
¿Puede conocerse el “doble ciego” antes de desvelar los códigos de identificación?

Juan García Puig, Felícitas Mateos Antón^a, Antonio Gil Aguado y Carlos Barcina Sánchez^b

Servicios de Medicina Interna y ^aBioquímica Clínica. Hospital La Paz. ^bDepartamento Médico. Laboratorios Zeneca Farma, S.A. Madrid.

El término “ciego” se refiere a un procedimiento de investigación clínica que oculta la identidad de un fármaco o procedimiento terapéutico. Se utiliza para reducir posibles sesgos en la evaluación terapéutica y evitar el efecto placebo que con frecuencia se produce en los ensayos abiertos. “Doble ciego” significa que tanto el médico como el paciente ignoran la identidad del fármaco o procedimiento terapéutico que se pretende examinar. En ciertos ensayos clínicos (EC) la información acumulada puede desvelar el método “doble ciego” (resultados de laboratorio, reacciones adversas concretas), de forma que los resultados finales podrían estar influenciados por este hecho¹. Al finalizar un EC en el que se compararon 2 fármacos antihipertensivos, hemos evaluado el grado de concordancia entre la asignación “ciega” realizada por los investigadores y la asignación real según un método aleatorio.

Hemos participado en un EC multicéntrico, internacional, denominado BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril And Nifedipine Trial) que pretendía comparar el efecto de lisinopril con el del nifedipino *retard* durante 12 meses en la excreción renal de albúmina en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II y microalbuminuria (entre 20 y 200 µg/min). El EC se realizó de acuerdo con las normas de buena práctica clínica² y los fármacos se administraron según un procedimiento “doble ciego” con doble enmascaramiento. Durante el estudio se determinó la excreción de microalbuminuria en situación basal y a los 6 y 12 meses, mediante la recogida de 3 muestras de orina nocturna de 8 h. Todas las muestras de orina se recogieron en los centros participantes y se enviaron a un laboratorio de referencia en Inglaterra. Los resultados se comunicaron a los investigadores por telefax y correo en un plazo inferior a

15 días, tras la recepción de las muestras urinarias. En cada visita clínica el paciente debía contestar a la siguiente pregunta: “¿Ha tenido usted algún problema de salud desde la última visita?”. Al finalizar el estudio, y antes de conocer la asignación real aleatoria establecida por el promotor, efectuamos una asignación “ciega” de acuerdo con la comunicación voluntaria de reacciones adversas por los pacientes y a las modificaciones de la excreción renal de albúmina. Para esta asignación “ciega” empleamos los siguientes criterios:

Asignación a nifedipino. Pacientes que durante el tratamiento activo refiriesen algún efecto secundario atribuible a nifedipino de grado posible o probable, tales como enrojecimiento facial, sensación de calor, cefalea persistente o edemas en miembros inferiores. También se consideró que los pacientes estaban tomando nifedipino cuando, en ausencia de efectos secundarios atribuibles a la administración de nifedipino, la microalbuminuria no descendió más de un 20 % a los 6 o 12 meses, con respecto a la cifra mediana basal de tres determinaciones consecutivas en la orina nocturna de 8 h.

Asignación a lisinopril. Pacientes que a lo largo del estudio refiriesen efectos secundarios atribuibles a lisinopril de grado posible o probable, como molestias de garganta, carraspera o tos persistente. También se consideró que los pacientes estaban tomando lisinopril cuando, en ausencia de efectos secundarios referidos por el paciente, la microalbuminuria descendió más de un 20 % a los 6 o 12 meses, con respecto a la cifra mediana basal de tres determinaciones consecutivas en la orina nocturna de 8 h.

La asignación “ciega” se realizó por cada uno de los firmantes antes de conocer la asignación real aleatoria. Se dio prioridad a la aparición de efectos secundarios atribuibles a la medicación

TABLA I
 CONCORDANCIA ENTRE LA ASIGNACIÓN REAL ALEATORIA Y LA ASIGNACIÓN "CIEGA"
 ANTES DE ABRIR LOS CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN, DE 4 INVESTIGADORES
 PARTICIPANTES EN UN ENSAYO CLÍNICO QUE COMPARÓ LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
 LISINAPRIL FRENTE A NIFEDIPINO SOBRE LA EXCRECIÓN RENAL DE MICROALBUMINURIA
 EN PACIENTES HIPERTENSOS CON DIABETES MELLITUS TIPO II

	Investigador 1		Investigador 2		Investigador 3		Investigador 4	
	L	N	L	N	L	N	L	N
Asignación L	12	2	13	2	13	2	14	2
"ciega" N	4	15	3	15	3	15	2	15

El índice kappa menor ($0,635 \pm 0,134$; intervalo de confianza del 95 %, $0,372-0,898$; $p < 0,05$) fue obtenido por el investigador número 1 (27 de 33 posibles aciertos); L: lisinapril; N: nifedipino.

sobre las variaciones de la microalbuminuria. No tuvimos en cuenta las variaciones tensionales por considerar que el efecto hipotensor de ambos fármacos sería de magnitud semejante.

Después de 4 semanas con placebo (simple ciego) un total de 36 enfermos (22 varones, 14 mujeres; edad media, 61 años) fueron aleatorizados a recibir lisinapril o nifedipino. Al finalizar los 12 meses de tratamiento activo, en 3 enfermos no se pudo efectuar una asignación "ciega" por abandono precoz del estudio sin haber presentado efectos secundarios atribuibles a los fármacos del ensayo (muestra global, 33 enfermos). Cuando el promotor nos proporcionó el código de aleatorización (asignación real), pudimos comparar estos resultados con los obtenidos mediante la asignación "ciega". Los resultados de los 4 firmantes se recogen en la tabla I. De los 16 pacientes tratados con lisinapril (asignación real), hubo concordancia con la asignación "ciega" en 12-14 casos (75,0-87,5 %). Nosotros estimamos que 12-14 enfermos estaban tomando lisinapril: en 13 pacientes, sin efectos secundarios relevantes, se evidenció un marcado descenso de la microalbuminuria (valor basal medio $85 \mu\text{g}/\text{min}$; valor final medio, $11 \mu\text{g}/\text{min}$; $p < 0,01$). Un paciente presentó tos persistente que obligó a suspender la medicación antes de los 6 meses, y en otro coincidió la presencia de tos y descenso de microalbuminuria (basal, $77 \mu\text{g}/\text{min}$; 12 meses, $15 \mu\text{g}/\text{min}$). De los 17 enfermos tratados con nifedipino (asignación real), en 15 la asignación "ciega" fue correcta (88 %) y postulamos que otros 2-4 pacientes también habrían recibido nifedipino. Catorce enfermos refirieron efectos secundarios de posible o probable relación con nifedipino (edemas en miembros inferiores, 11 enfermos; cefalea tensional, 2 enfermos; enrojecimiento facial, un enfermo); y en 3-5 pa-

cientes, sin efectos secundarios relacionables con nifedipino, hubo un incremento de la excreción de albúmina (valor basal medio $57 \mu\text{g}/\text{min}$; valor final medio, $98 \mu\text{g}/\text{min}$; $p < 0,05$). El índice kappa global observado (concordancia entre la asignación "ciega" y la asignación real) fue de $0,635 \pm 0,134$ (intervalo de confianza del 95 %, $0,372-0,898$; $p < 0,05$), lo que indica una concordancia aceptable³.

Estos resultados indican que el método "doble ciego" puede ser desvelado por informaciones propias del EC: en 27-29 de 33 enfermos (81,8-87,9 %) la asignación "ciega" a lisinapril o nifedipino coincidió con la asignación real aleatoria. Esta concordancia se basó en el diferente espectro de efectos secundarios de lisinapril y nifedipino^{4,5} y en la diferente acción de ambos fármacos sobre la excreción renal de albúmina⁶⁻⁸.

De estos resultados surgen dos interrogantes: a) ¿ha podido influir en los resultados globales del EC el elevado tanto por ciento de aciertos de la asignación "ciega"? y b) ¿cómo se puede mejorar el método "doble ciego"? La asignación "ciega" no ha podido determinar los resultados globales del estudio multicéntrico por diversas razones: en el estudio se han incluido un total de 335 pacientes de forma que nuestra aportación al conjunto del estudio ha sido próxima al 10 %. En muchos casos los efectos adversos aparecieron tardíamente y los resultados de la microalbuminuria se conocieron a los 6 y 12 meses de la aleatorización. Los 4 firmantes de esta carta, dos de los cuales no han desempeñado funciones clínicas en el estudio, alcanzamos un tanto por ciento de concordancia similar entre la asignación real aleatoria y la asignación "ciega" (81,8, 85,3, 84,8 y 87,9 %, respectivamente; media, 85,0 %).

El método "doble ciego", habitualmente utilizado en los EC, puede ser perfeccionado me-

dante la ocultación de datos no relevantes para el cuidado del enfermo¹. En este EC los valores de la microalbuminuria podían haber sido comunicados al equipo investigador cuando el estudio hubiese finalizado en todos los centros participantes. El "doble ciego" también puede mejorarse con la participación de 2 observadores en la evaluación clínica y desarrollo del estudio¹, de forma que uno de ellos no pueda tener acceso a información reveladora del fármaco administrado antes de la apertura del código de asignación aleatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spilker B. Choosing and validating the clinical trial's blind. En: Spilker B, editor. Guide to clinical trials. Nueva York: Raven Press, 1991; 15-20.
2. Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE 13/5/93.
3. Fleiss JL. Statistical methods in biological assay (3.ª ed.). Nueva York: McMillan, 1991.
4. Marley JE. Safety and efficacy of nifedipine 20 mg tablets in hypertension using electronic data collection in general practice. J Roy Soc Med 1989; 82: 272-275.
5. Morales-Olivas FJ, Ferrer JM, Palop V, Rubio E. Reacciones adversas por fármacos inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina notificadas por medio de tarjeta amarilla. Med Clin (Barc) 1994; 103: 321-325.
6. Ranieri G, Filitti V, Bonfantino MV, De Cesaris R. Effects of lisinopril and amlodipine on microalbuminuria in hypertensive patients [resumen]. Am J Hypertens 1992; 5: 113.
7. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. Am J Med 1992; 93: 525-528.
8. Puig JG, Mateos FA, Ramos TH, Lavilla MP, Capitán MC, Gil A. Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hypertension: Effects of two angiotensin converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens 1994; 7: 46-51.