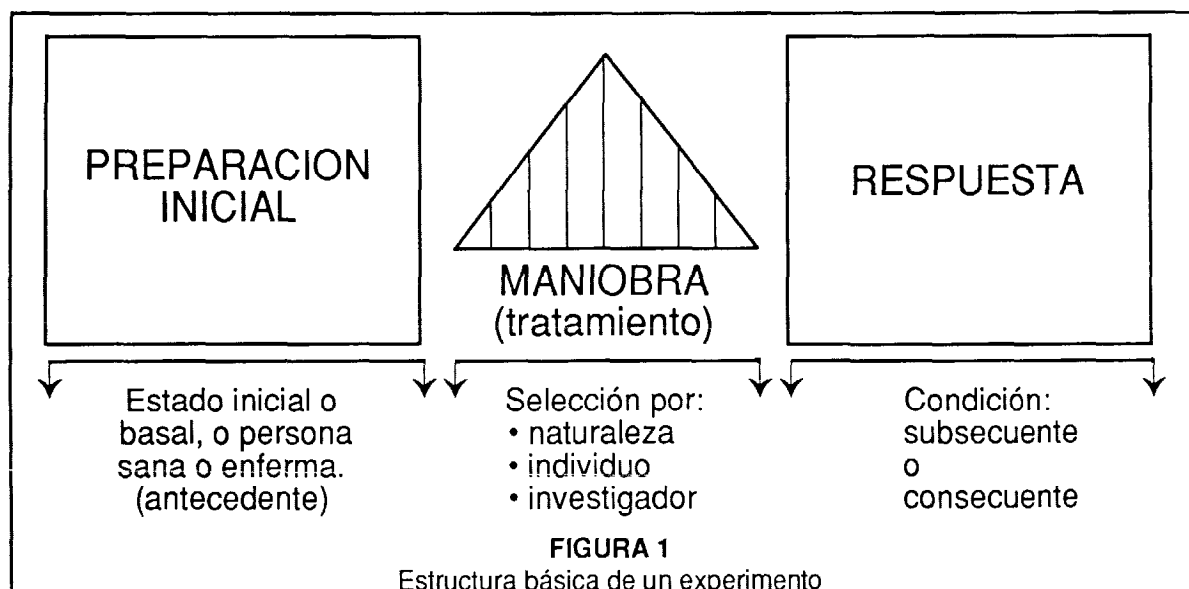
Experimento: es el contraste con la realidad (cuerpo de

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.

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

Correspondencia:

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

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

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-

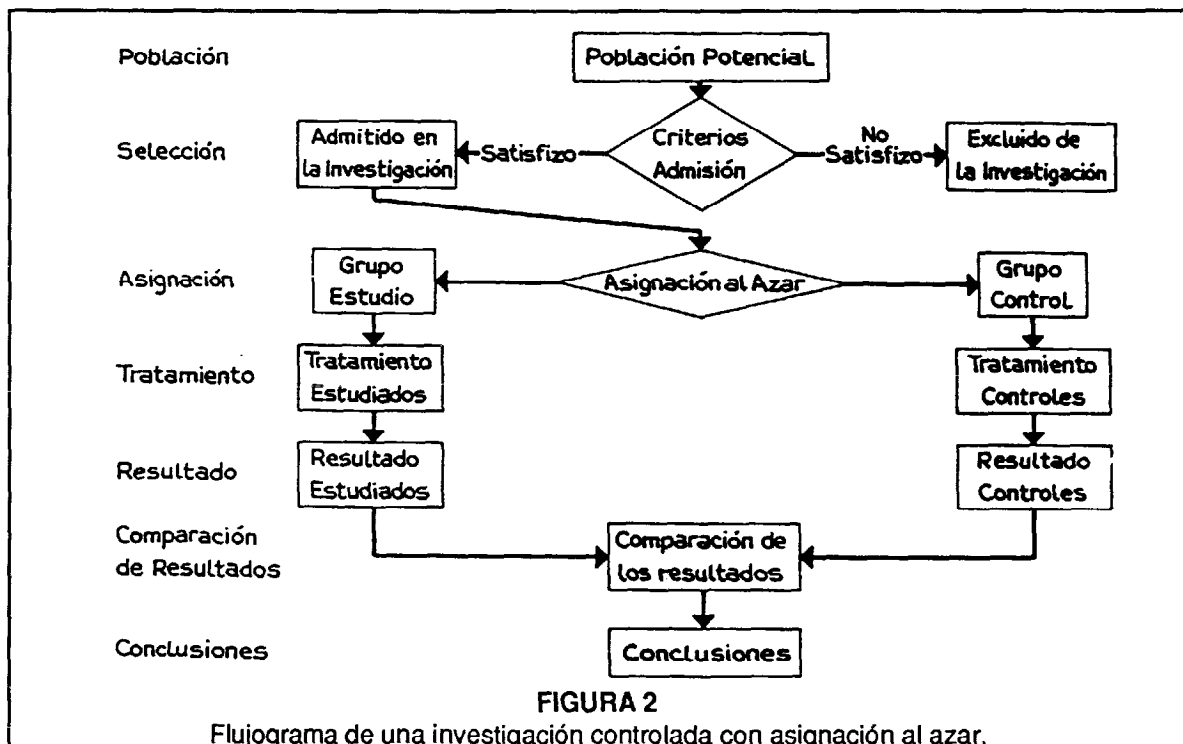
tre la serie tratada y la serie control pueden entrar en una o más de las siguientes categorías:

- 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.



Respecto a la categoría 2: diferencias inherentes a la composición de ambos grupos, cabe recordar que intencionalmente no se suelen seleccionar los casos más favorables al procedimiento en que se confía. Así, el cirujano elige los enfermos más apropiados para probar una nueva técnica, y deja a los poco apropiados para controles.

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

condujo el British Medical Research Council produjo su reconocimiento como método de investigación científica en la prueba de efectos terapéuticos de nuevos agentes. Es posible que se hayan realizado con anterioridad otras pruebas de este tipo, pero sin recibir reconocimiento.

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.

Un método suficientemente efectivo es la utilización de sobres opacos numerados consecutivamente, cerrados en forma hermética, y en cuyo interior se halla una tarjeta que indica si el paciente debe asignarse en el grupo de tratamiento o en el grupo de control. La ordenación de las tarjetas en el interior de los sobres se determina a partir de una tabla de números aleatorios.

En el caso de una situación auto apareante, no representada por muestras independientes, la randomización se aplica al orden en que los pacientes reciben los productos sometidos a estudio. En el caso de dos productos A y B, implica una asignación aleatoria del orden AB o BA para la administración de los fármacos. Este plan experimental se conoce por entrecruzamiento. Siempre que un investigador forma pares homólogos de sujetos, la randomización implica la asignación al azar de ambos miembros de un par a cada uno de los métodos de tratamiento y control.

La situación intermedia entre muestras apareadas e independientes corresponde a la randomización estratificada. Aquí se forman grupos o estratos, randomizándose los individuos que forman parte de cada estrato. En general esto es lo que corresponde cuando participan varias instituciones situadas en diferentes localidades. Se forma algún esquema de randomización para cada institución.

La randomización estratificada presenta la ventaja de asegurar un equilibrio entre los dos grupos en relación con las características que determinan los estratos. Tienen como desventaja que es extremadamente difícil de ejecutar. La seguridad extra del equilibrio que se consigue con la randomización estratificada a veces no compensa la complejidad de su ejecución.

OTRAS FORMAS DE INTEGRACION DE LOS GRUPOS (NO ALEATORIAS)

El ensayo clínico se basa en la utilización concurrente de controles. Los controles históricos en que se emplean datos antiguos como estándar de comparación sobre lo nuevo, en general constituyen sólo una aproximación y pueden ser inadecuados ya que los pacientes pueden haber variado a lo largo del tiempo, pueden haberse presentado otros factores en relación con el tratamiento, incluso puede haber variado la naturaleza de la enfermedad.

En general es insatisfactorio comparar todos los voluntarios tratados con los no voluntarios no tratados. Lo mismo ocurre cuando se comparan pacientes de médicos (o de hospitales) en quienes se ha empleado un determinado tratamiento en relación con pacientes (de médicos o instituciones) a quienes no se ha aplicado el mismo. Se puede argumentar respecto a comparaciones de pacientes de diferentes hospitales o procedentes de médicos distintos que pueden diferir los tipos de pacientes, diagnósticos de enfermedades en cuidados médicos y de enfermería, etc. Estas posibles diferencias tienden a inducir dudas acerca de la validez y propiedad de los resultados de las comparaciones.

Hay un cierto número de alternativas intuitivamente atractivas por lo simples, frente a la utilización de números aleatorios. Hay otra que aparentan aleatoriedad; sin embargo, la experiencia ha demostrado que es muy grande el riesgo de incurrir en sesgo. En esta condición entra la utilización de casos alternos. En muchas circunstancias el caso alterno logra simular una asignación aleatoria; sin embargo cabe la posibilidad de una cierta preferencia personal en la selección, por lo que la duda resultante a veces puede disminuir o destruir la credibilidad del ensayo.

No necesariamente los pacientes admitidos los días impares del mes son similares a los de días pares. A veces esta forma de asignación provoca desequilibrios en el número de pacientes asignados a cada grupo, mucho más allá de lo esperable por azar a variaciones del flujo de pacientes.

Otro esquema que simula a veces asignación al azar es la utilización de pacientes de un lado de la sala con relación a los del otro lado de la misma o bien de una sala de internaciones con relación a otra. La asignación por grupos tampoco consigue una distribución al azar.

TECNICAS CIEGAS Y PLACEBOS

Las técnicas ciegas y los placebos proporcionan medios para descartar factores intencionadamente asociados con el tratamiento y su evaluación, es decir, están vinculados a la categoría tres. En una prueba a ciegas simple el paciente no sabe si ha sido asignado al grupo de tratamiento o al de control. En una prueba doble, tanto el paciente como el médico desconocen quién ha sido asignado a cada grupo.

La intención de los métodos ciegos es eliminar la predisposición y prejuicios del paciente y del médico en relación con el tratamiento. Para el médico implica la protección contra posibles favoritismos tanto referidos al fármaco en estudio como al control. En relación con el paciente el estudio ciego protege contra la posibilidad de que éste afirme lo que cree que agradará al médico.

Cuando no se dispone de un fármaco estándar para su comparación en forma a ciegas simple o doble con el producto nuevo, se utilizan placebos.

Placebo significa "complaceré" y está definido como una medicina ficticia administrada para satisfacer al paciente; también se define como sustancia o preparado inactivo administrado antiguamente para complacer a un paciente, y en la actualidad utilizado en estudios controlados para determinar la eficacia de sustancias medicinales.

Dentro de ese amplio campo pueden considerarse también "procedimientos médicos de placebo" e incluso "cirugía de placebo". Obviamente aquí el problema ético cobra gran importancia. No todos los ensayos clínicos pueden ser a ciegas doble; existen muchos procedimientos tales como la mastectomía radical, el empleo de

sustancias que producen efectos colaterales fácilmente reconocibles (taquicardia, hipotensión, etc.) en que los ensayos a ciegas son casi imposibles de realizar. Existen otras situaciones en que pueden resultar teóricamente posibles pero no factibles de realizar con ese grado de control.

La necesidad de realizar un ensayo a ciegas doble depende de la naturaleza de la respuesta que se emplee para evaluar los resultados. Cuanto más efectivo sea el resultado tanto mayor será la base racional en favor de un ensayo doble ciego. Así, por ejemplo, en respuestas subjetivas tales como el alivio del dolor o de ansiedad, disminución de síntomas alérgicos, el control estricto a ciegas doble puede resultar extremadamente importante. Cuando los resultados de una prueba son mucho más objetivos y terminales, por ejemplo, vida o muerte, no se requiere que sea a ciegas.

ASPECTOS ETICOS

En el contexto del ensayo clínico, como todo experimento en humanos, origina diversos problemas éticos de gran importancia y surgen una serie de interrogantes que proporcionan una base para la realización del ensayo clínico controlado. Así: 1) ¿Es ético utilizar un grupo de control? ¿Se puede negar a un paciente una sustancia o tratamiento potencialmente beneficioso del que podría beneficiarse? 2) ¿Hasta dónde puede llegarse con los placebos y tratamientos ficticios? ¿Puede resultar justificada la cirugía placebo o ficticia? 3) ¿Es necesario que el investigador obtenga el consentimiento del paciente para participar en el ensayo? ¿Debe ser informado el paciente acerca de la naturaleza y complicaciones del tratamiento?

Es quizá con los ensayos donde la contribución ética es más importante y, pese a que no va ser desarrollado aquí, los interesados pueden recurrir a la bibliografía que figura al final del capítulo. Es importante que este aspecto sea contemplado por los miembros del equipo, que forme parte argumentada del anteproyecto o del proyecto de investigación, que sea sopesado por el comité de ética o de investigación de hospitales y asociaciones profesionales, y que sea revisado también por los comités de ética de las mismas organizaciones donantes y aun de las entidades editoras que publican los resultados.

En el estado actual de la investigación en medicina, el ensayo clínico controlado randomizado tiene una posición segura y respetada. Si a través de distintos estudios se llega a conclusiones opuestas se le otorga mayor credibilidad a los resultados del investigador que utiliza esta técnica.

El lector debe estar atento ante la literatura para poder descubrir la participación de prejuicio o sesgo como posible explicación de los resultados. Es obligación del autor mostrar que no existe sesgo en sus resultados o que tal factor es muy improbable, o que de todas maneras es muchísimo menor que la diferencia observada entre los grupos.

Résumé

On présente les caractéristiques essentielles du modèle expérimental, surtout ce qui se fait en clinique pour essayer un nouveau traitement. Pour ce faire, on doit contrôler avec rigueur les sources de variation. La sélection au hasard, les techniques aveugles et l'utilisation de placebos, bloquent les erreurs. Il faut absolument tenir compte des aspects éthiques pour faire ce travail

Summary

The basic elements characterizing the experimental model, particularly that dealing with the clinical field designed to test a new treatment, are submitted. For the purpose of attributing the differences in the results of the effects of treatment, a through control of the other sources of variation should be accomplished. The selection of random samples, blind techniques and the use of placebos tend to block errors through slants. Consideration of ethical aspects is a fundamental groundwork of this sort of tests.

Bibliografía

1. ARMITAGE P. Sequential medical trials, a book review. J. Am. Stat. Assoc. 1963; 58: 365-83.
2. ATKINS H. Conduct of a controlled clinical trial. Br. Med. J. 1966; 2: 377.
3. CHALMERS TC. The impact of controlled trials on the practice of Medicine. In: Mc. Mahon FG, ed. Clinical Pharmacological methods. Future Publ Co Mt Kisco, New York: 1977.
4. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. Proposed. International Guidelines for biomedical research involving human subjects, Geneva; 1982.
5. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. Medical ethics and medical education. Geneva, 1981.
6. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. Protection of human rights in the light of scientific and technological progress in biology and medicine. Geneva, 1974.
7. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). XV Round Table Conference, Manila, Human Experimentation and medical ethics. 1982.
8. CLARCK CJ, DOWNIE CC. A method for the rapid determination of the number of patients to include in a controlled clinical trial. Lancet 1966; 2: 1357.
9. COX KR. Planning clinical experiments. Charles C Thomas. Springfield 1968.
10. ENKIN M, CHALMERS I. Effectiveness and satisfaction in antenatal care. Philadelphia. J.B. Lippincott, 1982.
11. TEINSTEIN AR. The need for humanized science in evaluating medication. Lancet, 1972; 2: 421-3.
12. HICKS CR. Fundamental concepts in the design of experiments. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1964.
13. MAINLARD D. The clinical trial. Some difficulties and suggestions. J. Chron. Dis. 1960; 11: 484-96.
14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health aspects of human rights, Geneva, 1976.
15. YODEN WJ. Randomization and experimentation Technometrics, 1972; 14: 13-22.