
Cómo elevar la calidad de los ensayos clínicos y de su publicación

Bert Spilker

Director of Project Coordination Burroughs Wellcome Co. Research Triangle Park, North Carolina 27709, EE.UU.

La conclusión que se obtiene de las recomendaciones de este artículo es que realizar ensayos clínicos con un diseño deficiente es una falta de ética. La base para esta afirmación radica en que los pacientes se someten a un riesgo si participan en un ensayo del cual no pueden obtenerse datos convincentes. Esta premisa goza de una amplia aceptación y así lo han hecho constar en muchas ocasiones expertos en ética (Levine, 1986)¹, expertos en metodología en EE.UU. (Thomas Chalmers, comunicación personal) y en Europa (Turner, 1989)² y presidentes de comités de ética (Wim Rosinga, European Ethical Review Committee, comunicación personal).

Si se acepta la premisa de que es una falta de ética realizar ensayos clínicos mal diseñados, la primera cuestión a considerar es si alguno, varios, muchos o la mayoría de ensayos clínicos que se realizan actualmente están mal diseñados o no. Aunque es difícil generalizar sobre la calidad de los ensayos clínicos no publicados, está claro que muchos de los publicados están deficitariamente diseñados. En opinión del autor, es responsabilidad de los comités de ética/consejos institucionales de revisión (CIR) el elevar la calidad de los ensayos clínicos mediante el rechazo a tolerar y aprobar protocolos de ensayos clínicos que no estén bien diseñados. Muchos de ellos se aprueban por los comités de ética/CIR que consideran que el ensayo no compromete éticamente el cuidado y tratamiento de los pacientes, es decir, que los pacientes no son perjudicados directamente. Esta actitud es similar a la de revisar los delitos por comisión e ignorar los delitos por omisión. Los pacientes que participan en un ensayo mal diseñado están expuestos a riesgos innecesariamente y

de modo no ético porque los datos obtenidos no convencerán a la mayoría de lectores o pueden llevarlos a conclusiones erróneas.

Mejorar la calidad de los ensayos clínicos a nivel macro. Los directores de las revistas constituyen otro grupo importante dotado de poder para influir sobre la calidad del buen diseño del ensayo clínico. Este grupo de personas puede hacer muchas cosas para perfeccionar la calidad de los ensayos clínicos, tanto a nivel macro como micro. Éstas son unas cuantas sugerencias que pueden llevarse a la práctica con un esfuerzo relativamente pequeño:

1. Apoyar el concepto de desarrollo de patrones universales para el diseño, realización, interpretación, extrapolación y publicación de ensayos clínicos.
2. Publicar una lista de comprobación de toda la información que los autores deben incluir en cualquier manuscrito presentado para su publicación. Se creará una lista de comprobación aparte, centrada en el análisis estadístico. Algunas revistas siguen esta práctica.
3. Suministrar a los revisores unas listas de comprobación de información para evaluar los manuscritos y así colaborar en la evaluación de su calidad.
4. Proporcionar una o más listas de comprobación a los autores que han presentado manuscritos, además de la revisión y decisiones sobre la publicación, realizadas por los revisores. Esta lista de comprobación podría ser una copia de las completadas por los revisores.
5. Instituir una columna periódica en la que se comenten los recientes avances, así como los patrones, en el campo de la metodología de los ensayos clínicos. Incluir debates sobre temas y tendencias metodológicas seleccionadas. Muy pocas revistas de amplia difusión ofrecen actualmente a sus lectores información de esta índole.

Publicado en *Med Clin (Barc)* 1992; 98 (8): 303-304. Resumen de la ponencia presentada en el simposio sobre "Publicación de ensayos clínicos en revistas médicas", realizado en Madrid (1990) en el seno de la 7ª Conferencia Internacional de Medicina de la Industria Farmacéutica.

El *British Medical Journal* (*Br Med J*) es una notable excepción. Los artículos metodológicos del *Br Med J* son ampliamente citados, lo cual pone de manifiesto lo valiosos que son para las personas interesadas en este campo. Aunque este tipo de información se presenta en la revista *Controlled Clinical Trials*, ésta no tiene el amplio público lector que se beneficiaría de la misma y que está interesado en el área.

6. Apoyar el concepto de ensayos clínicos bien diseñados en editoriales y en otros medios adecuados (p. ej., en simposios).

Mejorar la calidad de los ensayos clínicos a nivel micro. Muchas sugerencias específicas con respecto al tipo de información y datos que deberían publicarse en los ensayos clínicos se han presentado con anterioridad (Spilker, 1986)³.

Hay dos problemas importantes acerca de la documentación de los ensayos clínicos en la mayoría de la literatura publicada. En primer lugar, en la sección de métodos, se incluyen pocos detalles para que otro investigador pueda repetir el ensayo. La literatura preclínica, en cambio, ofrece por lo general unas descripciones más completas de los métodos utilizados. La mayoría de estudios de bioquímica o farmacología, por ejemplo, se pueden repetir de manera exacta o muy aproximada utilizando únicamente la información publicada en la literatura científica.

En segundo lugar, los relativamente escasos resultados y métodos presentados en la mayoría de publicaciones clínicas no permiten hacer una interpretación adecuada de los datos sobre el ensayo. Una documentación más detallada y completa, particularmente en la sección de resultados, permitiría que se evaluara mucho mejor la calidad y el valor de cada ensayo clínico. Además, los investigadores que quisieran confirmar o ampliar los resultados de los ensayos clínicos publicados verían mejorada la capacidad de diseñar posteriores ensayos. Las comparaciones de los resultados entre ensayos publicados y metaanálisis existentes también se facilitarían si se publicara un mayor número de detalles metodológicos, así como también se facilitaría la preparación de nuevos metaanálisis.

Con una calidad superior de las publicaciones clínicas y el apoyo de los directores de las revistas, se lograría cumplir totalmente estos dos objetivos encaminados a ofrecer datos más completos que permitirían mejores interpretaciones. Los directores de las revistas deben decidir si estos objetivos son importantes y también cómo se debería mejorar la calidad. Los directores de las revistas también deberían presionar a los autores

para elevar la calidad en todos los aspectos del proceso de elaboración del ensayo clínico (es decir, diseño, realización, análisis e interpretación del ensayo). En la publicación de ensayos clínicos, se deberían incluir numerosos temas específicos (aunque, con frecuencia, no lo son). La mayoría de ellos atañen a la información que no consta en la sección de métodos y son los siguientes:

1. Intereses económicos (si existen) de los autores en el resultado del ensayo. Por ejemplo, debería indicarse si el ensayo está realizado por académicos con una poderosa relación económica, con una pequeña compañía de biotecnología que se beneficiará de los resultados del ensayo. Algunas revistas exigen ya esta información.

2. Detalles de cualquier modificación del protocolo en el curso del ensayo clínico.

3. Definición de lo que constituye una respuesta clínica positiva o un paciente que responde. Esto permite que el lector considere y evalúe el criterio de lo que constituye una respuesta clínicamente significativa y qué tipos de respuesta pueden ser solamente estadísticamente significativos.

4. Métodos utilizados para la aleatorización (p. ej., variables de estratificación, diseño de bloques).

5. Métodos de selección de pacientes y si éstos se modificaron durante el ensayo. Si así sucediera, manifestar que se compararon los resultados de cada grupo para garantizar la homogeneidad. En muchos ensayos clínicos, se deberá indicar el número de pacientes con los que se estableció contacto, los que se seleccionaron, los que firmaron consentimientos informados y los que completaron cada parte del ensayo.

6. Los años y meses en que se realizó el ensayo.

7. Una descripción relativamente completa de todos los hechos adversos observados. Raramente se mencionan los descriptores específicos sobre hechos adversos.

8. Grado de cumplimiento alcanzado por los pacientes, más los métodos utilizados para determinar el cumplimiento.

9. Grado alcanzado de "ceguera", dispositivos de salvaguardia para garantizar la integridad del ciego y métodos utilizados para evaluar y validar la calidad de ciego del ensayo.

10. Métodos utilizados en ensayos multicéntricos para garantizar una realización similar del ensayo en lugares distintos (p. ej., mesas redondas, intercambio de investigadores, vigilancia rigurosa,

edición de un manual del investigador, adiestramiento de los coordinadores del ensayo).

11. Métodos utilizados para el procesamiento de los datos y procedimientos utilizados de control de calidad (p. ej., doble entrada más evaluación informatizada de las diferencias, comparación del 10 % de los datos brutos totales sobre las formas de recogida de datos con registro informática, visitas locales de auditores autorizados).

12. Otros detalles relevantes del protocolo (p. ej., comité de vigilancia de datos, procedimientos de elaboración y dispensación de medicamentos, criterios de ingreso, gravedad de la enfermedad).

13. Cuando se determinan diferentes objetivos finales en un ensayo, se debería garantizar que en el protocolo se indican los principales que se han utilizado para decidir si el resultado debe considerarse positivo.

14. Muchos de los detalles relacionados con el análisis estadístico que se deberían presentar en una publicación han sido descritos por otros autores (consultar Spilker, 1986, para referencias)³.

Se comprende que haya motivos tanto prácticos como económicos que dificulten la puesta en

práctica de estas sugerencias por parte de los directores de revistas. Sin embargo, la mayoría de estas puntualizaciones se puede formular en pocas frases y no son necesarias largas descripciones. Existe una gran tarea que casi todos los directores pueden realizar para elevar la calidad de los artículos publicados. No es que esté a favor de incrementar la extensión de los ensayos clínicos publicados más de un 5 o un 10 %. Si se llevaran a la práctica, estas modificaciones incrementarían la atención que los autores e investigadores prestan a estas puntualizaciones. El resultado sería una mejoría no solamente en la calidad de la publicación sino también en el diseño de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se diseñaría y realizaría un mayor número de ensayos clínicos sumamente éticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levine RI. Ethics and regulation of clinical research. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1986.
2. Turner P. Clinical trials in elderly subjects. *Postgrad Med J* 1989; 65: 218-220.
3. Spilker B. Guide to clinical interpretation of data. Nueva York: Raven Press, 1986.