Ensayos abiertos en investigación clínica

C. Vallvé

Departamento Médico. Hoechst Ibérica, S.A., Barcelona.

Definición de ensayo clínico

En sentido estricto, un ensayo clínico es un experimento destinado a comparar 2 o más grupos de pacientes, semejantes en todos los aspectos excepto en uno: el tratamiento recibido (*variable controlada*). La finalidad de este experimento consiste en definir la naturaleza e intensidad de los efectos del tratamiento (*variable medida*). El procedimiento general para obtener grupos comparables es, antes del ensayo y aparte de la posible preestratificación, la *asignación aleatoria* de los pacientes a los tratamientos. Para mantener la comparabilidad de los grupos a lo largo del ensayo es necesario el enmascaramiento del tratamiento recibido.

En un ensayo clínico no enmascarado los 2 grupos de pacientes se diferencian en dos variables: el tratamiento que reciben y las circunstancias que rodean al tratamiento.

Para centrar este comentario recordemos que, en un sentido amplio, un ensayo clínico puede ser controlado o no controlado (fig. 1). Un ensayo controlado, a su vez, puede realizarse en forma *retrospectiva* («controles históricos») o *prospectiva*; en el segundo caso, la asignación de los pacientes a cada tratamiento (o el orden de los mismos en los estudios intraindividuales) puede efectuarse en forma *aleatoria* o *no aleatoria*. En los ensayos controlados pueden presentarse dos circunstancias: la identidad del tratamiento es conocida por el médico y por el paciente (estudios no enmascarados) o se ha recurrido a algún procedimiento de enmascaramiento: a *simple ciego*, cuando el paciente desconoce el tratamiento; a *doble ciego*, cuando ni el paciente ni el médico conocen qué tratamiento ha sido asignado; se habla de a *triple ciego* cuando el responsable de valorar los resultados terapéuticos (p. ej., un radiólogo), tampoco conoce la identidad de cada tratamiento.

El ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorio y a doble ciego es, en general, el más adecuado para obtener una valoración objetiva de la eficacia terapéutica y de la seguridad de dos tratamientos diferentes. Si los pacientes se estratifican, según edades o según factores de riesgo, por ejemplo, el estudio puede proporcionar información acerca de la calidad de la respuesta terapéutica en diferentes subgrupos de pacientes.

Asignación aleatoria

En este proceso, la *asignación aleatoria* de los pacientes a los tratamientos tiene una importancia decisiva, ya que: *a*) evita sesgos en la asignación de pacientes (los pacientes más graves reciben el tratamiento que se considera más efectivo), y *b*) permite la aplicación de métodos de análisis estadístico como, por ejemplo, pruebas de significación.

Los inconvenientes de la asignación aleatoria son, en general, de carácter psicológico: *a*) aun cuando el ensayo clínico se realiza para comprobar o descartar la hipótesis nula de que los dos tratamientos son iguales, el médico puede tener su propia opinión acerca de dicha igualdad y, en consecuencia, negarse a participar en el experimento; *b*) se establece una relación médico-paciente diferente a la habitual en la práctica clínica, pues el médico debe informar a su paciente de que elige el tratamiento al azar, lo que no resulta fácilmente comprensible para este último, y *c*) el paciente puede desear un determinado tratamiento o negarse a recibir el otro, como, por ejemplo, en el caso de comparar un tratamiento médico con otro quirúrgico.

Enmascaramiento

El enmascaramiento de los tratamientos tiene también una gran importancia dado que: *a*) asegura el cumplimiento de la asignación aleatoria, evitando sesgos de selección de pacientes; *b*) controla el efecto placebo; *c*) controla el sesgo diferencial en la evaluación de los resultados —este aspecto es muy importante en

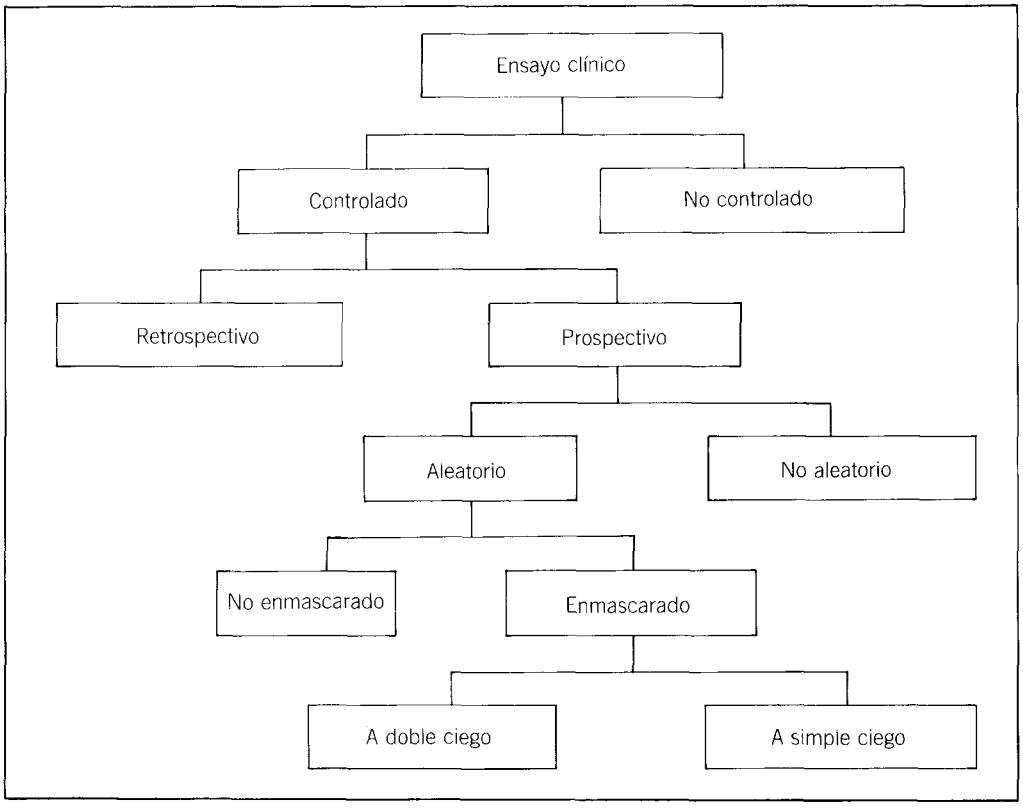

Fig. 1. Arbol genealógico del ensayo clínico comparativo, prospectivo, aleatorio y a doble ciego.

los casos en que la variable medida no está estandarizada y requiere un juicio personal; *d*) evita la cointervención del personal clínico, la cual, en algunos casos (p. ej., administración de ácido acetilsalicílico en infarto de miocardio) puede invertir el resultado del experimento; *e*) evita el fracaso de un ensayo clínico, en el que, durante un primer período, pueda parecer que un tratamiento es superior a otro, induciendo a interrumpir el experimento sin llegar a ninguna conclusión, y *f*) evita los abandonos por parte de los pacientes que saben que están siendo tratados con un placebo.

La diversidad de las circunstancias en las que se desarrollan los ensayos clínicos hace imposible ofrecer normas estrictas para la aplicación de técnicas de enmascaramiento, pero pueden considerarse algunos *principios generales*:

1. El enmascaramiento no debe ocasionar *riesgos innecesarios* para el paciente: la administración única de un placebo por vía parenteral parece aceptable, pero someter a un paciente de forma continuada a dicho tratamiento, tal vez durante varios meses, plantea problemas éticos, que deben analizarse muy cuidadosamente antes de tomar una decisión.

2. No siempre es posible disponer de *formulaciones galénicas* que aseguren un enmascaramiento correcto de los tratamientos: en una revisión, sólo en 5 de 22 ensayos clínicos a doble ciego[1] resultó imposible distinguir los medicamentos utilizados.

3. Las *características de los medicamentos* pueden no permitir mantener el enmascaramiento, como, por ejemplo, en caso de comparación entre bloqueadores betaadrenérgicos y diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial, o cuando se trata de fármacos citotóxicos, en los que es preciso ajustar la dosis en dependencia de la tolerancia del paciente. La misma dificultad surge al valorar procedimientos quirúrgicos, cambios en la forma de vida (ali-

mentación, ejercicio, consumo de cigarrillos, etc.), o métodos de aprendizaje, como los utilizados en ciertos tipos de psicoterapia.

4. Siempre es necesario tener en cuenta los *sesgos* derivados de la valoración de los resultados de una acción terapéutica en condiciones de enmascaramiento o abiertas. Si la valoración es de carácter subjetivo, como, por ejemplo, al aplicar escalas psicométricas, el sesgo inherente a los estudios abiertos puede invalidar en forma absoluta los resultados obtenidos; si la valoración es objetiva (hemocultivo en caso de septicemia), es posible renunciar a métodos de enmascaramiento.

5. El proponer un tratamiento comparativo a doble ciego puede también perjudicar la relación médico-paciente de forma que el estudio resulte inviable; en este caso, será necesario ponderar la posibilidad de realizarlo en forma abierta antes de decidir abandonar el proyecto.

Ejemplos de ensayos clínicos abiertos

En general, cuando se prescinde del enmascaramiento se obtienen resultados terapéuticos más favorables que cuando se adopta este procedimiento experimental: en una revisión de ensayos clínicos en infarto de miocardio se encontraron diferencias entre los tratamientos respecto a la tasa de mortalidad en el 8,8% de los ensayos controlados con enmascaramiento, y en el 24,4% de los estudios controlados no enmascarados; esta diferencia se constató en el 58,1% de los estudios no aleatorios[2].

No obstante, ha sido posible efectuar muchos ensayos clínicos controlados sin recurrir a procedimientos a doble ciego o a simple ciego. El ejemplo clásico es el estudio comparativo realizado por el Medical Research Council, en el que un grupo de adultos jóvenes afectados de tuberculosis pulmonar fue tratado guardando reposo en cama, y otro grupo de características semejantes recibió adicionalmente estreptomicina y ácido aminosalicílico[3]. Este fue el primer ensayo clínico con distribución aleatoria de pacientes y, aunque no se recurrió a técnicas de enmascaramiento más que para valorar las radiografías de tórax (enmascaramiento parcial), los resultados obtenidos fueron determinantes en cuanto al desarrollo de la terapéutica de la tuberculosis pulmonar.

Para ilustrar mejor las posibilidades de los ensayos abiertos, puede resultar interesante analizar las características de un ensayo multicéntrico de este tipo, publicado recientemente en el American Journal of Surgery[4].

1. Planteamiento del problema: en caso de factores de riesgo, se presenta infección de la herida quirúrgica hasta en un 7,8% de los pacientes sometidos a intervenciones gastroduodenales y de las vías biliares. El antibiótico utilizado habitualmente con fines profilácticos en esta indicación es una cefalosporina de segunda generación. Dado que, según el National Nosocomial Infection Study, el 70% de estas infecciones se debe a gramnegativos y anaerobios, la utilización de una cefalosporina de tercera generación podría proporcionar resultados más favorables.

2. Número de pacientes: según estudios anteriores, el porcentaje de infecciones de la herida quirúrgica utilizando profilácticamente una cefalosporina de segunda generación, puede alcanzar un 21,4%, y utilizando una de tercera generación, un 4,4%. El límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la diferencia de estos porcentajes es un 6,23%. Si aceptamos esta diferencia y consideramos $\alpha = 0{,}05$ y $\beta = 0{,}10$, este estudio debía realizarse en 2 grupos de 1.040 pacientes cada uno, debiendo incluir cada investigador un total de 40 pacientes.

3. Esquema de dosificación: el esquema habitual de dosificación del preparado estándar son 2 g por vía intravenosa, administrados antes y a las 6, 12 y 18 horas de la intervención; el esquema para la cefalosporina de tercera generación es 1 g por vía intravenosa en el curso de las 2 horas previas a la intervención.

4. Enmascaramiento: por motivos galénicos y éticos resulta imposible proceder al enmascaramiento de los tratamientos.

5. Distribución aleatoria: la distribución de los pacientes a los tratamientos tiene lugar mediante tabla de números aleatorios. Los formularios de registro de casos se numeran correlativamente de 01 a 40 para cada centro, consignándose en cada uno de ellos el tratamiento que debe recibir el paciente correspondiente; las cubiertas de los formularios son de color amarillo para el grupo experimental y de color rosado para el grupo control.

El estudio se realizó entre marzo de 1987 y marzo de 1988; participaron 41 hospitales, y se incluyó en el mismo a 1.451 pacientes, de los cuales 722 formaron el grupo experimental y 729 el grupo control.

Se observaron incumplimientos del protocolo en 48 pacientes del grupo experimental y en 34 pacientes del grupo control. Los factores de riesgo, en conjunto, se distribuyeron uniformemente entre ambos grupos, aunque: *a)* en caso de intervenciones de urgencia o de colecistitis

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS EXPLICATIVOS Y DE LOS ENSAYOS PRAGMÁTICOS

	Ensayo explicativo	*Ensayo pragmático*
Variable medida	Efecto del tratamiento en «condiciones de laboratorio»	Beneficio del tratamiento en la práctica clínica
Pacientes tratados	Homogéneos, con muchos factores de exclusión	Todos los pacientes susceptibles de ser tratados
Formación inicial de grupos comparables	Asignación aleatoria	Asignación aleatoria
Factores diferenciales durante el ensayo	Exclusivamente, acción del medicamento (enmascaramiento)	Cualquier factor asociado al tratamiento (estudio abierto)
Criterios de evaluación	Medicamentos iguales o medicamentos distintos	Tratamiento de elección
Tipos de error	Tipo I y tipo II	Tipo III
Pacientes necesarios	Para controlar dos errores	Para controlar un error

aguda, el esquema posológico con mayor número de administraciones presentó una frecuencia mayor a la esperada, en tanto que *b*) en caso de trastornos de la nutrición o de cálculos biliares se utilizó más frecuentemente la administración única.

Estas diferencias, que permiten suponer que la distribución aleatoria no fue seguida estrictamente, analizadas con detalle parecen no invalidar los resultados obtenidos, aunque el análisis estadístico aplicado exija una distribución aleatoria perfecta. De hecho, en el comentario editorial que acompaña la publicación de este estudio, se dice textualmente: «*In the preceding study, the tables and figures suggest that the random achievement was not perfect; however, considering the fact that 41 hospitals were involved, it does not look that bad*». (Yancey, JM. Department of Growth and Special Care, University of Louisville, Louisville, Kentucky.)

Este ensayo permitió obtener información sobre un elevado número de variables: *1*) frecuencia de infección de la herida quirúrgica; *2*) momento de aparición de la infección; *3*) frecuencia de fiebre en el postoperatorio; *4*) gérmenes responsables de la infección de la herida quirúrgica; *5*) frecuencia de infección respiratoria; *6*) influencia del momento de administración de la cefalosporina de tercera generación sobre la frecuencia de infecciones; *7*) frecuencia de infecciones en relación a la duración de la intervención; *8*) tratamiento habitual de la infección de la herida quirúrgica; *9*) duración de la hospitalización en caso de infección de la herida quirúrgica, y *10*) análisis de costo-beneficio, dependiendo del antibiótico utilizado.

Si, dada la imposibilidad de aplicar técnicas de enmascaramiento, se hubiera renunciado a realizar este ensayo, no hubiera sido posible obtener toda la información mencionada, la cual, según otro comentario editorial «*discloses differences where most workers in the field would have doubted they existed*». (Galandiuk, S. Department of Surgery, University of Louisville, Louisville, Kentucky)

Este ensayo reúne las características de los planteamientos de carácter pragmático, tal como han sido definidas por el grupo del Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale de Villejuif, en los que los resultados se expresan en forma de «toma de decisiones». Schwartz indica específicamente que en los estudios pragmáticos no está justificado administrar los tratamientos mediante técnicas de enmascaramiento[5].

Ensayos pragmáticos y ensayos explicativos

Los estudios pragmáticos se diferencian de los explicativos por las características que se resumen en la tabla I[6]. En los primeros, se trata de definir el beneficio que aporta un tratamiento en la práctica clínica, en tanto que en los explicativos se mide el efecto del tratamiento en «condiciones de laboratorio». En los estudios pragmáticos se incluyen todos los pacientes susceptibles de recibir el tratamiento; en los estudios explicativos se debe disponer de grupos homogéneos de pacientes.

En ambos casos, los pacientes se asignan aleatoriamente a los tratamientos. En los ensayos explicativos se considera exclusivamente la acción del medicamento, lo cual se consigue mediante enmascaramiento; en los estudios pragmáticos debe tenerse en cuenta cualquier factor asociado con el tratamiento (facilidad de administración, reacciones adversas, cumplimentación, factores económicos, etc.), efectuándose sin enmascaramiento. En los estudios pragmáticos, la evaluación tiene como objetivo determinar el tratamiento de elección, en tanto que en los explicativos el objetivo es constatar si los tratamientos son iguales o si son distintos. En un estudio explicativo, debe considerarse la posibilidad de cometer un error de tipo I o de tipo II; en los pragmáticos, se trata de minimizar la probabilidad de cometer un error de tipo III, es decir, el error de elegir el tratamiento que en realidad proporciona resultados más desfavorables. En los estudios explicativos, el número de pacientes necesarios se calcula teniendo en cuenta la necesidad de controlar dos errores, en tanto que en los pragmáticos es suficiente disponer del número de pacientes necesarios para controlar un error.

Conclusión

Si se recurre de nuevo a la definición de ensayo clínico expuesta inicialmente, se podría haber decidido que los ensayos no enmascarados son defectuosos, es decir, que no son capaces de cumplir con la finalidad del experimento planteado. Sin embargo, si considerando las diferencias existentes entre los ensayos explicativos y los ensayos pragmáticos en la definición de ensayo clínico se substituye la variable controlada *tratamiento* por *tratamiento en la práctica clínica diaria* y la variable medida *naturaleza e intensidad de los efectos del tratamiento,* por *beneficio del tratamiento*, el ensayo clínico no enmascarado adquiere una condición de pleno derecho entre los métodos disponibles en investigación clínica terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hill, LE, Nunn AJ, Fox W. Matching quality of agents employed in «double blind» controlled clinical trials. Lancet 1976; 1: 352-356.
2. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. N Engl J Med 1983; 309: 1.358-1.361.
3. Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults. Br Med J 1952; 1: 1.162-1.168.
4. García Rodríguez JA, Puig Lacalle J, Arnau C, Porta M, Vallvé C. Antibiotic prophylaxis with cefotaxime in gastroduodenal and biliary surgery. Am J Surgery 1989; 158: 428-432.
5. Schwartz D, Pejovic M. The explanatory and pragmatic approaches in clinical trials. En: Steichele C, Abshagen V, Koch-Weser J, eds. Drugs between research and regulations. Steinkopf Darmstadt Verlag, 1985.
6. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. Clinical trials. Londres, Academic Press, 1980.

DISCUSIÓN

X. CARNÉ: Creo que el Dr. Vallvé ha tocado un tema al que obligatoriamente debemos referirnos y que es la definición de términos. El Dr. Porta ha señalado antes, y yo comparto su opinión, que existe el riesgo de que la sociedad desvirtúe los procedimientos científicos de los que trabajamos con medicamentos, a partir de una mala utilización de los términos. Por tanto, la nomenclatura es importante. Históricamente el término ensayo clínico puede interpretarse de dos formas, y de hecho lo estamos haciendo en esta reunión. El ensayo clínico puede entenderse como cualquier evaluación del efecto positivo o negativo de los fármacos en la especie humana, y entonces la definición no plantea excesivas dificultades. Ahora bien, si entendemos el ensayo clínico a partir de la acepción inglesa *clinical trial*, y del método epidemiológico definido en los años cincuenta por Bradford Hill, que es en mi opinión la interpretación correcta y para la cual debería reservarse el término al menos entre expertos, creo que en la definición el único condicionante obligado es la distribución aleatoria de la muestra de sujetos como método de control de sesgos según se ha definido anteriormente. En mi opinión, un ensayo clínico puede ser, en determinadas circunstancias, perfectamente válido sin ser enmascarado, pero un ensayo clí-

nico, si debemos considerarlo como tal, ha de ser obligatoriamente randomizado. Sólo en este caso puede hablarse de ensayo clínico controlado.

J. LAHUERTA: El Dr. Vallvé ha mencionado muy de pasada una indicación peculiar que podría de alguna manera justificar un estudio no enmascarado. Me refiero a aquellas circunstancias en las cuales el paciente o el sujeto del ensayo manifiesta la preferencia por uno de los tratamientos, y más aún, es necesario que esa preferencia exista para que el «tratamiento», resulte eficaz. Recuerdo ahora un planteamiento que hicimos una vez intentando comparar un método analgésico farmacológico en pacientes que querían curarse mediante la imposición de manos y la fe. Quizás este sea un extremo, pero en hipertensión, por ejemplo, cuando se intenta comparar un tratamiento farmacológico con medidas dietéticas o higiénicas, es muy difícil mantener las condiciones de ciego, aunque a lo mejor se podría diseñar una estrategia de evaluación ciega, pero al final lógicamente el paciente acabaría sabiendo lo que se le ha administrado.

C. VALLVÉ: Coincido con la opinión del Dr. Carné de que el elemento esencial de todo ensayo clínico es la distribución aleatoria. Si esto se respeta, y existe el convencimiento de que la comparación es necesaria, el ensayo puede realizarse. Ésta es también la situación que se plantea en ensayos comparativos entre procedimientos médicos y quirúrgicos.

F. DE ABAJO: Uno tendería a pensar que una de las indicaciones de los ensayos no enmascarados es cuando existe una variable principal de valoración objetiva, como por ejemplo la mortalidad. En estos casos parecería evidente que poco puede influir el hecho de que un ensayo sea no enmascarado. Sin embargo, usted ha mencionado una revisión de Chalmes et al, donde la reducción de la mortalidad en los ensayos a doble ciego era de un 8%, mientras que en los ensayos no enmascarados era de un 24%. Esto sugiere que tampoco en estas circunstancias serían aceptables los ensayos no enmascarados.

C. VALLVÉ: Aquí lo que está claro es que se trataba de ensayos no enmascarados, en los cuales no se respetó la asignación aleatoria, y además hubo un sesgo en la selección de pacientes. Es obvio que en el ensayo no enmascarado existe un riesgo de sesgos de este tipo y es necesario establecer mecanismos para evitarlos.

M. PORTA: Dos comentarios muy breves y una pregunta al Dr. Vallvé. Yo creo que el debate sobre el enmascaramiento está casi agotado. Sobre los principios teóricos del porqué de los ensayos clínicos no hay nada nuevo; está clarísimo cuándo y cuándo no, aunque en la práctica muchas veces sea necesario discutir caso por caso.

En segundo lugar, quisiera unirme a la llamada del Dr. Carné en el sentido de que al hablar de fase IV deberíamos reservar el término ensayo clínico exclusivamente para aquellos estudios en los que existe aleatorización de los tratamientos. Nada de lo que se haga en fase IV sin asignación aleatoria de los tratamientos o las intervenciones es un ensayo clínico. Otra cosa es que en fase I pueda denominarse ensayo clínico a ensayos en los que ni siquiera hay un grupo de comparación o control.

Por último, quería preguntarle al Dr. Vallvé cuál es su definición para los ensayos clínicos retrospectivos.

C. VALLVÉ: Yo creo que todos estaremos de acuerdo en que los estudios retrospectivos tienen importantes limitaciones y deberían reservarse para casos muy concretos. Quizá una de las pocas circunstancias en que estos estudios pueden ser aceptables es cuando la mortalidad del proceso que estamos estudiando es elevada y predecible.

F. GARCÍA–ALONSO: Quisiera pedirle al Dr. Vallvé que comentara con un poco más de detalle qué es el error de tipo III al cual se ha referido en su intervención.

C. VALLVÉ: Es un término muy poco utilizado. El error de tipo III es el que se comete al elegir como más favorable el tratamiento que en realidad proporciona peores resultados.

A. COBOS: No estoy muy seguro, pero creo que los únicos que utilizan esta nomenclatura son los integrantes de la Escuela Francesa.

Aparentemente es el error que se comete cuando se rechaza la hipótesis nula, pero en el lado equivocado de la cola, y cuando digo equivocado me refiero respecto a la realidad. Es decir, cuando por ejemplo, se observa un efecto significativo a favor del placebo.

Bien, en el caso de comparación de un tratamiento con placebo, no tiene relevancia porque lo primero que hay que hacer es dudar seriamente de este resultado, pero cuando se están comparando dos tratamientos sí puede tenerla.

A. MEDIAVILLA: Quisiera preguntar al Dr. Vallvé a qué conclusiones llegaron en este ensayo so-

bre profilaxis antibiótica en cirugía de vías biliares que ha presentado como ejemplo de ensayo clínico no enmascarado.

C. VALLVÉ: El ensayo se refería a profilaxis de la infección de la herida quirúrgica. La tasa de infección de la herida fue de 7,6% con cefoxitina y de 3,3% con cefotaxima. Además, el coste del tratamiento profiláctico con cefotaxima fue considerablemente inferior que con cefoxitina. Las reacciones adversas con cefotaxima, fueron poco frecuentes, ya que afectaron tan sólo a alrededor del 3% de los casos. Un aspecto a tener en cuenta es que el estudio se realizó en pacientes que presentaban factores de riesgo, como diabéticos o pacientes neoplásicos.

A. MEDIAVILLA: Aunque esto es opinable, yo creo que la cefotaxima no debería utilizarse en profilaxis, ya que es un antibiótico terapéuticamente muy útil en determinadas indicaciones graves como, por ejemplo, la meningitis por *Haemophilus*.

C. VALLVÉ: El ensayo contó con un grupo asesor integrado por un microbiólogo, un cirujano, un epidemiólogo y un bioestadístico. Como usted muy bien dice, puede haber diferencias de criterio.