
Problemas que se plantean en el diseño de ensayos de eficacia terapéutica en la esclerosis múltiple

J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Introducción

El primer problema que plantea el diseño de un ensayo clínico para valorar la eficacia de una determinada terapéutica es el de saber si verdaderamente está justificado llevarlo a cabo. Se trata de una consideración previa de tipo general, pero que debe plantearse desde una profunda reflexión fundamentada sobre los datos de que ya se dispone y ponderando los conocimientos que se desean obtener, teniendo muy en cuenta que en medio de ellos está el enfermo.

Si se llega a la conclusión de que el ensayo clínico está justificado es preciso establecer un *protocolo* planteándose, entre otros, los siguientes aspectos: objetivos, tipo de ensayo, selección de pacientes, observaciones, organización, dotación, controles, interpretación de resultados, etc.

El principal objetivo de un ensayo clínico suele ser comparar la eficacia y seguridad de una actuación terapéutica nueva frente a otra ya conocida para obtener como conclusión cuál de las dos presenta mayores ventajas para el paciente. Evidentemente a la hora de la práctica esta forma de actuar puede presentar numerosas variantes, pero la esencia última de la situación experimental suele ser la misma.

Ahora bien, el término «comparar» supone el poder disponer de un punto de referencia con el que contrastar los resultados de una pauta de actuación. Expresado de otra manera, supone el hecho de disponer de un modelo comparativo que reúna determinadas condiciones entre las que figuran: definición, homogeneidad, reproductibilidad, estabilidad o conocimiento claro de sus formas de evolución, posibilidad de determinar los factores que han incidido en su producción o cuáles pueden modificarlo, etc.

Ensayos terapéuticos en la esclerosis múltiple

Si tomamos a los pacientes con esclerosis múltiple (EM) como modelo para estudiar en un ensayo clínico partimos ya de una dificultad básica, cual es la de no disponer de un modelo definido con que poder comparar. Tampoco conocemos bien cómo funciona el nuevo modelo que estamos tratando de comparar.

No disponemos de un modelo básico porque prácticamente no reúne ninguna de las condiciones señaladas anteriormente.

En primer lugar, no conocemos la etiología de la enfermedad y, por lo tanto, no está claro si distintos factores etiológicos pueden conducir a similares o diversas formas clínicas.

Tampoco disponemos de unos criterios diagnósticos suficientemente definidos, y si bien en la mayor parte de los casos no resulta extraordinariamente difícil calificar a un paciente con un diagnóstico de EM ya no lo resulta tanto precisar en qué estadio evolutivo se encuentra y cuál va a ser su pronóstico en un intervalo de tiempo concreto¹.

Los esfuerzos que se han hecho para tratar de sistematizar la clasificación de los pacientes con EM han sido muy numerosos y, por el momento, aunque algunos criterios tienen gran difusión y aceptabilidad, ninguna de las sistematizaciones propuestas ha sido aceptada de forma universal, lo que supone una dificultad añadida a la hora de establecer modelos comparativos²⁻⁴.

El desconocimiento de fondo de la enfermedad junto con su evolución crónica suponen también una seria desventaja para la realización del ensayo clínico. La investigación sobre su etiología y los parámetros en torno a los que fundamentar un diagnóstico es constante. Ello trae

como consecuencia que los criterios de diagnóstico, clasificación, pronóstico, etc. estén evolucionando de forma continua y rápida⁵⁻⁷. Evidentemente esto es positivo desde muchos puntos de vista, pero con respecto a la realización del ensayo clínico representa una dificultad añadida por cuatro razones:

1. Una de las garantías más importantes de la calidad de un ensayo clínico reside en ajustarse de forma lo más precisa posible a un protocolo de estudio preestablecido. El curso prolongado de la enfermedad hace necesario que los ensayos clínicos sean también prolongados y la adquisición de nuevos conocimientos sobre ella puede hacer que no resulte suficientemente ético, en algunas ocasiones, mantener a un paciente dentro de las condiciones prefijadas en un protocolo sin aplicarle medidas diagnósticas o terapéuticas que se hayan revelado recientemente como eficaces.

2. Resulta prácticamente imposible la utilización como modelo de comparación de controles históricos. A ese método puede ser recomendable recurrir en farmacología clínica cuando resulte difícil reunir una población homogénea de estudio o cuando se valoran terapéuticas farmacológicas que actúan sobre enfermedades crónicas^{8,9}.

3. Los ensayos clínicos prolongados siempre conllevan una cierta pérdida de interés, tanto por parte del médico como del paciente, que suele aparecer más o menos tarde, pero que casi siempre termina afectando a la calidad de los mismos.

4. Resulta difícil mantener durante mucho tiempo grupos de pacientes en condiciones estándares.

Planteamiento de protocolo

Cualquier protocolo de ensayo clínico debe plantearse, al menos, estos puntos: objetivos, tipo de ensayo, selección de pacientes, observaciones a realizar, organización, dotación, controles e interpretación de resultados.

A continuación, analizaremos muy someramente qué dificultades presentan algunos de estos apartados en el estudio de pacientes con EM¹⁰.

Objetivos

En principio, los objetivos deben ser pocos y claros. Dado que la evolución en brotes constituye una de las características más definitorias de la EM, uno de los objetivos que se valoran

con respecto a la eficacia de una terapéutica farmacológica puede ser su efecto preventivo, tanto cualitativo como cuantitativo, sobre la aparición de brotes. Puede ser también que una vez establecido el brote se trate de observar si la medicación que debe ser estudiada ejerce algún efecto sobre su evolución. En definitiva, se trata de estudiar si el efecto de un fármaco se produce de forma más o menos importante sobre la fase estacionaria, lo que trae consigo un largo período de observación no inferior a un año, o si su influencia se ejerce en las fases de: empeoramiento, estabilización o remisión del brote.

Otro posible objetivo puede ser esclarecer qué efecto tiene el fármaco sobre la evolución general del proceso o valorar la posible mejoría que el fármaco puede producir sobre los déficits ya establecidos en el paciente.

La importancia de precisar bien los objetivos es fundamental, puesto que condiciona de forma clara el resto del protocolo y, por supuesto, las dificultades con que se va a tropezar durante el estudio. Por ejemplo, no es lo mismo valorar la eficacia de un fármaco sobre un brote, lo que es relativamente más fácil dada la riqueza sintomatológica que presenta el paciente en esta circunstancia que valorar su eficacia en la fase estacionaria durante la que no es posible cuantificar demasiados parámetros.

Tipo de ensayo

Ya hemos señalado la dificultad de utilizar controles históricos. El tipo de ensayo más deseable debe ser aquel con carácter controlado y randomizado. Es difícil poder conseguir una técnica a doble ciego, por lo que merece la pena ser muy realista al tomar una decisión sobre este aspecto¹¹.

La necesidad de reunir una población lo más homogénea posible trae como consecuencia el mantenimiento de unos criterios de definición y clasificación de los pacientes muy estrictos. Por ello, resulta difícil conseguir un número de pacientes elevado en un solo centro y no hay más remedio que recurrir, generalmente, a la realización de un ensayo multicéntrico con toda la problemática que ello implica, como por ejemplo, uniformidad de métodos, adherencia al protocolo, participación de otros especialistas, comité organizador, investigador independiente, etc. En todo caso parece oportuno que si se trata de un ensayo multicéntrico se realice una randomización en cada centro, ya que de esta manera se eliminan bastantes factores de error¹².

Selección de pacientes

Es imprescindible que la muestra sea lo más homogénea posible, especialmente en todos los factores que puedan modificar el curso y el pronóstico de la enfermedad con el fin de que los resultados puedan ser comparables al mayor número posible de pacientes¹³.

Quizá la mayor dificultad para lograr esta homogeneidad en el caso de la EM reside en la evolución en brotes de la enfermedad, brotes que son imprevisibles tanto cuantitativa como cualitativamente y que restan estabilidad y reproductibilidad a los modelos comparativos.

Existen varias posibilidades, todas ellas problemáticas, de minimizar este problema. Una de ellas consiste en tomar los mismos brotes como parámetros de comparación. Sin embargo, tampoco disponemos de datos muy claros que nos permitan valorar tanto el grado de evolución como la importancia del brote mismo.

Recientemente hemos asistido a una profundización en el conocimiento de los marcadores biológicos y técnicas instrumentales que pueden suministrar una idea más precisa, pero aun así el cuadro clínico en su conjunto continúa siendo el que puede definirnos de forma más aproximada la evolución de la enfermedad⁵⁻⁷.

Otra posibilidad de lograr una mayor homogeneidad reside en la realización de una estratificación de los pacientes atendiendo diversos conceptos, ya que, por ejemplo, no es lo mismo la situación del paciente al comienzo del proceso que cuando lleva algún tiempo de evolución. Es decir, el *parámetro tiempo-evolución*, junto con otros como frecuencia de brotes y su gravedad, importancia de los déficit establecidos, etc. pueden conducirnos a una estratificación aprovechable para la consecución de datos comparables.

Si la estratificación ha sido bien hecha, no se debe descartar la posibilidad de extraer conclusiones del ensayo referentes sólo a un tipo de estratificación. Es decir, puede que el ensayo clínico nos lleve a la conclusión de que un nuevo fármaco no es eficaz en la EM en general, pero puede ser beneficioso para un determinado tipo de pacientes o para un determinado momento de evolución de la enfermedad.

Una de las técnicas que frecuentemente se han utilizado para tratar de mejorar la homogeneidad ha sido la agrupación por parejas de los enfermos atendiendo a diversos parámetros como sexo, frecuencia, y gravedad de brotes antes del estudio, situación basal de la enfermedad según diferentes escalas de valoración, etc.

Teóricamente esta forma de actuar mejora la precisión del ensayo ya que reduce la variabilidad entre los enfermos que se comparan con distintos tratamientos. Sin embargo, también tiene sus inconvenientes: mayor complejidad del diseño, aumento de la pérdida de pacientes —ya que si uno de ellos abandona el estudio por la causa que sea su pareja debe ser excluida— y por último falta de precisión en el ensayo si los criterios seguidos para establecer las parejas no han podido definirse con absoluta precisión, como frecuentemente suele suceder en el caso de la EM¹⁰.

Otra posibilidad de seleccionar mejor a los enfermos puede ser la de llevar a cabo un período de control preestudio del paciente, incluso tratándolo con placebo si las circunstancias lo permiten. Este período ayuda a definir las características evolutivas del enfermo y a poder concretar de este modo si puede ser útil su inclusión en el ensayo para alcanzar los objetivos previstos. Por ejemplo, si en un estudio pretendemos saber si una medicación aumenta el período de tiempo existente entre dos brotes, será inútil incluir en el ensayo a un paciente que con tratamiento de placebo no ha presentado ni una exacerbación durante 2 años¹¹.

Todas estas consideraciones llevan a una enorme dificultad a la hora de establecer los criterios de inclusión y exclusión que son los que, en última instancia, contribuyen de una manera definitiva a homogeneizar la muestra en estudio.

A nuestro juicio los criterios de inclusión en un ensayo clínico sobre EM deben comprender: diagnóstico definido, estadio evolutivo, frecuencia de brotes, límites de déficit establecidos, etc.

Como criterios de exclusión valdría la pena tener en cuenta la falta de diagnóstico definido, los tratamientos recientes con el fármaco que va a estudiarse, la alteración intelectual importante que imposibilite la comunicación detallada con el paciente o el cumplimiento del tratamiento, la presencia de otras enfermedades con déficit neurológicos, las enfermedades de otros sistemas que dificulten la valoración del paciente, la enfermedad grave concomitante, el embarazo, la contraindicación del fármaco, etcétera.

Controles

El protocolo debe contemplar la frecuencia con que hay que realizar el control de los pacientes y cuál va a ser la actuación en cada uno de ellos; qué valorar, cuándo empezar, cómo

se hace, quién debe hacerlo, qué reproducibilidad tienen las técnicas empleadas, etc.

Es fácil comprender que en la EM cada una de estas apreciaciones envuelve una problemática muy especial a la que no son ajenos los factores de sesgo que tanto por parte del médico, como por parte del enfermo pueden falsear notablemente las valoraciones.

Consideraciones éticas

Las consideraciones éticas que es preciso tener en cuenta para que un enfermo pueda ser incluido en un ensayo clínico implican, por lo menos, el consentimiento informado, la competencia del investigador y el diseño experimental adecuado; asimismo el balance beneficio/riesgo también tiene una matización especial en la EM.

Todos los aspectos que hemos citado constituyen una seria dificultad en el momento de establecer un diseño experimental adecuado y el desconocimiento de los factores que influyen en la evolución del proceso dificultan seriamente poder realizar un balance beneficio/riesgo con cierto carácter de exactitud¹⁴.

Conclusiones

En conclusión, los problemas que plantea el diseño de un ensayo clínico en la EM son muchos e importantes, pero también es verdad que es necesario progresar en el conocimiento de la terapéutica farmacológica de la enfermedad y no hay más caminos que éste.

Por lo tanto, parece oportuno pensar que todo protocolo de ensayo clínico en la EM sea realizado por un grupo de expertos que valoren de forma cuidadosa todos los aspectos que hemos citado y, por supuesto, otros, quizá menos importantes pero no por ello insignificantes, que las limitaciones de espacio y tiempo hacen imposible determinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, Herndon RM. Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol* 1986; 43 (6): 587-583.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (ED SS). *Neurology* 1983; 33: 1.444-1.452.
3. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 122: 522-568.
4. Mickey MR, Ellison GW, Myers LW. An illness severity score for multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34: 1.343-1.347.
5. Gebarski SS, Gabrielsen TO, Gilman S, Knake JE, Latac ST, Aisen AM. The initial diagnosis of multiple sclerosis: clinical impact of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1985; 17: 469-474;
6. Tourtellote WW. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*. Nueva York, Elsevier Scientific Publ., 1985; 3 (47): 79-130.
7. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 1987; 37: 1.754-1.761.
8. Gehan EA. The evaluation of therapies: historical control studies. *Stat Med* 1984; 3: 315-324.
9. Sacks H, Chalmers TC, Smith HS. Randomized versus historical controls of clinical trials. *Am J Med* 1982; 72: 233-240.
10. Weiss W, Bornstein M, Miller A, Slagle S. Clinical trial desing in multiple sclerosis therapy. *Neurology* 1988; 38 (supl 2): 80-81.
11. Ellison GW, Mickey MR, Myers LW. Alternative to randomized clinical trials. *Neurology* 1988; 38 (supl 2): 73-75.
12. Green SB. Patient heterogeneity and the need for randomized clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1982; 13: 189-198.
13. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignement in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; 309: 1.358-1.361.
14. Spodick DH. The randomized controlled clinical trial: scientific and ethical bases. *Am J Med* 1982; 73: 420-425.

DISCUSIÓN

J. BIGORRA: Desearía, en primer lugar, subrayar su comentario sobre la inadecuación de los controles históricos. En la literatura se observa claramente que los estudios que han utilizado controles históricos obtienen todos

ellos resultados positivos, casi espectaculares, mientras que los resultados en estudios prospectivos controlados son mucho menos brillantes. Ya que hablamos de estudios controlados quisiera preguntarle hasta qué punto

conviene utilizar un control con placebo, ya que se ha descrito una respuesta a placebo bastante impresionante en la esclerosis múltiple. Concretamente, hay un ensayo con ácido fólico donde se obtiene un porcentaje de mejoría espectacular y no es conocido que el ácido fólico tenga una acción en esta patología.

J. HONORATO: Es evidente que en una enfermedad en la cual no disponemos de un tratamiento eficaz claramente establecido, la utilización de placebo no presenta problemas éticos, es decir, creo que es valorable el empleo de placebo como agente de comparación, de forma controlada. Ahora bien esto admite diversos matices. Por ejemplo, si en el curso de un ensayo controlado a largo plazo aparece un tratamiento realmente eficaz, opino que se debe dejar abierta la posibilidad de que en un momento dado haya que prescindir del placebo.

N. RUBIO: Desearía preguntar en qué modelo experimental en animales se ensaya una sustancia terapéutica antes de pasar a la fase de investigación clínica y concretamente qué modelo animal hay para probar un nuevo agente posiblemente útil en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

J. HONORATO: El modelo experimental más adecuado depende de cada tipo de fármaco y cada indicación concreta. De todas formas, como farmacólogo clínico quisiera insistir en que el modelo experimental tiene un valor muy relativo ya que existen cuatro aspectos fundamentales que impiden la extrapolación de resultados del animal al hombre. En primer lugar, el modelo biológico puede tener parámetros de funcionamiento distintos; en segundo, hay modelos morbosos que es imposible reproducir en el animal; en tercer lugar, la farmacocinética puede ser completamente distinta en especies animales y en el hombre, y por último, el desconocimiento de la extrapolación de datos es siempre imprevisible. Por tanto, los modelos experimentales son necesarios pero no son ni mucho menos definitivos.

S. GIMÉNEZ ROLDÁN: Quería reflexionar como clínico cuán simples somos cuando abordamos cualquier ensayo terapéutico sobre esclerosis múltiple. Nuestro enfoque se reduce a preguntarnos si somos capaces de reducir la frecuen-

cia de brotes o, quizá, si somos capaces de enlentecer la evolución crónica progresiva de determinado estadio. Creo que debemos ser muy autocríticos sobre estos objetivos en tanto que no contemplemos dos hechos: los subgrupos clínicos, que apenas están esbozados, y lo que es todavía más difícil, como diría el Dr. García Merino, los subgrupos biológicos, que como hemos visto estamos lejísimos de conocer.

J. HONORATO: Comparto totalmente esta opinión. Lo que también conviene subrayar cuando se habla de subgrupos clínicos es que cuando se plantea un protocolo con una estratificación de los pacientes en función de estos subgrupos no debe cerrarse la posibilidad de obtener conclusiones distintas a las que uno está buscando al principio. Es decir, que posiblemente, si establecemos una serie de subgrupos clínicos para estudiar la frecuencia de los brotes, no debemos descartar la posibilidad de que en ese mismo ensayo clínico lleguemos a la conclusión de que aquel fármaco que estamos estudiando puede no tener influencia sobre la frecuencia de los brotes, pero sí pueda tenerla sobre una determinada fase de la enfermedad haciendo, por ejemplo, que el brote sea menos espectacular o menos importante para el paciente.

E. TOLOSA: Estoy completamente de acuerdo con lo expuesto por los Dres. Honorato y Giménez Roldán. Igualmente quería hacer hincapié en la dificultad de llevar a cabo estudios a largo plazo controlados con placebo en nuestro medio teniendo en cuenta las características de los pacientes españoles. Personalmente creo que uno de los problemas, aparte de los propios de los médicos, es que en nuestro país a los pacientes les cuesta mucho aceptar la posibilidad de que puedan recibir un placebo durante una larga temporada de tiempo. Esto no ocurre, por ejemplo, con el paciente norteamericano medio. Quizá los médicos no transmitimos adecuadamente la información.

J. HONORATO: Estoy de acuerdo en la dificultad que plantea el paciente español para la realización de ensayos controlados con placebo. Es posible que ello tenga algo que ver con la información facilitada, aunque es incuestionable que el paciente debe estar informado de la posibilidad de ser asignado al grupo placebo.

bo. En mi experiencia, la aceptación del paciente para participar en un estudio de este tipo depende básicamente de una buena relación médico-enfermo. Incluso así, en nuestro servicio, donde se realizan bastantes ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo, puedo decir que la frecuencia de rechazo a participar oscila entre el 25 y el 30 %, lo cual representa un porcentaje considerable. Quizás esto redunde en una mejor calidad del estudio, ya que el paciente que acepta está generalmente dispuesto a cumplir con los requerimientos del estudio.

C. CERVERA: Volviendo a la intervención del Dr. Giménez Roldán, también comparto su opinión. Es obvio que en clínica nos limitamos a estudiar la respuesta de los brotes o la evolución de las formas crónicas. Sin embargo, en la esclerosis múltiple no se conoce ningún criterio objetivo que permita predecir el curso que seguirá la enfermedad, hecho que sí ocurre en otras patologías. Por ejemplo, actualmente es sabido que la esclerosis lateral amiotrófica tiene una evolución lineal, es decir, la pérdida de unidades motoras es lineal, por lo cual se puede predecir hasta cierto punto la magnitud del deterioro neurológico en un determinado período. Deberíamos buscar un parámetro, ya fuese clínico, neurofisiológico, humoral o bioquímico, que permitiera predecir con la máxima objetividad posible la evolución de la esclerosis

múltiple, la cual no sería lineal sino que probablemente tendría forma de curva. Las variaciones de esta curva permitirían evaluar los efectos de las posibles terapéuticas.

M. MUNARRIZ: Estoy de acuerdo con la idea de que en los ensayos clínicos hay que contar con algunos elementos psicológicos interpersonales, como comentaba en su exposición el Dr. Honorato. Sin embargo, no comparto su prevención manifestada en los criterios de exclusión en el sentido de que determinadas alteraciones intelectuales y psicológicas deban considerarse como tales. Particularmente, creo que las alteraciones psicológicas o las alteraciones intelectuales en la esclerosis múltiple son una complicación o, al menos, un efecto colateral que deben formar parte en los estudios y ensayos clínicos, en primer término, por sus relaciones con otros parámetros de la evolución de la enfermedad y, en segundo, porque en definitiva son también un elemento importante del padecimiento de estos enfermos y determinan en gran parte su calidad de vida.

J. HONORATO: Me refería a que determinadas alteraciones psicológicas pueden dificultar la valoración del paciente. Evidentemente, cuando la alteración es muy marcada hay que cambiar o adaptar convenientemente el protocolo. Por lo demás, estoy básicamente de acuerdo con su punto de vista.