

EL ENSAYO CLINICO CONTROLADO

F. JANE

Catedrático de Farmacología.
Unitat de Farmacologia Clínica. Hospital de Sant Pau.
Departament de Farmacologia i Terapèutica. U.A.B.

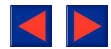
El ensayo clínico es un experimento científico cuidadosamente, y éticamente, planificado que se lleva a cabo en el hombre con objeto de hallar o hacer más eficaz o seguro el tratamiento del sujeto enfermo, evitar la aparición de la enfermedad o mejorar la calidad de la vida¹. O, en el caso del ensayo clínico controlado², un estudio prospectivo que compara el valor de una intervención (medicamento, instrumento, régimen o procedimiento) frente a un control en el hombre. En general, la nueva intervención se compara con una terapéutica estándar. Si ésta no existe, la comparación se establece con pacientes que no están sometidos a una intervención activa. Esto supone que el sujeto puede ser tratado, o bien con un placebo, o no recibir ningún tipo de intervención. El ensayo clínico es por tanto prospectivo, no retrospectivo; es, además, un experimento. Cada sujeto experimental debe ser seguido a partir de un punto bien definido, que es el tiempo cero o basal del estudio. Esta característica distingue el ensayo clínico de otros tipos de investigación, como los estudios caso-control (estudios retrospectivos en los que los sujetos son seleccionados sobre la base de la presencia o ausencia de un suceso de interés), los estudios que emplean controles históricos u otros estudios de tipo retrospectivo, que en cualquier caso no deben ser considerados ensayos clínicos. Por otra parte, si en un estudio prospectivo no existe una intervención, se tratará de un estudio observacional, pero no de un experimento, es decir, de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos con medicamentos, independientemente de sus características, no suelen gozar de una buena imagen dentro de lo que se podría llamar la medicina académica. Excepto en algunos casos relativamente excepcionales, el médico no los considera atractivos o de elevado interés científico³, tanto si es él mismo el encargado de hacerlos, como si debe juzgar sus características y calidad, y la información que proporcionan. Podrían aducirse varias razones para intentar explicar esta situación. Es frecuente que, en el caso de los nuevos fármacos, no se conozca la forma en que interfieren los procesos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad que es tratada, por lo que muchos ensayos se basan en la acumulación de datos, es decir, de experiencia, más que en la comprensión de los mecanismos responsables de los resultados observados. En estos últimos

años, esta situación ha empeorado ya que los protocolos de los ensayos clínicos son muy rígidos y no permiten al investigador el desarrollo de su propia libertad científica. En algunos ensayos clínicos, particularmente los llamados multicéntricos, es frecuente que algunos de los médicos investigadores no intervengan en la confección de los protocolos, ni puedan por tanto modificarlos. En los Comités de Ensayos Clínicos se observa a menudo que cuando se solicita una aclaración determinada al médico investigador en relación a alguna de las características de estos protocolos, éste la desconozca, ya que se limita a proponerlos sin haberlos analizado previamente. Es probable también que, en ciertos casos, se acepte la realización de un ensayo en base a su posible beneficio económico, independientemente de su calidad y de su eventual interés incluso para el propio investigador. Finalmente, la forma en que la prensa no médica trata en ocasiones de los ensayos clínicos no contribuye a estimular el deseo de realizarlos.

Y, sin embargo, el ensayo clínico controlado es indispensable no sólo para el progreso de la terapéutica, sino de la ciencia médica en general. Ello no supone, en forma alguna, negar la importancia de la observación clínica no controlada. Por el contrario, muchos de los más importantes avances en la terapéutica medicamentosa, en las nuevas aplicaciones de los medicamentos (la clorpromacina en la esquizofrenia, el fenobarbital en la epilepsia, la imipramina en la depresión, la lidocaína en las arritmias, el litio en las psicosis maniaco-depresivas, la penicilamina en la artritis, el probenecid en la gota y el propranolol en la hipertensión, para citar solamente algunos ejemplos), e incluso los posibles efectos indeseables (v.gr. la focomelia por talidomida), se han debido a la observación clínica cuidadosa, sobre las que nunca se insistirá suficientemente, en la práctica terapéutica. Por otra parte, también es cierto que observaciones clínicas no controladas han permitido la identificación de medicamentos con efectos notables en enfermedades relativamente bien definidas (en la malaria, en la septicemia, en la hipertensión arterial, en la hiperglucemia), pero esto suele ser la excepción. La mayor parte de los avances terapéuticos se han desarrollado a través de pasos modestos. A menudo, desgraciadamente, las observaciones clínicas han caído en el error, y en algunos casos estos errores sólo han podido descubrirse muchos años después. Tratamientos considerados en su

Recibido el 2-4-986.



momento efectivos sobre la base de observaciones clínicas no controladas, como por ejemplo el empleo de los corticoides en la polineuropatía aguda, en la hepatitis vírica grave o en la apoplejía aguda, o la terapéutica anticoagulante en la trombosis cerebral, no sólo son en realidad ineficaces, sino incluso peligrosos. Algunos medicamentos utilizados «tradicionalmente» no resistirían posiblemente el análisis de un ensayo clínico controlado.

Habida cuenta, pues, del incierto conocimiento de la evolución espontánea de las enfermedades y de las grandes variaciones interindividuales que se observan habitualmente en los valores biológicos, es virtualmente imposible adelantar, sobre la base de observaciones clínicas no controladas, si un nuevo tratamiento ha dado lugar a modificaciones valora- bles en su resolución, en particular si, como ocurre frecuentemente con los medicamentos, éstos no suponen avances espectaculares sobre la terapéutica ya conocida. Sólo el ensayo clínico controlado ofrece la posibilidad de tal juicio, ya que existe un grupo control que, de una forma ideal, es comparable en todos sus aspectos al grupo en que se ha producido la intervención que se considera. En el estado actual de nuestros conocimientos, no existe ningún sustituto del ensayo clínico controlado.

Dentro de las eventuales limitaciones, es del máximo interés perfilar las características de un fármaco o la eficacia de una terapéutica antes de que el medicamento sea utilizado de una forma general. Una vez que medicamentos y procedimientos de beneficios dudosos llegan a formar parte de la práctica médica habitual, la realización de un ensayo clínico puede ser difícil, ética y logísticamente. Un ejemplo de ellos lo constituye el empleo de los anticoagulantes después del infarto de miocardio. No está claro aún si el empleo crónico de anticoagulantes en estas circunstancias es beneficioso o perjudicial; es posible que esta controversia no llegue a ser resuelta nunca. Un ensayo clínico controlado realizado antes de su empleo masivo podría haber salvado vidas y sin duda podría haber ahorrado una importante cantidad de tiempo y dinero. Por otra parte, el progreso de la terapéutica no sólo consiste en la búsqueda de nuevos medicamentos, sino en el perfeccionamiento del empleo de los actualmente disponibles. Por ejemplo, sobre la eficacia y seguridad relativas de diferentes medicamentos para una determinada enfermedad, o sobre las formulaciones galénicas que modifican la farmacocinética y pueden hacer más cómodo y útil su empleo. Sin duda, mucho es lo que queda aún por hacer en este sentido.

Existe una excelente literatura^{2,4,5} sobre la forma en que deben realizarse los ensayos clínicos. Algunos autores⁶ han llegado a señalar que quizá se ha avanzado más en el desarrollo de la metodología de los ensayos clínicos que en el diseño de técnicas para monitorizar, analizar y aprender de la práctica médica habitual. Los ensayos clínicos controlados no deben confundirse con la práctica clínica habitual.

Existen de hecho muchas diferencias entre las dos formas de evaluación de la terapéutica, y ninguna puede substituir completamente a la otra.

A pesar de esta excelente base teórica, es frecuente que muchos ensayos clínicos no alcancen una calidad aceptable, incluso en países con una gran tradición en este sentido. En un reciente análisis⁷ de 67 ensayos clínicos publicados en cuatro importantes revistas médicas (The New England Journal of Medicine, Journal of the American Medical Association, British Medical Journal y The Lancet) mediante el empleo de 11 ítems metodológicos específicos, considerados de importancia para que el lector del artículo determinara la confianza que pudieran merecer las conclusiones del autor, los resultados demostraron que la precisión en la descripción de los mencionados ítems oscilaba entre un 71 % como máximo (NEJM) a un 41 % como mínimo (Lancet) lo que se considera claramente insuficiente. Entre los errores más frecuentes en el diseño de los ensayos clínicos se encuentran la insuficiente definición del (o de los) objetivo(s), la falta de claridad de los criterios de inclusión y de exclusión de pacientes, la decisión sobre el número de pacientes que deben participar, los errores en la asignación que imposibilitan que ésta sea verdaderamente aleatoria, la mala definición de los resultados clínicos a medir, la valoración inadecuada de los efectos terapéuticos, los errores en la decisión sobre la dosis a administrar y la aplicación de análisis estadísticos no apropiados para la muestra estudiada⁸⁻¹¹.

Sir Austin Bradford Hill, en 1962¹² fue el primero en intentar ofrecer una discusión comprehensiva sobre la filosofía y los procedimientos de los experimentos clínicos controlados¹⁰. El profundo sentido y la moderada línea de su obra establece el tenor de lo que debe ser una buena investigación clínica. Por ejemplo: «...las observaciones personales de un puñado de pacientes, hechas y registradas con inteligencia por los maestros de la medicina han sido, y continuarán siendo, fundamentales para el progreso de la medicina. De esto, independientemente de lo estadísticamente mentalizada que esta época esté o pueda llegar a estar, no puede haber ninguna duda». Sin embargo «...uno tiene que recordar que en muchos aspectos las reacciones de los seres humanos frente a la mayoría de las enfermedades son, bajo cualquier circunstancia, extremadamente variables. No todos ellos se comportan de manera uniforme y concluyente. Son diferentes, y es aquí cuando empiezan los problemas. Lo que el médico vio en uno, dos o tres pacientes puede ser observado y registrado inteligentemente: pero lo que vio no está necesariamente relacionado con lo que hizo. La suposición de que existe esta relación en un puñado de pacientes, quizá la mayoría recuperándose, quizá la mayoría falleciendo, hace que se dé crédito a lo que no se debe, o se condene cuando la condena es injusta».

El ensayo clínico controlado adecuadamente diseñado y realizado puede ser científicamente impor-



tante e intelectualmente gratificante, y es indispensable para el progreso de la medicina. Por otra parte, su conocimiento permite al médico decidir por sí mismo si acepta las conclusiones de los ensayos clínicos, las valora o las rechaza, y en consecuencia, le proporciona un medio de análisis riguroso del progreso de la terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Jané F. El ensayo clínico: definición, necesidad, aspectos éticos. En: Debate sobre el Ensayo Clínico en España. Madrid: AMIFE 1983; 19-26.
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets D. Fundamentals of clinical trials. Boston: John Wright. PSG Inc. 1982.
3. Vallvé C. El interés del médico por la farmacología clínica: comparación entre España y el Reino Unido. Med Clin (Barcelona) 1982; 79:31-33.
4. Spilker B. Guide to clinical studies and developing protocols. Nueva York: Raven Press 1984.
5. Spriet A, Simon P. Methodology of clinical drug trials. Basilea, Karger 1985.
6. Lasagna L. Prólogo. En: Spriet A, Simon P. Methodology of clinical drug trials. Basilea: Karger 1985; 5-6.
7. Der Simonian R, Charette R, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. N Engl J Med 1983; 306:1332-1337.
8. Anónimo. Reading between the lines of clinical trials — I. Design; — II. Analysis. Drug Ther Bull 1985; 23:1-3; 5-7.
9. Bland JM, Jones DR, Bennett S, Cook DG, Haines AP, MacFarlane AJ. Is the clinical evidence about new drugs statistically adequate? Br J Clin Pharmac 1985; 19:155-160.
10. Jackson RRP. The evaluation of clinical trials. Postgrad Med J 1985; 61:133-139.
11. Laporte JR, Porta M. El ensayo clínico: valoración de su resultado y ética de su planteamiento y de su desarrollo. En: Debate sobre el Ensayo Clínico en España. Madrid: AMIFE 1983; 37-45.
12. Hill AB. Statistical methods in clinical and preventive medicine. 1.ª ed. Edimburgo: Livingstone 1962; 1-4.