Problemas prácticos en un ensayo clínico (II)

I. Galende y C. Tristán

Subdirección General de Evaluación de Medicamentos. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

I. Randomización

La randomización es el proceso por el cual los pacientes incluidos en un ensayo clínico son asignados aleatoriamente a recibir uno de los tratamientos que van a ser evaluados[1]. Desde este punto de vista los ensayos clínicos (EC) se clasifican en 2 grupos: *a*) ensayos clínicos randomizados (ECR), y *b*) ensayos clínicos no randomizados (ECNR).

Según algunos autores, los ECNR no serían en realidad EC, tan sólo serían así considerados aquellos estudios de carácter experimental en los que existe una asignación aleatoria del tratamiento.

Los ECR son estudios diseñados con el fin de comparar la eficacia y seguridad de dos o más tratamientos. En la actualidad se les considera el mejor método científico para evaluar la eficacia de los tratamientos médicos[1-5]. Sus características principales son las siguientes:

1. Asignación al azar de los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento, lo cual: *a*) evita el sesgo de selección permitiendo una distribución homogénea de las características basales en ambos grupos (experimental y control), y *b*) protege de sesgos accidentales a lo largo del estudio.

2. Son controlados, es decir, existen al menos 2 grupos de tratamiento, con el fin de reducir la influencia de ciertos factores que puedan dificultar la valoración de eficacia del tratamiento experimental.

3. Cuando es factible se emplea un diseño a doble ciego, es decir, mientras el estudio no finaliza y ni el médico ni el paciente conocen el tratamiento asignado con el fin de evitar los sesgos que de otro modo se producirían (véase más adelante) y mitigar el efecto *Hawthorne*.

4. El significado de sus resultados se establece a través del análisis estadístico, por lo que frecuentemente necesitan incluir un número elevado de pacientes.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN ESQUEMA DE RANDOMIZACIÓN

1. La asignación de tratamientos ha de ser desconocida e impredecible
2. El proceso ha de ser reproducible y estar documentado
3. Ha de basarse en propiedades matemáticas conocidas
4. No ha de permitir prevenir la secuencia de los tratamientos
5. Los fallos en la asignación de tratamientos pueden ser detectados

En la tabla I se recogen las principales características que debe cumplir un buen esquema de randomización[6].

Métodos de randomización

Para cada diseño o protocolo de ECR, habrá en general un método más adecuado de randomización; sin embargo, no es nuestro objetivo describir cada uno de los pasos a seguir en la realización de un esquema de randomización, ni tampoco especificar qué método de randomización es el más indicado, puesto que cada protocolo constituye un caso aparte. No obstante, subrayaremos las características más destacables de cada uno de ellos.

Randomización simple

Este procedimiento utiliza un código para asignar a todos los pacientes a uno de dos o más tratamientos al inicio del estudio. El código es generado antes de iniciar el ensayo y frecuentemente asigna los tratamientos según el orden de admisión de los pacientes. Su mayor ventaja es su sencillez y fácil realización, aunque ello

conlleva una serie de inconvenientes como: *a)* la desigualdad del tamaño de los grupos de tratamiento, sobre todo cuando el número de pacientes de la muestra es inferior a 100 (cuanto menor es el número de pacientes mayor es la probabilidad de desigualdad), lo que a su vez incide en la significación estadística; *b)* si el ECR es multicéntrico, la distribución de los grupos de tratamiento en cada hospital puede no ser balanceada; *c)* el análisis intermedio de los resultados, por la misma razón de desigualdad, puede no ser factible, y *d)* la distribución de factores pronósticos, en caso de que existan, puede no ser homogénea en ambos grupos, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Randomización restrictiva o balanceada

Con ella se asegura que el número de pacientes en cada grupo de tratamiento sea igual al otro, lo que aumenta el poder de los test estadísticos, sobre todo si el número total de pacientes es bajo.

Este tipo de randomización incluye:

1. Randomización balanceada global. Asume un número total de pacientes conocido. La única ventaja sobre la randomización simple es que en el análisis final de los resultados, al ser ambos grupos de igual tamaño, aumenta el poder estadístico. Sin embargo, en estudios multicéntricos y análisis intermedio, podemos encontrarnos con las mismas dificultades que en la randomización simple.

2. Randomización por bloques. Su principal ventaja es asegurar la igualdad en el número de pacientes en cada grupo de tratamiento, lo que supone la posibilidad de realizar análisis parciales (p. ej., por hospitales) y/o intermedios. La longitud de los bloques ha de ser siempre múltiplo del número de grupos de tratamiento del estudio. En general se acepta una longitud del bloque igual a 8 o 10, puesto que si los bloques son más largos puede ser difícil mantener la igualdad, y si son demasiado cortos es posible adivinar determinadas asignaciones e incurrir en un sesgo de selección. En cualquier caso, el investigador debe desconocer la longitud del bloque.

3. Randomización sistemática. Los pacientes son asignados a recibir uno u otro tratamiento bien según el orden de un primer bloque, que se repetirá sucesivamente, o bien mediante una asignación secuencial al tratamiento. No es un método recomendado.

Estratificación

Consiste en la asignación de los pacientes a unos grupos determinados según factores pronósticos o características especiales que influyen en los resultados del estudio. Es aconsejable estratificar según 2 o 3 variables, ya que un número excesivo de estratos, además de aumentar la complejidad del estudio, reduce la eficacia por disminuir considerablemente el número de pacientes incluidos en cada estrato. Una vez estratificados, los pacientes se randomizan a uno u otro grupo de tratamiento. Esta técnica es más importante cuando el tamaño de la muestra es inferior a 50 pacientes[6].

Minimización

Es una forma sofisticada de estratificación en la cual se consideran todos los factores conocidos que posiblemente puedan tener influencia sobre los resultados del tratamiento. La finalidad, al igual que en la estratificación, consiste en minimizar las diferencias en los 2 o más grupos de tratamiento al principio del estudio. Resulta más eficaz cuando la selección de los pacientes es lenta. Este método consiste en calcular la medida de desequilibrio sobre todos los factores pronósticos que caracterizan al nuevo paciente, quien probablemente, aunque no de forma necesaria, es asignado al tratamiento que minimiza el desequilibrio global. En general, es más útil en ensayos clínicos que cuentan con un número relativamente bajo de pacientes (menor de 100) en los que se conoce la influencia de varios factores pronósticos importantes[2].

Consentimiento randomizado

Este método de randomización descrito por Zelen[7] como una alternativa a los clásicos surgió como consecuencia de la obligatoriedad (según el 45 Code of Federal Regulations, apartado 46) de solicitar el consentimiento informado a todos los pacientes antes de ser incluidos en un ensayo clínico. Los problemas éticos suscitados y la necesidad de informar al paciente respecto a la distribución aleatoria a un grupo u otro de tratamiento, afectaban seriamente a la selección de los pacientes.

En la figura 1 se representan esquemáticamente las distintas posibilidades de diseño de asignación de tratamientos.

Entre las ventajas aducidas por este autor se incluyen: *a)* una mayor aceptación por parte del

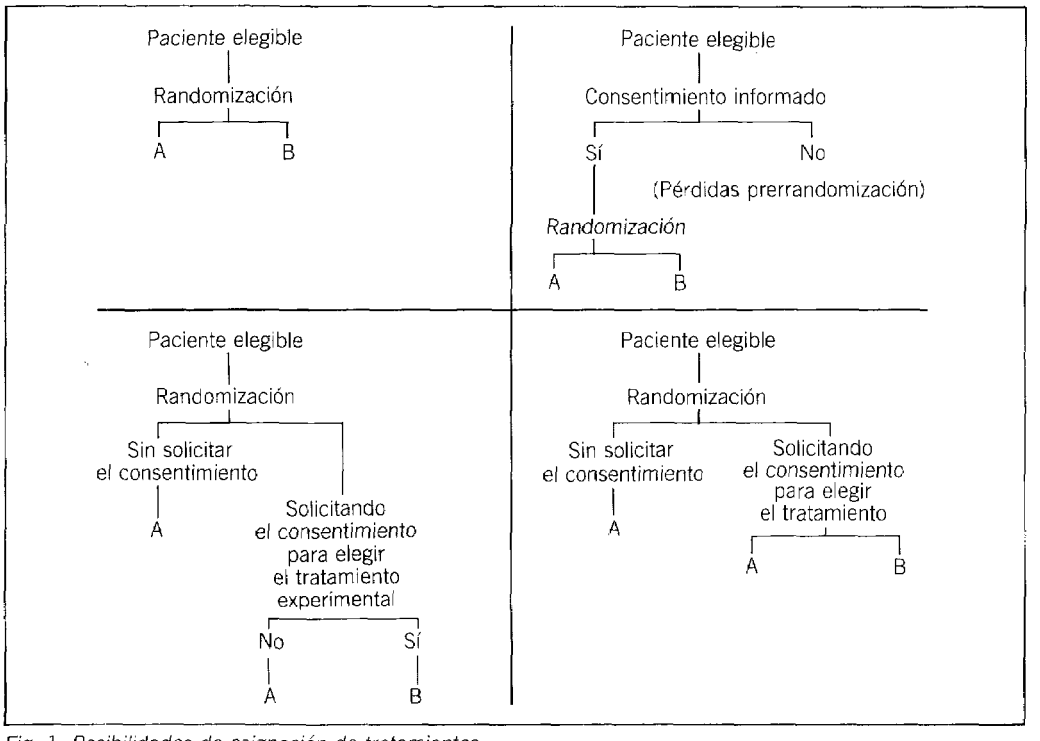

Fig. 1. Posibilidades de asignación de tratamientos: 1) sin solicitar consentimiento informado; 2) solicitando el consentimiento informado (utilizado generalmente); 3) modelo de Zelen; 4) modelo de Zelen modificado. A= tratamiento control; B=tratamiento experimental.

médico y del paciente, al no ser alterada la relación entre ambos, lo que se traduce en *b*) un número mayor de pacientes a incluir en el ensayo; es decir, menor número de pérdidas prerandomización y, por tanto, posibilidad de generalización de los resultados.

Sin embargo, este diseño presenta múltiples limitaciones que no han sido resueltas, por lo que no ha sido utilizado en la práctica. Estas limitaciones son principalmente las siguientes: *a*) no es posible la realización de un EC a doble ciego; *b*) ¿hasta qué punto es ético incluir a un paciente en una investigación clínica (aunque su tratamiento sea el estándar) sin solicitar su consentimiento?; *c*) sesgos de selección (el paciente puede ser influido por el médico cuando solicita su consentimiento para el tratamiento experimental) y también en la valoración de los resultados si los parámetros considerados no son objetivados; *d*) si el grupo experimental no es lo suficientemente grande, al diluirse su eficacia (pues los grupos se comparan según han sido randomizados) los resultados pueden estar falseados, y *e*) no permite la detección de factores pronósticos ligados al tratamiento experimental[8-12].

Otros tipos de randomización

Desde otros puntos de vista, la randomización puede definirse como:

1. Centralizada. Cuando los pacientes que participan en ECR multicéntricos son asignados a uno u otro grupo de tratamiento según el orden de inclusión en el ensayo. Generalmente se realiza por teléfono y posteriormente es confirmada por escrito. Este término no debe confundirse con la randomización balanceada por bloques, que se realiza para conseguir una distribución homogénea de tratamientos en los distintos hospitales participantes en un EC multicéntrico.

2. Ciega. Se refiere a cualquier método o tipo de randomización en el que la asignación de tratamientos es desconocida para el investigador. En el caso de los EC a doble ciego, ésta debe

permanecer desconocida durante todo el ensayo (generalmente en sobres sellados), y aun en el caso de que por alguna circunstancia (p. ej., reacción adversa grave) hubiera de romperse el carácter ciego en un paciente determinado, el resto permanecería desconocido hasta el final del estudio.

3. Desigual o proporcional. Se trata de una randomización no balanceada cuya justificación principal es permitir una mayor experiencia con el tratamiento experimental (eficacia y seguridad), a la vez que una estimación más precisa de los resultados, sobre todo de las primeras fases de investigación de un fármaco. Suele ser frecuentemente utilizada en EC con antineoplásicos. Las proporciones 3:2 o 2:1 son las más utilizadas, pues preservan el poder estadístico en el análisis comparativo. En caso de proporción 2:1, el error tipo II de 0,05 puede ser aumentado a 0,075; es decir, el poder del estudio disminuye del 95 al 92,5%, siempre que el número de pacientes se mantenga[2], ya que para un mismo tamaño de la muestra, al aumentar la desigualdad de los grupos de tratamiento disminuye el poder estadístico del estudio, de tal forma que proporciones 3:1 o superiores son inaceptables en la práctica[2].

II. Carácter ciego del estudio

Aunque la randomización disminuye el sesgo de selección de los pacientes, los resultados del estudio pueden verse distorsionados cuando el paciente o los profesionales que participan en la realización o evaluación del estudio conocen el tratamiento utilizado en los grupos comparativos. Este problema intenta evitarse mediante el enmascaramiento de las substancias empleadas en el estudio.

Se aplica el término ciego o enmascarado al estado de desconocimiento del tratamiento utilizado. Sobre la base de esta definición se denomina estudio a *doble ciego* a aquel en que ni el paciente ni el equipo investigador conocen el tratamiento de cada participante hasta el final del estudio, momento en el que deben ser informados. Se suele entender que en los estudios a *simple ciego* es el paciente el que desconoce el tratamiento; sin embargo, en ocasiones es más necesario el carácter ciego del investigador y, si esto no fuera posible, un evaluador independiente (tercer observador) puede ser suficiente para reducir el sesgo en la comparación[2]. Algunos autores hablan de los estudios a *triple ciego* resaltando la importancia de que el monitor desconozca la correspondencia de los tratamientos siempre que el investigador tenga carácter ciego. En la misma línea denominan a *cuádruple ciego* a los estudios en los que además el análisis estadístico lo realiza una persona no relacionada con el estudio.

Se dice que existe *combinación de ciegos* cuando el carácter ciego varía a lo largo del estudio, pudiendo ser ciego en un principio, para a continuación (si se rompe el ciego) ser abiertos[2]. Aunque se utiliza el término *abierto* con otras acepciones (ensayos no controlados, o con un número de pacientes no fijado previamente) la mayoría de los autores designan así a los estudios que no tienen carácter ciego[7,13].

Necesidad del carácter ciego de los ECR controlados

El enmascaramiento de los tratamientos con el fin de que ni el paciente ni el investigador conozcan el tratamiento asignado es la mejor manera de evitar la introducción de sesgos. A continuación se comentan los sesgos que pueden afectar a un ensayo según quien conozca la identidad del tratamiento.

Paciente

Sesgo de valoración. 1) La asignación de un paciente a un tratamiento que no desea puede producirle un efecto psicológico negativo que provoque una disminución o ausencia de eficacia. Además, pueden mostrar una actitud que contribuya a la disminución de su efectividad por: falta de cumplimiento terapéutico, y/o influencia negativa sobre otros pacientes de su grupo. *2)* El beneficio psicológico que reciben los pacientes a los que se asigna el tratamiento que consideran más eficaz produce un *efecto placebo*, que es importante no sólo en patologías psiquiátricas.

Sesgo por retirada del paciente. Los pacientes a quienes se adjudica un tratamiento que no desean pueden retirarse del estudio al tener conocimiento de ello.

Grupo investigador/evaluador

Sesgo de evaluación. Si los parámetros de evaluación son subjetivos, o «subjetivables» (medición de la tensión arterial, imágenes radiográficas), el investigador puede interpretar como más favorables las respuestas de un gru-

po de pacientes. Este sesgo de evaluación puede aparecer desde el principio del tratamiento o a lo largo del mismo si la respuesta clínica a uno de ellos parece mejor que la del otro grupo.

Sesgo de retirada. En los protocolos de los estudios clínicos suele incluirse la frase: «todo paciente podrá ser retirado del estudio si el investigador considera que actúa en el mejor interés del paciente». Probablemente si el clínico sabe que está administrando placebo a un paciente cuya evolución no es satisfactoria, y sospecha que el fármaco puede ser de alguna utilidad, pensará que actúa en el mejor interés del paciente si le retira del estudio.

Monitor y personal auxiliar

Aunque son el paciente y el equipo investigador/evaluador quienes, como hemos visto, más pueden influir en la validez de los resultados, existen otras personas que también pueden hacerlo. Así, parece necesario que el investigador siempre sea «ciego», y que también lo sean el monitor (para evitar introducir sesgos durante la relación monitor-investigador), el farmacéutico y el resto del personal sanitario.

Por tanto, en aquellos estudios en que el efecto placebo es importante y los criterios de evaluación son subjetivos, es imprescindible el carácter a doble ciego del estudio, siempre que ello sea posible[1,2,4].

III. Problemas prácticos de los ensayos clínicos randomizados, controlados y a doble ciego

Aunque, como hemos visto anteriormente, los ECR son considerados actualmente el método de elección para demostrar la eficacia de un nuevo tratamiento, existen ciertas dificultades en su interpretación, factibilidad y ética que, a pesar de que no invalidan el método en sí mismo, están sujetas a discusión. Vamos a referirnos a las dos primeras, puesto que las consideraciones éticas de este tipo de estudios serán tema de otro capítulo.

Según Sackett[14], para que un EC proporcione el mayor beneficio posible a un paciente debe conseguir tres objetivos: *a*) validez interna, es decir, certeza de los resultados, protegiendo éstos de los falsos positivos (error tipo I) o falsos negativos (error tipo II); *b*) validez externa o capacidad de generalizar los resultados, y *c*) eficiencia o relevancia clínica de sus conclusiones (tabla II). Los ECR pueden no cumplir estos objetivos si no se tienen en cuenta, entre otras, las siguientes cuestiones[5]:

TABLA II
PROBLEMAS PRÁCTICOS DE LOS ECR

1. *Alteran la validez interna*
   - Tamaño de la muestra
   - Tipo de randomización
   - Carácter ciego
   - Existencia de un grupo control
   - Utilización de placebo
2. *Alteran la posibilidad de generalización de los resultados*
   - Participación en el estudio (efecto *hawthorne*)
   - Selección de la muestra
   - Cumplimiento terapéutico
3. *Alteran la eficiencia o relevancia clínica*
   - *Individualización del tratamiento*

Tamaño de la muestra

La gran cantidad de EC publicados en los que no se puede llegar a una conclusión válida por no incluir suficiente número de pacientes no permite afirmar que los tratamientos en estudio son iguales ya que «la ausencia de pruebas no es una prueba de ausencia». Hace ya algunos años Friedman describió la importancia del error beta y del tamaño de la muestra en los EC[15]. Ello conduce a la realización de largos y costosos EC, por lo que las soluciones aportadas por algunos investigadores incluyen la realización de «EC explicativos» en vez de «pragmáticos», justificar su realización no en función de admitir, o incluso intentar demostrar su eficacia, sino en base a otras posibles ventajas del tratamiento como puede ser un menor costo del mismo[16].

Tipo de randomización

En general se considera que la randomización individual (paciente a paciente) es la más adecuada desde un punto de vista metodológico para los ECR cuya finalidad es demostrar eficacia terapéutica. Sin embargo, en otros tipos de EC, y sobre todo en estudios de base educacional, psicosocial o de salud, la randomización individual puede ocasionar «contaminación» de los resultados por establecerse comunicación entre los pacientes, por lo que resulta preferible la randomización por grupos (salas o plan-

tas de hospital, familia etc., dependiendo del tipo de estudio). En estos casos, la randomización por bloques resulta más recomendable siempre que los grupos se hayan constituido de forma natural y sean relativamente cerrados, lo que podría modificar la distribución de los tratamientos en los mismos (p. ej., medidas dietéticas-familia). No obstante, la randomización por bloques, tal y como ya hemos descrito anteriormente, conlleva algunos inconvenientes.

Carácter ciego

Determinados ECR no pueden realizarse mediante la técnica del «ciego», como obviamente ocurre en EC controlados de procedimientos quirúrgicos o de estos frente a radioterapia y/o quimioterapia en procesos neoplásicos. Otras situaciones pueden estar determinadas por la propia formulación farmacéutica de los productos que pueden utilizarse o cuando uno de los grupos no recibe tratamiento. En todos los casos el principal problema lo constituye el hecho de que bien el paciente, el médico o ambos pueden estar influidos sobre la eficacia de uno u otro tratamiento, sobre todo si los parámetros de valoración no son objetivos. Estos problemas también surgen cuando el carácter ciego de un estudio es desenmascarado por distintas causas como la presentación de reacciones adversas más o menos específicas de un tratamiento. Como regla general, el sesgo debe sospecharse si las diferencias en los resultados aparecen sólo en el grupo no ciego (por identificación del grupo al que pertenecen o en los pacientes a los que se está administrando placebo). (Las medidas que pueden tomarse para disminuir o evitar la influencia del desenmascaramiento del ciego se especificarán más adelante.)

Participación en el estudio

El mero hecho de participar en un estudio modifica, en general positivamente, la conducta de los pacientes tanto en el grupo control como experimental; es el llamado efecto *Hawthorne*. En los ECR el grado de incertidumbre que supone el poder pertenecer a un grupo u otro de tratamiento puede modificar aún más la conducta, con lo que se potenciaría este efecto. Dado que ambos grupos son afectados, este hecho puede no influir en los resultados. Sin embargo, en aquellas situaciones en que el beneficio máximo es limitado («efecto techo») la diferencia entre tratamiento experimental y control puede estar reducida o incluso eliminada por el efecto *Hawthorne*. Por otro lado, ya que no es ético ocultar al paciente que está participando en un ECR (único modo de evitar este sesgo), en la valoración final de los resultados debe tenerse siempre en cuenta este factor.

Selección de la muestra

Indudablemente el médico puede influir en la tasa de participación según el modo cómo solicite el consentimiento informado; de ahí la importancia de que crea en la necesidad de realizar el ensayo al desconocer cuál de los tratamientos es mejor. Sin embargo, muchos pacientes pueden considerar que este hecho resulta inaceptable y negarse a participar en el estudio. Si la tasa de participación es baja (elevado número de pérdidas prerrandomización) la validez externa del mismo en ocasiones se verá comprometida puesto que aquellos pacientes que son incluidos pueden presentar unas características peculiares, no representativas de la población general. Además, si los pacientes participantes en el ensayo están fuertemente motivados pueden no mostrar diferencias entre los tratamientos en estudio (resultados negativos). Por tanto, en estudios en los que la tasa de participación sea baja es necesario realizar el seguimiento de todos los pacientes «elegibles» y comparar las características más relevantes de los participantes y no participantes antes de sacar conclusiones. Si la tasa de participación se sitúa en el 80-90%, se asume que los resultados pueden generalizarse.

Cumplimiento terapéutico

El grado de cumplimiento terapéutico de un paciente puede verse influido por múltiples factores tanto durante el desarrollo de un EC como en la práctica clínica habitual. En los ECR la información proporcionada por el médico al solicitar el consentimiento informado, la incertidumbre de recibir uno u otro tratamiento, sobre todo si uno de ellos es placebo (entre otros factores), pueden cuestionar tanto la validez interna como la validez externa de un ECR.

Algunos ECR incluyen un período de preinclusión con el fin de valorar el grado de cumplimiento de los pacientes e identificar y retirar del estudio a los «malos cumplidores» antes de la randomización (ECR explicativos); sin embargo, no es predecible si este hecho compensa o no la posibilidad de incumplimiento relacionado con la randomización, respuesta al tratamien-

to a lo largo de ensayo, reacciones adversas, etcétera.

Individualización del tratamiento

En la práctica médica habitual el tratamiento se individualiza según las características del paciente y sobre la base de su respuesta clínica. No obstante, la mayoría de los ECR por un más fácil mantenimiento del ciego se realizan mediante la administración de dosis fijas, que no se modifican ni en función de la eficacia ni de la presencia de reacciones adversas. Ello conduce a que excepto en el caso en que la respuesta sea dosis-independiente, la relevancia clínica de los resultados sea mínima. Por otro lado, la posibilidad de obtener un resultado falsamente negativo es muy elevada (si la dosis es demasiado baja será considerado ineficaz; si es demasiado alta parecerá más tóxico, y en ambos casos puede conducir a un mayor incumplimiento terapéutico).

Para preservar el carácter ciego en este tipo de estudios puede recurrirse bien a un tercer observador o bien a la técnica *double-dummy*.

IV. Adecuación de los ECR controlados a doble ciego

No es frecuente encontrar en las publicaciones sobre ECR a doble ciego datos referentes a su desenmascaramiento a lo largo de su realización. Sin embargo, la importancia de su mantenimiento es enorme, ya que, como hemos visto, puede anular la validez interna del estudio. Por ello deben tenerse en cuenta una serie de puntos:

Antes de iniciar el estudio

Randomización. Debe ser ciega, es decir, la tabla de randomización y la asignación de tratamientos deberán ser realizadas por una persona independiente. La correspondencia de tratamientos a cada paciente se guardará en sobres sellados, que sólo podrán abrirse en caso de extrema necesidad (p. ej., ante un caso de reacción adversa grave). Fuera del sobre sólo se indicará el número del paciente, y nunca el grupo al que pertenece.

Muestras. En ellas se considerará:

1. *Formulación galénica*: deberá tenerse en cuenta la semejanza de los preparados comparados en cuanto a tamaño, forma, color, sabor, consistencia (masticable), signos impresos, olor, peso, acabado de la superficie, viscosidad, superficie y textura interna (si la cápsula es transparente puede verse el granulado interior).

El enmascaramiento de ciertos fármacos del estudio requiere en ocasiones la introducción de factores (p. ej., desmenuzamiento del comprimido o recubrimiento del mismo) que pueden modificar alguna de sus características farmacocinéticas. En algunos países (FDA) se solicitan estudios previos que lo verifiquen. Si esto no es posible, o si la vía de administración fuera diferente, puede ser necesaria la administración conjunta de un placebo semejante al fármaco del otro grupo: *double-dummy*.

2. *Envasado*: existen muchas opciones sobre características de los envases, métodos de envasado (unidad de dosis, unidad de uso), pero el problema que suele presentarse es quién va a ser el responsable de su realización, sobre todo en los estudios a doble ciego. Generalmente es el promotor, aunque el monitor, investigador o farmacéutico pueden encargarse de su realización. Sin embargo, sería conveniente que una persona ajena al estudio y suficientemente adiestrada fuera la encargada de ello.

3. *Etiquetado*: en el punto 3, artículo 8 del capítulo III, de la Orden Ministerial del 3 de agosto de 1982, se especifica que «las muestras para el ensayo clínico irán envasadas y etiquetadas convenientemente, así como etiquetadas o rotuladas de manera que permitan, en cualquier momento, su perfecta identificación y las condiciones de su fabricación y control.

En la etiqueta deberán constar los siguientes datos: clave experimental; número de unidades y forma galénica; nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora; número de lote; técnico farmacéutico garante; fecha de caducidad, si la hubiera, y la inscripción «muestra para investigación clínica».

En los países nórdicos se exigen también: condiciones de almacenamiento (si las hubiera); nombre del investigador y teléfono, y pauta de administración.

En ninguno de estos puntos pueden aparecer pistas (distinto número de lote, clave experimental) que puedan identificar a los fármacos del mismo grupo.

Reacciones adversas previsibles. La existencia de ciertas reacciones adversas puede hacer sospechar el tratamiento utilizado, sobre todo si son de tipo específicas y/o se utiliza como control un grupo placebo.

Durante el ensayo

Eficacia o ineficacia del tratamiento. Si se produce una mejoría de los signos y síntomas de la patología estudiada, el médico y/o el paciente pueden sospechar el grupo de tratamiento asignado, sobre todo si se incluye en el estudio un grupo placebo.

Para saber si se ha producido el desenmascaramiento del ciego, podrían incluirse en el cuaderno de recogida de datos dos preguntas: una dirigida al paciente y otra al investigador, que deberían realizarse desde la primera visita:

1. ¿Qué tratamiento cree usted que está recibiendo?

—Medicamento nuevo
—Medicamento habitual
—Placebo
¿Por qué? Especificar...

2. Indique el tratamiento que cree que toma este paciente...
¿Por qué? Especificar...

Control de calidad: estudio piloto

En los últimos meses hemos estado solicitando a los promotores de los ECR de carácter a doble ciego la descripción detallada del proceso de randomización que incluye la asignación de tratamientos, tabla de números aleatorios o secuencia de éstos generada por ordenador, lista de randomización, carta de seguridad, sobres sellados, etc. Así mismo, con el fin de comprobar el carácter ciego de estos estudios, hemos pedido una muestra de cada grupo de tratamiento en su envase y con las etiquetas que se utilizarán en el ensayo.

Aunque el número de solicitudes ha sido superior a 50, la respuesta en la que se indicaban los datos solicitados han correspondido a: 21 EC para las características de la randomización; 14 han remitido las muestras para su comprobación, y 27 han enviado los modelos de etiquetas a utilizar.

Las diferencias halladas en el número de respuestas, así como en el contenido de las mismas, podría explicarse por diferentes razones entre las que se incluyen: *a)* se trata de un requisito hasta ahora no exigido que sorprende a los promotores, quienes a veces no comprenden lo que se les solicita; *b)* en el caso de la randomización, si el estudio es multinacional, estos datos suelen generarse en la sede central del promotor (laboratorio u organización) y en ocasiones son reticentes a enviarlos; *c)* cuando las muestras no son preparadas en España el promotor requiere la autorización previa del

TABLA III
CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO DE RANDOMIZACIÓN, LAS MUESTRAS Y EL ETIQUETAJE DE LAS MISMAS EN UNA SERIE DE ENSAYOS CLÍNICOS

1. Características del proceso de randomización (n=21)
- Asignación de tratamientos
  - Par-impar: 3
  - Letras: 13
  - No indicado: 5
- Números aleatorios
  - Tabla: 7
  - Ordenador: 11
  - No indicado: 3
- Randomización centralizada
  - Sí: 1
  - No: 9
  - No procede: 9
  - No indicado: 1

2. Muestras (n=14)
- Características del envase
  - Iguales: 12
  - Distintas: 2
- Características de los fármacos
  - Iguales
    - Diseño a doble ciego: 8
    - Diseño *double-dummy*: 3
  - Distintas: 3

3. Etiquetas (n= 27)
- Clave experimental
  - Sí= 23
  - No= 4
- Número de unidades
  - Sí= 21
  - No= 6
- Vía de administración
  - Sí= 24
  - No= 3
- Entidad elaboradora
  - Sí= 23
  - No= 4
- Número de lote
  - Sí= 24
  - No= 3
- Técnico farmacéutico
  - Sí= 21
  - No= 6
- Fecha de caducidad
  - Sí= 26
  - No= 1
- Investigación clínica
  - Sí= 25
  - No= 2

ensayo clínico para obtener el permiso de importación, por lo que muchas de las solicitadas aún no se han recibido, y *d*) por último, al ser obligado que las etiquetas vayan escritas en nuestro idioma, generalmente tienen ya los modelos preparados, lo que concuerda con el mayor número de respuestas obtenidas.

En la tabla III se especifica la información recogida de estas respuestas.

Destaca lo poco detallada que es la información remitida respecto a todo el proceso de randomización (p. ej., no se hace constar si es simple, restrictiva, por bloques, estratos o de otro tipo) a pesar de ser solicitado específicamente en cada ensayo.

Por el contrario, las características de las muestras en general suelen ser adecuadas, aunque a veces en el etiquetado de las mismas aparecen datos que pueden hacer romper el carácter ciego del estudio como son identificar todas las muestras de cada tratamiento con la misma letra (A/B) o con igual número de lote.

Además, se han detectado una serie de errores que podríamos denominar conceptuales, como: entender por randomización centralizada la randomización balanceada para cada hospital y confundir los términos a doble ciego y *double-dummy*.

Por otro lado, han surgido una serie de problemas que no se han resuelto que también han podido influir en la escasa respuesta como son: el enmascaramiento de fármacos y/o la utilización de placebo similar a un fármaco ya comercializado que se utiliza como control.

Estos datos, aunque muy preliminares, pueden servir de base para la discusión posterior y también como punto de partida para la realización de un estudio más amplio que permita sacar conclusiones que redunden en una mayor calidad de nuestra investigación clínica.

Agradecimiento

Agradecemos la eficaz y paciente labor mecanográfica de J.M. García Herrero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. Clinical trials. Nueva York Academic Press, 1980.
2. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Nueva York, Wiley and Sons, 1983.
3. Pocok SJ. Current issues in the design and interpretation of clinical trials. Br Med J 1985; 290:39-42.
4. Gore SM. Statistics in questions. En: Gore SM, Altman DG, eds. Statistics in practice. Londres, British Medical Association, 1982: 38-53.
5. Kramer MS, Shapiro SH. Scientific challenges in the application of randomized trials. JAMA 1984; 252: 2.739-2.745.
6. Meinert CI. Clinical Trials: design, conduct and analysis. Oxford University Press, 1986.
7. Spilker B. Guide to clinical studies and developing protocols. (3.ª ed.) Nueva York, Raven Press, 1985.
8. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. N Engl J Med 1979; 300: 1.242-1.245.
9. Relman AS. The ethics of randomized clinical trials: two perspectives. N Engl J Med 1979; 300: 1.272.
10. Fost N. Consent as a barrier to research. N Engl J Med 1979; 300; 1.272-1.273.
11. Curran WJ. Reasonableness and randomization in clinical trials: fundamental law and governmental regulation. N Engl J Med 1979; 300: 1.273-1.275.
12. Cancer Research Campaign Working Party in Breast Conservation. Informed consent: ethical, legal, and medical implications for doctors and patients who participate in randomised clinical trials. Br Med J 1983; 286: 1.117-1.121.
13. Friedman LM, Furberg, CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. Massachusetts, PSG Publishing Company, INC 1985.
14. Sackett DL. The competing objetives of randomized trials. N Engl J Med 1980; 303: 1.059-1.060.
15. Friedman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. N Engl J Med 1978; 299: 690-694.
16. Gordon RS Jr. The design and conduct of randomized clinical trials. IRB Res 1985; 7 (1): 1-3.

DISCUSIÓN

F. GARCÍA-ALONSO: Le agradecemos su exposición, Dra. Galende.

Estamos aquí reunidos un grupo de personas, más o menos expertos en ensayos clínicos, y observo que hay cierta confusión con algunos de los términos que manejamos. Es por ello que he planteado la propuesta, como colofón a esta reunión , de elaborar un pequeño glosario en castellano de 40 o 50 términos utilizados en ensayos clínicos sobre los cuales pudiéramos ponernos de acuerdo. Para preparar el terreno quisiera pedirle a la Dra. Galende

que explique, con un poco más de detalle, algunos términos que ha manejado en su exposición como «randomización ciega», «randomización central». Al solicitar información a los laboratorios farmacéuticos en este sentido, ¿cuál fue su interpretación?

I. GALENDE: Por randomización centralizada se entiende aquella en la que los pacientes se distribuyen de forma aleatoria a uno u otro tratamiento a medida que se van incluyendo en el ensayo independientemente del centro. Generalmente hay un centro coordinador al que el investigador llama por teléfono cuando dispone de un paciente apto para ser incluido en el ensayo, y el centro coordinador proporciona un número de código para este paciente.

Hay que decir que al solicitar información a los laboratorios farmacéuticos hemos observado que muchas veces la interpretación que se hace de este término es incorrecta.

La randomización ciega incluye cualquier método o tipo de randomización en la que la asignación a los grupos de tratamiento es desconocida para el investigador. En los ensayos clínicos a doble ciego, el código de randomización debe permanecer «ciego» hasta el final del estudio. Generalmente esto requiere preparar sobres sellados y opacos con el código individual de cada paciente para que en ningún caso el investigador acceda al código global de randomización.

J. MARÍN: Yo no entro en cuestiones técnicas, pero estoy de acuerdo en que se proponga una homogeneidad de términos. Sin embargo, quisiera puntualizar que en parte todos somos, como país, un poco responsables de esta confusión. En lo que concierne a términos científicos y técnicos, el Diccionario de la Real Academia de la Lengua es poco ágil, y además no está libre de errores. Ello obliga muchas veces a utilizar neologismos, lo cual contribuye sin duda a la confusión.

A. CARCAS: Estoy completamente de acuerdo en la necesidad de definir los términos que utilizamos. Por ejemplo, el término randomización ciega se presta a confusión, y en ausencia de una definición concreta *creo que debería* interpretarse en el sentido de que sólo la asignación aleatoria debe necesariamente ser ciega, pero sin obligar al médico a desconocer el tratamiento durante todo el ensayo.

I. GALENDE: La definición que se ha apuntado aquí se refiere en efecto a cuando el médico desconoce la asignación de un sujeto a un determinado grupo de tratamiento. Sin embargo, en los estudios de carácter a doble ciego es preciso que la asignación a uno u otro grupo de tratamiento permanezca desconocida a lo largo de todo el estudio.

F. GARCÍA-ALONSO: Este tipo de discusiones corrobora sin lugar a dudas la necesidad de utilizar una terminología común.