
¿Qué podemos aprender de los ensayos clínicos pequeños?

Eliseo Guallar¹, Javier Damián¹, Fernando García-Alonso²

¹ Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

² Centro Nacional de Farmacobiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción

En 1993, Sackett y Cook se preguntaban si era posible aprender algo de los ensayos clínicos de tamaño pequeño¹. Su respuesta fue afirmativa: los ensayos clínicos pequeños pueden servir para desafiar los conocimientos clínicos existentes y, en último término, sus resultados siempre se pueden incorporar a un metaanálisis posterior para así contribuir al cuerpo de conocimientos clínicos. En el presente artículo se revisa la importancia del tamaño muestral en los ensayos clínicos, y se argumenta que incluso los posibles beneficios de los ensayos clínicos pequeños descritos por Sackett y Cook pueden ser excesivamente optimistas. Las reflexiones de este artículo se centran en los ensayos clínicos comparativos de grupos paralelos. Los estudios de seguridad y eficacia, de evaluación del mecanismo de acción y de búsqueda de dosis (fases I y II) tienen unas características propias que se escapan a los objetivos de este trabajo^{2,3}. Por otro lado, los diseños cruzados pueden aumentar la precisión de las estimaciones y la información obtenida de una muestra reducida de pacientes⁴. Su utilidad para aumentar la precisión de los estudios y las limitaciones que conllevan se discuten en la última sección del trabajo.

¿Qué es un ensayo clínico pequeño?

Desde el punto de vista puramente estadístico, un estudio es pequeño si no tiene una potencia razonable para detectar un efecto clínicamente relevante⁵. En este sentido, un ensayo puede estudiar miles de pacientes, pero ser pequeño por evaluar una intervención de eficacia pequeña o una enfermedad rara. En este trabajo, sin embargo, se propone una definición de ensayo clínico pequeño en función del tamaño muestral absoluto (tabla I), en parte

TABLA I
CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS
SEGÚN SU TAMAÑO MUESTRAL TOTAL

Tamaño muestral	Tipo de estudio
1	N = 1
2-10	Miniensayo
11-100	Pequeño
101-1.000	Moderado
1.001-10.000	Grande
> 10.000	Megaensayo

porque esta tendencia se está consolidando para los ensayos clínicos de mayor tamaño (la definición habitual de ensayos grandes es a partir de 1.000 pacientes y la de megaensayos a partir de 10.000 pacientes)⁶⁻⁸, y en parte porque algunas limitaciones de los ensayos clínicos pequeños no dependen de su precisión estadística. Los ensayos clínicos pequeños son aquellos con 100 pacientes en total o menos, aunque en este grupo cabe distinguir los miniensayos (10 pacientes o menos), en los que los problemas de los ensayos clínicos pequeños se acentúan todavía más, y los ensayos clínicos en un sólo paciente (*n-of-1 clinical trials*)⁹⁻¹², que tienen más relevancia en la práctica clínica individual que en la evaluación de la eficacia de los medicamentos.

La importancia del tamaño muestral

El principal motivo por el que es necesario un tamaño muestral suficiente es garantizar una precisión mínima en las estimaciones^{3,13}. Cuanto mayor sea el tamaño muestral, mayor será la precisión de las variables de valoración del estudio, aunque el número de pacientes a incluir dependerá del tipo de variable de valoración, de la eficacia de la intervención, de la variabilidad de las medidas y de las probabilidades de error de tipo I (α) y de tipo II (β). Como ejemplo, en la figura 1 se presenta el re-

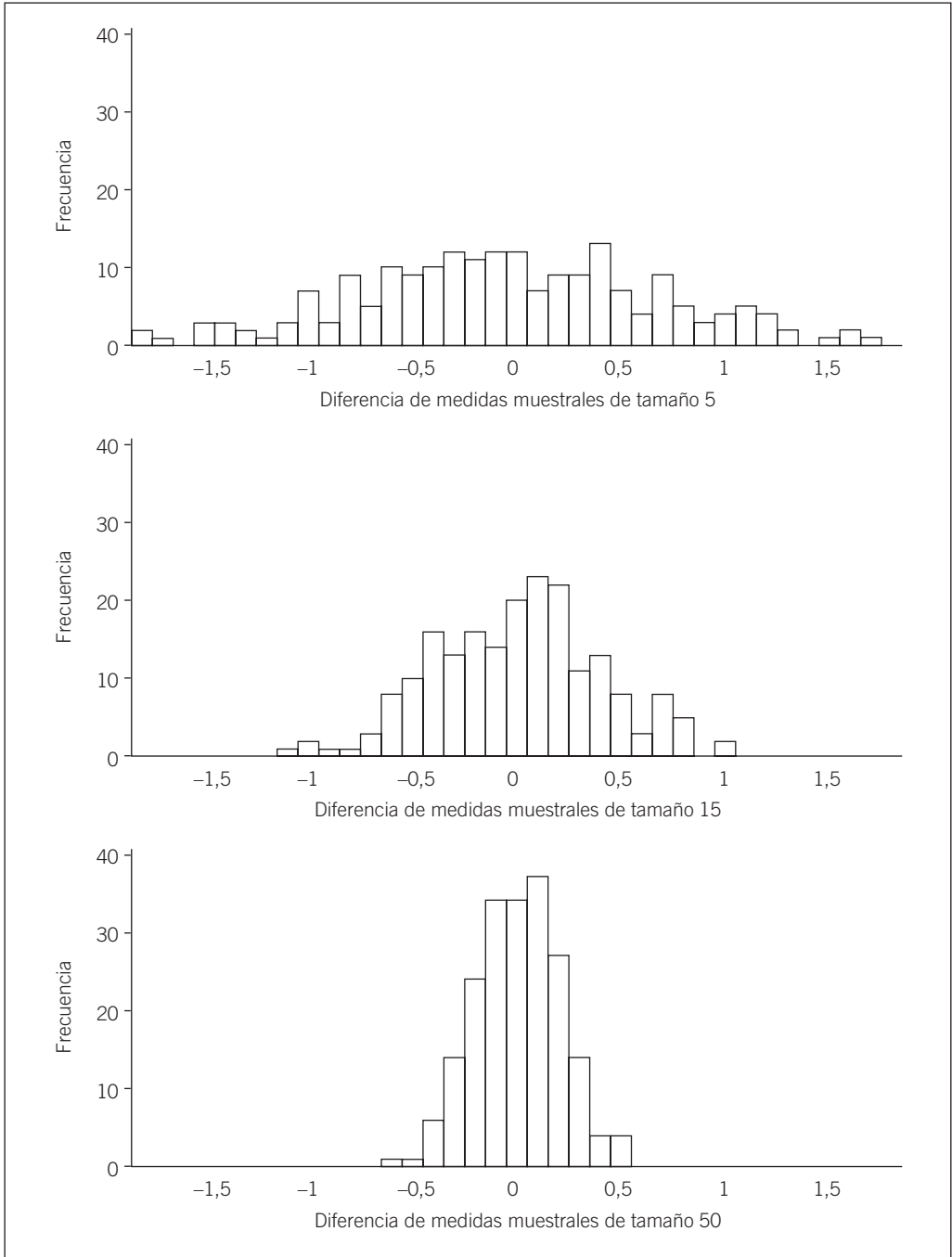


Fig. 1. Distribución de las diferencias de las medias de 200 estudios simulados de tamaños 10 (dos grupos de 5 pacientes), 30 (dos grupos de 15) y 100 (dos grupos de 50) obtenidos a partir de los valores de colesterol total de los participantes en grupo control del estudio EURAMIC. Las diferencias se expresan en mmol/l.

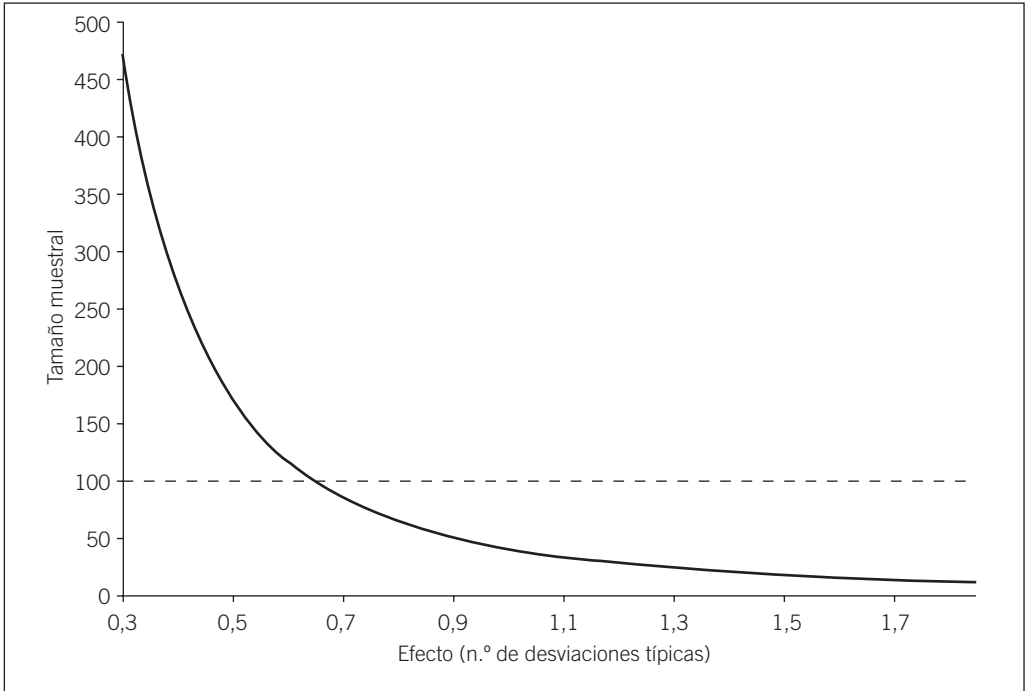


Fig. 2. Tamaño muestral total necesario para detectar un efecto (expresado como número de desviaciones típicas de diferencia) al comparar una medida continua en dos grupos iguales con una probabilidad de error de tipo I de 0,05 (bilateral) y una potencia del 90%.

sultado de simular, por muestreo aleatorio simple, 200 “estudios” de tamaños 10 (dos grupos de 5 pacientes), 30 (dos grupos de 15) y 100 (dos grupos de 50) a partir de las determinaciones de colesterol total del grupo control del estudio EURAMIC¹⁴, constituido por 561 sujetos con concentraciones de colesterol total de $5,6 \pm 1,1$ mmol/l (media \pm desviación típica). En cada uno de estos estudios, se ha calculado la diferencia entre los dos grupos aleatorios. Como todos los pacientes proceden de una muestra sobre la que no se realizó ninguna intervención, las diferencias entre los grupos se distribuyeron alrededor del 0, pero la amplitud de la distribución de las diferencias de las medias permite evaluar visualmente la precisión de cada tamaño muestral. En la figura 1, el 95% de las diferencias de las medias de dos muestras de tamaño 5 (n total = 10) están comprendidas entre $-1,5$ y $1,3$ mmol/l, las de dos muestras de tamaño 15 (n total = 30) entre $-0,8$ y $0,8$ mmol/l, y las de dos muestras de tamaño 50 (n total = 100) entre $-0,4$ y $0,4$ mmol/l. Para los estudios de

tamaño 30, por ejemplo, el rango de variación del 95% de las diferencias de las medias fue de 1,5 desviaciones típicas, lo que proporciona una idea aproximada de la precisión de las muestras de este tamaño.

Para concretar más la precisión que pueden aportar estudios con tamaños muestrales inferiores a 100, se pueden construir curvas del tamaño muestral necesario para detectar diferentes efectos, asumiendo unas probabilidades de error de tipo I y de tipo II predeterminadas³. En la figura 2 se presenta una de estas curvas para evaluar el efecto previsto de la intervención como el número de desviaciones típicas de reducción o aumento en la variable de valoración que interese detectar, con $\alpha = 0,05$ bilateral y una potencia del 90%. Como se puede apreciar, con un estudio de 100 pacientes (50 en cada uno de los dos grupos de tratamiento) se pueden detectar efectos superiores a 0,65 desviaciones típicas, pero la potencia para detectar efectos menores estará progresivamente más comprometida, por lo que los tamaños muestrales inferiores a 100

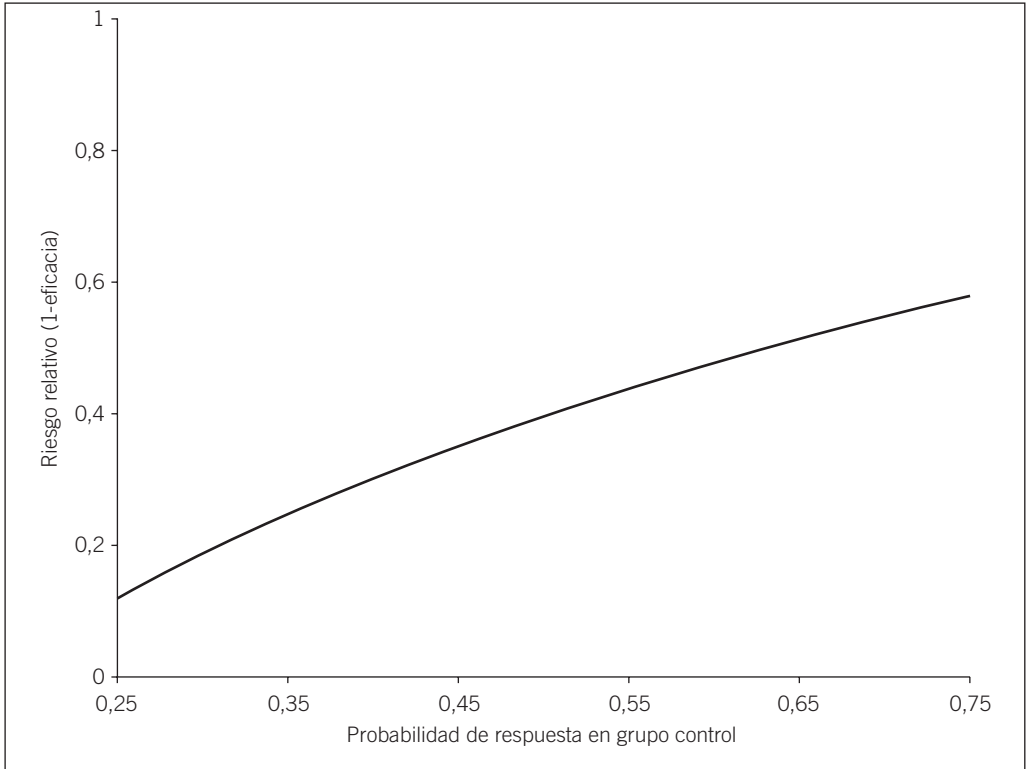


Fig. 3. Mínimo riesgo relativo (1 - eficacia) detectable con una probabilidad de error de tipo I de 0,05 (bilateral) y una potencia del 90% en un estudio de 100 pacientes (50 por grupo) para una variable de valoración dicotómica, según diferentes probabilidades de desarrollar la enfermedad en el grupo control.

tan sólo tienen potencia adecuada para detectar efectos relativamente grandes.

En el caso de variables cualitativas, la capacidad de los ensayos pequeños para detectar efectos clínicos relevantes es todavía menor que para variables cuantitativas. En la figura 3 se presenta el efecto protector más cercano al valor nulo que podría detectar un ensayo clínico de tamaño $n = 100$ (50 pacientes por grupo) con $\alpha = 0,05$ bilateral y una potencia del 90%, para un rango de probabilidades de desarrollar la enfermedad en el grupo control. Si la probabilidad de enfermedad en el grupo control es del 50%, por ejemplo, la intervención deberá tener una eficacia del 61% (riesgo relativo de 0,39) para poderla detectar con una potencia del 90%, mientras que si la probabilidad de enfermedad en el grupo control es del 25%, la eficacia de la intervención tendrá que ser del 88%. Como se puede apreciar, con variables de valoración dicotómicas, los

ensayos clínicos de tamaño pequeño tan sólo son útiles cuando la probabilidad de desarrollar la enfermedad en el grupo control es elevada y la eficacia de la intervención grande, una combinación poco habitual. Para otros tipos de variables de valoración, como tiempos de supervivencia, la utilidad de los ensayos clínicos pequeños es todavía más limitada³. Además, en esta evaluación de la precisión de un estudio aún no se ha hecho referencia a factores adicionales que suelen comprometer la potencia de los ensayos clínicos, como son la pérdida de sujetos de estudio que no completan el protocolo y el no cumplimiento con las intervenciones en estudio^{3,15-17}.

La evaluación realizada de la precisión de los ensayos pequeños no permite todavía concretar su utilidad, pero sí permite descartar algunos usos de estos estudios. Como se ha visto, es difícil justificar estudios pequeños con variables de valoración cualitativas o de supervivencia.

Incluso con variables de valoración continuas, tan sólo tiene sentido realizar ensayos pequeños si existen razones para sospechar que el efecto va a ser importante. En cualquier caso, los ensayos pequeños con grupos paralelos rara vez permitirán estudiar más de dos fármacos simultáneamente, ni realizar análisis de subgrupos con una potencia razonable (la precisión de estos análisis es menor ya que comparan las diferencias tratamiento-control del efecto del fármaco en estudio entre los subgrupos)¹⁸.

Otros problemas de los ensayos clínicos pequeños

Las limitaciones de los ensayos clínicos pequeños discutidas hasta ahora se han basado en criterios estadísticos, fundamentalmente en los conceptos relacionados de precisión y potencia. Sin embargo, los ensayos clínicos pequeños cuentan con limitaciones más allá de las que se pueden derivar de estos criterios, y que tan sólo se están poniendo de manifiesto en fechas recientes.

En primer lugar, los ensayos clínicos pequeños difieren de los de mayor tamaño no sólo en cuanto a su precisión, sino en cuanto a su calidad. Aunque una muestra pequeña permite un mayor control en el proceso de recogida de datos, en la práctica muchos ensayos pequeños se realizan de forma menos rigurosa. El esfuerzo que conlleva la realización de un estudio grande es tan importante que los promotores y los investigadores se aseguran que tienen un sistema de control de calidad adecuado, a menudo con comités de monitorización externos. Sin embargo, los ensayos clínicos pequeños están más limitados en el tiempo y requieren un esfuerzo inferior, por lo que es frecuente que se realicen con menor rigor. El impacto que la menor calidad tiene en un ensayo concreto es difícil de predecir, pero existe un consenso relativamente amplio que indica que los estudios de menor calidad deben tener menos relevancia en la evaluación de las intervenciones.

En segundo lugar, aunque los ensayos pequeños se realicen de forma adecuada, sus resultados serán más susceptibles a otras limitaciones metodológicas, como pueden ser la influencia desmesurada de observaciones extremas, la dificultad en la evaluación de las asunciones estadísticas, o las limitaciones en la utilización de modelos multivariantes³.

Sackett y Cook argumentan que, suponiendo que los ensayos clínicos estén correctamente

realizados, sus resultados se podrán utilizar en un metaanálisis posterior, por lo que la falta de precisión de los estudios pequeños no impide que puedan contribuir con una cierta información a la evaluación global de la eficacia de una intervención¹. El problema de este argumento es la existencia del sesgo de publicación, que se produce debido a que la probabilidad de publicar un estudio depende en parte de sus resultados (se publican preferentemente aquellos estudios con resultados estadísticamente significativos)¹⁹⁻²¹. De hecho, se estima que la probabilidad de publicar un estudio estadísticamente significativo, a igualdad de otros factores, es entre 2 y 4 veces superior a la de publicar un estudio nulo, y que además el tiempo de publicación para los estudios significativos se reduce aproximadamente, a la mitad. El sesgo de publicación limita la validez de los metaanálisis debido a que los ensayos accesibles para las revisiones sistemáticas son una muestra sesgada de todos los ensayos. Se ha comprobado que los estudios pequeños tienen un mayor riesgo de no publicación, en parte porque son con mucha frecuencia no concluyentes (debido a una limitada potencia), y en parte porque muchos de ellos ni siquiera se finalizan. Así, por ejemplo, en el seguimiento de los protocolos presentados al comité ético del hospital Royal Prince Alfred de Sydney, se vio que al cabo de 5 años se habían concluido todos los estudios con más de 100 pacientes (un total de 141 estudios), mientras que no se concluyeron 40 (17%) de los 231 estudios de menos de 100 pacientes²¹. El riesgo de no conclusión y de no publicación de los ensayos pequeños ha llevado a proponer que los metaanálisis excluyan de forma sistemática todos los estudios de menos de 100 pacientes, para así reducir el sesgo de publicación²². Si esta medida se adoptara de forma general, la contribución de los ensayos de tamaño pequeño se vería muy comprometida.

Finalmente, un problema añadido de los ensayos pequeños procede del alto grado de selección de pacientes que suelen participar en este tipo de estudio. La selección de pacientes poco representativos para ensayos clínicos se ha justificado argumentando que la aleatorización garantiza la validez interna de los resultados. Recientemente, sin embargo, se está comprobando que muchas intervenciones no son igual de eficaces en pacientes muy seleccionados (probablemente casos más graves, con peor respuesta a otras intervenciones) que los pacientes que van a recibir la intervención

en la práctica habitual, generalmente menos seleccionados. En este último caso, los ensayos pequeños con pacientes muy seleccionados serán válidos desde el punto de vista metodológico, pero la utilidad clínica de sus resultados será limitada.

Ensayos clínicos en un único paciente (n=1)

Si el criterio para definir el tamaño de los estudios es el número de pacientes, el caso más extremo de estudio pequeño es el ensayo clínico en un sólo paciente (*n-of-1 clinical trial*)⁹⁻¹². En estos ensayos el paciente recibe el tratamiento y el placebo (u otro tratamiento) en tiempos diferentes, con asignación aleatoria de los períodos en los que se administra cada intervención. Los ensayos clínicos en un sólo paciente son, por tanto, la mínima expresión de un ensayo clínico cruzado.

Una de las principales justificaciones para este tipo de estudios parece ser la dificultad para aplicar los resultados de los ensayos tradicionales a casos clínicos concretos. Los ensayos clínicos en un solo paciente pueden ser útiles para determinar la terapia más adecuada en un paciente concreto^{11,23} y pueden estar justificados en el tratamiento de procesos crónicos que alteren la calidad de vida del paciente y para los que existan varias alternativas de eficacia similar¹¹. En este sentido, estos estudios pueden considerarse como la aplicación de una conducta sistemática en la elección de un tratamiento.

La utilidad de los ensayos clínicos en un solo paciente para evaluar la eficacia de una intervención, sin embargo, parece limitada a la fase descriptiva, y estos ensayos no suelen ir más allá de la generación de hipótesis, aunque pueden aportar información valiosa en algunas situaciones especiales, como síndromes poco frecuentes o enfermedades raras. Como estudios analíticos, los ensayos clínicos en un solo paciente pueden acreditar una alta validez interna, pero su generalizabilidad es muy limitada, por lo que su utilidad en la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas es escasa.

Usos y alternativas a los ensayos clínicos de tamaño pequeño

A lo largo de este trabajo se han revisado las limitaciones de los ensayos clínicos pequeños, poniéndose de manifiesto que su utilidad será limitada en numerosas situaciones clínicas.

¿Cuándo estará justificado realizar un ensayo clínico pequeño? Una situación en la que parecen justificados es cuando los estudios de mayor tamaño son inviables. Así, por ejemplo, en estudios de intervención nutricional o metabólica, es necesario mantener a un grupo de pacientes durante un período prolongado de tiempo con una dieta experimental definida y en condiciones de observación continuada²⁴. Por motivos logísticos, estos estudios tienen que ser de pequeño tamaño, y probablemente es mejor realizar estudios pequeños controlados rigurosamente que estudios más grandes sin estos controles.

Desde el punto de vista metodológico, hay dos alternativas que pueden mejorar la eficiencia cuando el número de pacientes es limitado. La primera opción consiste en utilizar diseños cruzados⁴, que basan sus estimaciones en los componentes intraindividuales de la variabilidad de las medidas y, por tanto, aumentan la precisión y la potencia. Aunque los ensayos cruzados pueden ayudar a solucionar los problemas de potencia insuficiente, es necesario recalcar que no solucionan los otros problemas mencionados de los ensayos pequeños (entre otros, la mayor tendencia al sesgo de publicación, los controles de calidad menos rigurosos, la influencia excesiva de observaciones extremas, y la dificultad para evaluar las asunciones de los análisis). Además, los ensayos cruzados presentan problemas propios ampliamente discutidos en la literatura⁴.

La otra alternativa en el diseño de los estudios que puede resultar en un menor tamaño muestral es la realización de estudios en dos etapas^{3,25}. Básicamente se trata de diseñar ensayos clínicos de tamaño adecuado, pero con un análisis intermedio planificado. Si en este análisis la respuesta al tratamiento está por encima o por debajo de unos valores predeterminados, el estudio se interrumpe por considerar que la intervención no es eficaz o que ya ha demostrado su eficacia. Por el contrario, si los resultados se encuentran entre los límites prefijados, el ensayo se concluye hasta el final para obtener una estimación más precisa de la eficacia. Aunque en muchas ocasiones habrá que continuar el estudio hasta alcanzar el tamaño muestral total, este tipo de diseños permitirá interrumpir los ensayos con intervenciones muy eficaces o nulas, aumentando la eficiencia de los recursos empleados en investigación.

Como se ha discutido, las contribuciones que pueden realizar los ensayos clínicos pequeños son limitadas, y esto no se debe sólo a

problemas de precisión. En la práctica, parece razonable suponer que este tipo de estudios va a continuar realizándose, por lo que la mejor actitud ante este tipo de trabajos es la de escepticismo constructivo, recordando que los estudios pequeños nulos pueden tener poca potencia para detectar efectos relevantes, mientras que los estudios pequeños significativos pueden corresponder a errores de tipo I que han visto la luz más fácilmente que estudios similares con resultados nulos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sackett DL, Cook DJ. Can we learn anything from small trials? *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703: 25-31.
- Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994.
- Piantadosi S. *Clinical trials. A methodologic perspective*. Nueva York: Wiley and Sons, 1997.
- Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. Londres: Chapman and Hall, 1989.
- Freiman JA, Chalmers TC, Smith HJ, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error, and sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial: survey of two sets of 'negative' trials. En: Bailar JCI, Mosteller F (ed). *Medical uses of statistics*, 2ª ed. Boston: NEJM Books, 1992;357-373.
- Villar J, Carroli G, Belizán JM. Predictive ability of meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1995; 345: 772-776.
- Cappelleri JC, Ioannidis JPA, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials. How do their results compare? *JAMA* 1996; 276: 1332-1338.
- LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-542.
- McLeod RS, Taylor DW, Cohen Z, Cullen JB. Single-patient randomised clinical trial. Use in determining optimum treatment for patient with inflammation of Kock continent ileostomy reservoir. *Lancet* 1986; 1: 726-728.
- Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med* 1990; 112: 293-299.
- Johannessen T. Controlled trials in single subjects. 1. Value in clinical medicine. *Br Med J* 1991; 303: 173-174.
- Mahon J, Laupacis A, Donner A, Wood T. Randomised study of n of 1 trial versus standard practice. *Br Med J* 1996; 312: 1069-1074.
- Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials* 1981; 2: 93-113.
- Kardinaal AFM, Kok FJ, Ringstad J, Gómez-Aracena J, Mazaev VP, Kohlmeier L, et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Lancet* 1993; 342: 1379-1384.
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*, 3ª ed. San Luis: Mosby-Year Book, 1996.
- Rubinstein LV, Gail MH, Santner TJ. Planning the duration of a comparative clinical trial with loss to follow-up and a period of continued observation. *J Chron Dis* 1981; 34: 469-479.
- Schechtman KB, Gordon MO. The effect of poor compliance and treatment side effects on sample size requirements in randomized clinical trials. *J Biopharm Stat* 1994; 44: 223-232.
- Greenland S. Tests for interaction in epidemiologic studies: a review and a study of power. *Stat Med* 1983; 2: 243-251.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337: 867-872.
- Dickersin K, Min Y, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. *JAMA* 1992; 267: 374-378.
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Br Med J* 1997; 315: 640-645.
- Berlin JA, Begg CB, Louis TA. An assessment of publication bias using a sample of published clinical trials. *J Am Stat Assoc* 1989; 84: 381-392.
- Balestra DJ. Randomized clinical trials in single patients [carta]. *JAMA* 1994; 271: 1159.
- Law MR. Small trials rather than large observational studies in nutritional epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 229-231.
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; 10: 1-10.

DISCUSIÓN

X. CARNÉ: Retomando la presentación de Gaietà Permanyer y relacionado con la última ponencia, me gustaría plantear una cuestión práctica. Suponiendo el caso de un cardiólogo que atiende enfermos con pericarditis,

entre los cuales y con muy baja frecuencia diagnóstica algún caso de pericarditis tuberculosa, ¿cuál de las siguientes decisiones podría ser la menos equivocada en el momento de optar por un tratamiento? La primera, se-

ría preguntar a su superior sobre el empleo o no de corticoides en esta enfermedad, al mismo tiempo que se le recuerda el uso exitoso de este fármaco hace 20 años en uno de sus pacientes: probablemente decidiría administrar corticoides. La segunda opción sería revisar la literatura científica, lo que le llevaría al estudio de Transkei^a con una muestra de tamaño considerable y donde se sugiere el empleo de corticoides, pero con evidentes problemas de validez por la limitada posibilidad de extrapolación a nuestro medio por tratarse de otra raza, otros hábitos nutritivos, etc. La última opción sería intentar realizar un ensayo clínico multicéntrico en su medio para resolver la incógnita, lo que podría retrasar la decisión terapéutica dos o tres años, para tal vez conseguir una muestra de 25 pacientes en 20 hospitales.

G. PERMANYER: No sabría darte una respuesta contundente a esta pregunta, puesto que probablemente he pasado sucesivamente por etapas muy similares a las que has mencionado. Hace algunos años le hubiera preguntado a alguien, posteriormente pude leer el trabajo de Strang^a que en su momento me impresionó mucho y del que ahora ya he expresado mi opinión y, en tercer lugar, intentamos, por el momento sin éxito, realizar un estudio multicéntrico en esta enfermedad. A pesar de ello, creo que esta última opción es la mejor. Si bien a menudo surgen los problemas que ha citado Xavier Carné, personalmente confiaría mucho más en el resultado de un estudio correctamente diseñado, analizado y realizado en nuestro medio.

I. GALENDE: Querría preguntarle a Eliseo Guallar si los estudios de búsqueda de dosis, dosis escalonadas o dosis-respuesta también los incluye dentro de este grupo de ensayos de

muestra pequeña o, si por algún motivo, deben ser considerados como un grupo aparte.

E. GUALLAR: Aunque este tipo de estudios se escapan un poco de mi experiencia, obviamente se realizan con tamaños de muestra pequeños y que, por tanto, pueden ser ineficientes y difíciles de analizar. Formarían parte del grupo de estudios en los que no existe una alternativa viable para solventar el problema del tamaño de la muestra, puesto que no sería razonable incluir gran número de pacientes en ellos. Sin embargo, cuando se llevan a cabo este tipo de estudios hay que ser muy consciente, al menos desde la óptica estadística, de que la probabilidad de error es muy alta.

S. ERILL: A la discusión anteriormente planteada por Gaietà Permanyer, podría añadirse la alternativa de, invocando el espíritu de Zelen, ponerse de acuerdo varios cardiólogos con posibilidad de atender pacientes con pericarditis tuberculosa e iniciar un estudio mucho más sencillo. Acordar al azar el empleo o no de corticoides en el primer paciente y, en función de la respuesta, decidir el tratamiento de los pacientes diagnosticados posteriormente: continuar con este tratamiento en caso de buen resultado o bien pasar a la otra opción de tratamiento en caso de resultado negativo, y así sucesivamente. Al cabo de un tiempo no sé si se conseguiría significación estadística o no, ni si la significación estadística sería creíble para los "no zelenianos", pero en cualquier caso se dispondría de una información sobre la cual los clínicos podrían discutir.

E. GUALLAR: De ahí a los ensayos clínicos con un solo paciente hay un paso y yo no quiero incidir sobre las limitaciones de este tipo de estudios. Probablemente sea útil distinguir entre lo que es la asistencia clínica y lo que es intentar inferir sobre la eficacia de los fármacos en grupos de pacientes.

^aCorresponde a la referencia bibliográfica número 8 del capítulo de G. Permanyer.