

Los estudios clínicos basados en puntos duros y estadística. Nuevo paradigma; creer o no creer, he ahí el dilema: Segunda parte

Alejandro F Luque Coqui,* Antonio Eguia Balderrama**

RESUMEN

En esta segunda y última de las dos partes analizaremos los componentes de un estudio clínico aleatorizado, su metodología, así como otros aspectos importantes que pueden influir en la interpretación y aplicación de éstos a la práctica diaria.

ABSTRACT

In this second part we will analyze the structure of a clinical randomized trial, its methodology and other important aspects that can influence interpretation and analysis and how to apply in clinical practice.

COMPONENTES Y METODOLOGÍA DE UN ESTUDIO CLÍNICO

Consta de las siguientes etapas: 1) definición del propósito del estudio, 2) diseño del estudio (incluye el protocolo y formulario), 3) conducción del estudio, 4) análisis de los datos, 5) obtención de conclusiones y publicación de resultados.

PAPEL DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

En los estudios multicéntricos debe haber un investigador principal. Previo al inicio, el investigador principal es responsable de la preparación del protocolo. Durante la conducción es responsable también del monitoreo médico (particularmente toxicidad/seguridad) y finalmente al término del mismo debe relacionarse con el encargado de la estadística en relación al análisis y los resultados finales.

EL PROTOCOLO

Éste enuncia toda la información con respecto al propósito, diseño y conducción del estudio. Define qué pacientes son candidatos; qué tratamiento(s) serán los evaluados; cómo la respuesta de cada paciente debe evaluarse; el o los puntos finales, y cómo el estudio será coordinado.

Las partes principales del protocolo son:

Antecedentes y objetivos generales; selección de pacientes (criterios de inclusión y exclusión); pruebas diagnósticas; esquema de tratamientos; métodos de evaluación de la respuesta del paciente; diseño del estudio; arreglos para su registro y cuándo es correcta la aleatorización de los pacientes; tamaño requerido del estudio; monitoreo del progreso del mismo; formulario y manejo de los datos; desviaciones del protocolo; planeamiento del análisis estadístico; responsabilidades del paciente; hojas de información y formas de consentimiento.

¿Cómo se determina el tamaño de la muestra? ¿Cuántos pacientes son necesarios? Estas son preguntas fundamentales. Se usan métodos estadísticos para determinar la cantidad de pacientes que se requieren para alcanzar los objetivos principales del es-

* Cardiólogo, Centro de Diagnóstico Integral. Celaya, Gto.

** Cardiólogo, Hospital Guadalupano. Celaya, Gto.

tudio, si bien influye mucho la disponibilidad de los pacientes y los recursos disponibles. El tiempo estimado del estudio dependerá de la frecuencia de la enfermedad dada.

¿Qué es un estudio multicéntrico?

En una enfermedad relativamente rara. Muchas veces un solo centro no puede reclutar la suficiente cantidad de pacientes para llevarlo a cabo; por tanto, se requiere de varias instituciones o centros hospitalarios, bien sea a nivel nacional o internacional. Los estudios multicéntricos tienen la ventaja de un reclutamiento más rápido, un mayor número de pacientes y un desarrollo más rápido. Por tanto, las conclusiones se extienden a una población mayor y más representativa que las que pudieran obtenerse en un solo centro. Un estudio multicéntrico, por ende, requiere: a) un planeamiento y administración más complejos; b) patrocinio, ya que generalmente son estudios caros; c) necesidad de una buena comunicación y estandarización entre los participantes.

UNIDAD COORDINADORA

Debe existir un centro coordinador en un estudio multicéntrico, éste tiene un papel primordial en el registro, aleatorización, colección y proceso del registro de pacientes, monitoreo de toxicidad y retroalimentación.

¿Qué es la asignación aleatoria?

Para evitar el riesgo de resultados tendenciosos, los pacientes se asignan en forma aleatoria, se "aleatorizan" (en inglés la palabra que se usa es "*randomized*", por lo que esta palabra se podrá escuchar de manera incorrecta como "*randomización*" por algunos colegas de habla hispana), es decir, se distribuyen al azar a las formas de tratamiento estudiadas. Esto es esencial para garantizar que no existan prejuicios en la selección de pacientes a los diferentes tratamientos. El resultado de las dos ramas de tratamiento estudiadas debe mantenerse "ciego" o "enmascarado", de preferencia tanto a los pacientes como a los médicos participantes, es decir, ninguno de los dos sabe cuál es el tratamiento experimental y cuál el control, y éste no se revelará hasta que el estudio concluya.

No siempre es posible hacer estudios "aleatorizados" ya que depende del objetivo del estudio y el tamaño de la muestra, pero son los estudios más confiables para originar cambios en la práctica clínica.

¿Cómo se asigna aleatoriamente un paciente en un estudio clínico?

Se debe seguir la siguiente secuencia: a) paciente con el diagnóstico para ese tratamiento; b) paciente elegible para incluirlo en el estudio de acuerdo al protocolo; c) se acepta al paciente para la "aleatorización"; d) se obtiene el consentimiento por escrito del paciente; e) la asignación al tratamiento se obtiene de la aleatorización preparada por un estadístico y generada por la computadora, y f) se inicia el tratamiento.

¿Qué es el control en un estudio clínico?

Un control o grupo control es o son los pacientes que se usan como comparación, ya sea un fármaco, un procedimiento o una forma de tratamiento (ejercicio, dieta, rehabilitación, etc.).

Formularios y manejo de datos

La necesidad de un registro y proceso de datos exactos es fundamental en cualquier estudio clínico. Un mal almacenamiento de datos llevará obligadamente a conclusiones erróneas. Las formas de llenado de datos deben ser devueltas totalmente llenas y con datos correctos; esto redundará en resultados válidos.

Sólo el llenado adecuado del formulario permitirá un análisis estadístico correcto. El proceso de los datos se realiza a través de todo el estudio. En los estudios multicéntricos cada centro debe tener su propio proceso de datos.

La estadística en los estudios clínicos

La estadística juega un papel básico en cualquier estudio clínico desde la planeación, conducción, análisis provisional, análisis final y comunicación del mismo. La estadística es el lenguaje universal de la ciencia.

El empleo cuidadoso de los métodos estadísticos permite obtener información precisa de los datos, o sea: Definir cuidadosamente la situación; recolectar los datos; resumir con precisión los datos por obtener, y por último comunicar las conclusiones importantes.

En resumen, la estadística es la ciencia de recolectar, describir e interpretar datos. La estadística no es sólo números. El estadista idea los esquemas de aleatorización, aconseja sobre el tamaño de la muestra, realiza criterios para medición de las diferencias entre los tratamientos, así como la frecuencia de respuesta a los mismos. El momento del evento en el

tiempo puede usarse como punto final con los puntos “duros” establecidos como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular o recurrencia de la enfermedad, etc. Estos datos se analizan en curvas de supervivencia realizando análisis (provisional y final) los cuales son responsabilidad del estadista así como su interrelación con un comité independiente de vigilancia.

PAPEL DEL COORDINADOR DEL ESTUDIO

Cuando se inicia un nuevo estudio el coordinador del mismo debe ver si todos los términos y aspectos del protocolo están bien definidos, si las definiciones son claras si la frecuencia en el seguimiento está definida, etc. También debe revisar cualquier nuevo formulario para asegurarse que es claro, fácil de llenar y que contiene la información relevante para el estudio. Una vez que el estudio está en pleno desarrollo se deben vigilar los aspectos de la conducción (regreso de formularios respuesta a preguntas, vigilancia de datos entrada de los mismos, generación de reportes, seguimiento, etc.).

SEGUIMIENTO

Muchos estudios de enfermedades potencialmente letales se hacen para evaluar si el tratamiento puede prevenir o retardar la aparición de una complicación o evento mayor (muerte, muerte cardiovascular, infarto del miocardio o insuficiencia renal, cáncer etc.). Tales estudios requieren habitualmente un periodo relativamente largo de tiempo por lo que el seguimiento debe continuar incluso cuando el estudio haya finalizado para valorar, por ejemplo, efectos a largo plazo, efectos secundarios indeseables del tratamiento, complicaciones, etc.

¿Cómo se analizan y evalúan los datos de un estudio clínico?

Este es un aspecto complejo del estudio. El principal objetivo del estudio es la evaluación del punto final, por ejemplo mortalidad por todas las causas. Sin embargo, también se pueden evaluar puntos que se consideren secundarios como angina inestable, revascularización coronaria, hospitalizaciones (aunque en ocasiones se usan los llamados biomarcadores: fracción de expulsión, nivel de creatinina, etc.), si bien en muchos casos existe mejoría del biomarcador (por ejemplo fracción de expulsión) el desenlace clínico es malo (mayor mortalidad con el inotrópico como mil-

rinona). Por tanto, se prefiere a los desenlaces clínicos como puntos finales.

ASPECTOS ÉTICOS

Todo estudio clínico requiere una evaluación cuidadosa sobre si cumple con las normas éticas establecidas para la participación de pacientes. Esto debe hacerse obligadamente para asegurar la protección de los pacientes participantes durante el estudio. Debe existir siempre un Comité de Ética que vigile cuidadosamente todo el proceso del estudio y se asegure que todos los pacientes participantes estén informados y den su consentimiento para participar en el estudio. La seguridad y bienestar de los pacientes está por encima de cualquier investigación. Las recomendaciones para la investigación biomédica se encuentran en la Declaración de Helsinki desde 1964 con sus subsecuentes actualizaciones.

¿Qué es un estudio ciego?

Básicamente un estudio ciego es aquél en el que el paciente desconoce si está tomando el medicamento experimental o el control (placebo o medicamento activo). En el estudio doble ciego ni el paciente ni el médico que lo asigna saben cuál es el medicamento experimental y cuál es el control. Triple ciego es un doble ciego, en el que además los encargados de analizar los resultados desconocen las intervenciones asignadas. Otra alternativa de emplear un ensayo triple ciego, es que los investigadores y los adjudicatarios sean personas distintas. Un ensayo que no utiliza ciego, se conoce como ensayo clínico abierto (*open label*). El principal beneficio del ciego es reducir el riesgo de ocurrencia de sesgos de información que pueden surgir bajo la influencia física o psicológica del conocimiento de las intervenciones asignadas entre los participantes de un estudio clínico. Está demostrado que los estudios clínicos que no son ciegos tienden a sobreestimar el efecto final de las intervenciones evaluadas y por lo tanto de los desenlaces (*outcomes*). Por otra parte, este tipo de diseño mejora la adherencia de los pacientes a las intervenciones asignadas y aumenta la permanencia de éstos en el estudio, disminuyendo la deserción durante el seguimiento, lo que puede optimizar el rendimiento técnico de este tipo de investigación.

Cuando se usa como control un placebo y éste presenta efectos secundarios o produce síntomas similares al fármaco en estudio durante su administración, es denominado como “placebo activo”. En estudios

que comparan dos fármacos conocidamente efectivos para una patología, el ciego puede ser mantenido mediante el uso de dos placebos, método conocido como doble simulación (*double dummy*). También pueden utilizarse placebos en estudios no farmacológicos, como es el caso de comparaciones de procedimientos como ultrasonografía, acupuntura y en algunas ocasiones procedimientos quirúrgicos. Por último, el ciego es un método que permite reducir los sesgos. La presencia o ausencia de éste no determina necesariamente la validez de un estudio clínico.¹

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El procedimiento para evaluar el efecto de un tratamiento está bien definido (estudio clínico aleatorizado), sin embargo la manera de expresar este efecto no está tan clara para muchos médicos.

Existen varios índices que expresan los resultados de manera distinta, todos ellos son adecuados, aunque cada uno tiene sus ventajas y desventajas. Éstos serían: Riesgo relativo o RR, reducción de riesgo absoluto o RRA, reducción de riesgo relativo o RRR, número necesario a tratar o NNT y el Odds ratio o razón de probabilidad OR y el llamado Hazard ratio o razón de riesgo.² Éstas son algunas de las –desde nuestro punto de vista– nuevas habilidades y destrezas que deben ser enseñadas en las Facultades y Escuelas de Medicina. Aquí incluye el conocimiento elemental sobre lo que significan los diversos índices de evaluación; los detalles sobre su significado fueron publicados por nosotros en un número previo de la revista³ y por lo tanto no entraremos en detalles sobre éstos.

La evidencia sugiere que la RRR se relaciona al efecto del tratamiento *per se*, la RRA al efecto del tratamiento más el riesgo basal de la población estudiada, mientras que el NNT es la clave para individualizar el tratamiento.^{2,3}

¿QUÉ SE HA APRENDIDO DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN MEDICINA CARDIOVASCULAR?

Conforme la medicina entró en la era de la “medicina basada en evidencias o pruebas” la necesidad de entender apropiadamente los métodos cuantitativos ha sido más apremiante. Cuando leemos o planeamos un estudio clínico, los conceptos de validez y generalización proporcionan un marco conceptual amplio.

La investigación clínica sólo tiene significado cuando tiene validez interna y cuando los resultados pueden aplicarse más allá de la población estudiada y lo que es-

tos estudios han mostrado podríamos resumirlo en los siguientes puntos de acuerdo a Califf y DeMets.^{4,5}

1. El beneficio de la mayoría de los fármacos CV es menor del que se pensaba. Las reducciones de riesgo relativo rara vez exceden 30-35%, esto significa que el desenlace de los pacientes está dado más por la historia natural que por los tratamientos médicos y por tanto se requiere de la polifarmacia para alcanzar el mejor desenlace posible. Anticipando que la respuesta aguda no necesariamente predice la respuesta crónica, la experiencia personal del médico no es capaz de evaluar la magnitud de este efecto para prevenir eventos futuros en una enfermedad crónica. Conforme más tratamientos benéficos se desarrollen para epidemias como hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad coronaria, etc., es más probable que la diferencia clínica significativa sea menor.
2. Se parte del principio de que los estudios clínicos muestran que la mayor parte de los tratamientos efectivos en una población dada y un diagnóstico dado rara vez le harán daño a un subgrupo de esta misma población (interacción cualitativa). Esto se puede ver en tratamiento antiplaquetario, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o trombolíticos en donde se ve la consistencia del tratamiento en subgrupos. Aquí el problema será cómo justificar el no dar ese tratamiento benéfico a pacientes con tal diagnóstico. Una interacción cuantitativa se da cuando existe diferencia en la respuesta a un tratamiento pero la dirección del efecto (benéfico o riesgoso) es la misma en ambos grupos. Estas interacciones son frecuentes, así que los pacientes más enfermos serán más beneficiados que los menos enfermos. Esto es lo contrario de lo que el médico ve, ya que los menos enfermos tienen mejor desenlace, lo que hace de la experiencia clínica una forma incorrecta de valorar, puesto que el paciente menos enfermo evolucionará mejor, incluso sin el tratamiento. Por tanto, en vez de seleccionar pacientes menos enfermos que evolucionen mejor, debemos seleccionar pacientes más enfermos que evolucionen mejor con el tratamiento que sin él. Esta es la llamada “paradoja clínica”.
3. Los tratamientos se han basado en la fisiopatología. El objetivo es que el tratamiento bloquee o aumente ciertos mecanismos compensatorios. Sin embargo, es frecuente que los tratamientos hagan cosas que van más allá del objetivo inicial. Algu-

nas veces estos objetivos inesperados son benéficos (inhibidores de la ECA) y en otros no (COX_2). Aquí más que decir “primero no hacer daño” quizá deberíamos decir “cuando seleccionemos un fármaco, tratar de hacer más bien que mal”.

4. Los estudios clínicos tienden a valorar un fármaco a la vez. Sin embargo, los pacientes en su mayoría toman varios fármacos y las interacciones de éstos son complejas. Por ejemplo, se sabía que los inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa tenían interacción con inhibidores de la trombina, como tratamiento adjunto en la ICP. También se vio que con aspirina y IECA en estudios iniciales la aspirina nulificaba a los IECA's pero una revisión sistemática mostró que aunque no lo nulificaba sí disminuía su eficacia. Por tanto, tratar de no combinar tratamientos nuevos, sobre todo si usan la vía del citocromo p 450.
5. Muchos tratamientos pueden tener efectos diferentes a corto y a largo plazo. Esto se ha visto en procedimientos quirúrgicos en donde el paciente acepta el riesgo inicial a cambio de un beneficio a largo plazo. En cirugía coronaria el riesgo no disminuye, hasta después de 1 año.

¿Recuerdan el ponderex?

Fenfloramina-fentermina, este fármaco reducía peso en el paciente (estudios a corto plazo) pero producía cardiopatía valvular (largo plazo)⁸ ¿Y la terapia hormonal de reemplazo? En el estudio estrogen/progestagen replacement study (HERS) la administración de THR en mujeres posmenopáusicas con útero intacto tuvieron un exceso de eventos trombóticos en el primer año que disminuyeron durante el seguimiento hasta el cuarto año.⁹ Esto debe animar a los médicos a participar en estudios a largo plazo e informar sobre efectos indeseables observados.

6. El término efecto de clase se usa para describir el efecto de fármacos con el mismo objetivo biológico. Por ejemplo: Los revisores de antiagregantes plaquetarios dijeron que los antiplaquetarios reducen eventos isquémicos. Por tanto, trataron de poner en un mismo grupo a todos estos agentes, pero cuando los revisores analizaron a la aspirina sola, vieron poco efecto de ésta en pacientes con vasculopatía periférica. El estudio “clopidogrel *versus* aspirin in patients at risk of ischaemic events” (CAPRIE)¹⁰ mostró un pequeño pero significativo beneficio del clopidogrel *vs* aspirina

y lo interesante es que el beneficio fue mayor en pacientes con vasculopatía periférica.

7. Los tratamientos modernos son más potentes biológicamente, lo cual los hace más benéficos o dañinos según sea el paciente o aun en el mismo paciente, por ejemplo la cisaprida como causante de muerte súbita o la toxicidad de mibefradil.
8. La actual explosión de medicamentos y el aumento de la edad de la población ha hecho que nos fijemos en el costo de los fármacos. La forma de entender la mínima diferencia clínica significativa es en el contexto del costo pagado por el beneficio derivado de ésta. Es bien claro que no todos los medicamentos útiles son para todos los pacientes. Nuevos tratamientos = a costos adicionales. Incluso con tratamientos altamente efectivos, partiendo de la base de que los tratamientos son paliativos. Entonces la pregunta no es ¿le ahorrará dinero al paciente con este tratamiento? Sino más bien ¿el costo vale la pena? En prevención secundaria la relación costo-beneficio es muy favorable al tratamiento. En prevención primaria no es tan claro, así que el mensaje es: A mayor riesgo del paciente (nomograma) mayor costo-beneficio, usando siempre tratamientos con utilidad demostrada.

¿QUÉ PAPEL JUEGA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS?

El papel que juega la industria farmacéutica en la generación y patrocinio de los estudios clínicos ha creado un gran escepticismo en el gremio médico, tanto en nuestro país como en muchos otros lugares en donde al parecer, sin importar el prestigio de los investigadores, muchos grandes estudios en medicina cardiovascular son ignorados por la comunidad médica (internistas, médicos generales, etc.).

¿Qué tanto en realidad interviene la industria farmacéutica en los estudios clínicos? Lexchin y cols.¹¹ analizaron 30 estudios y concluyeron que existe una predisposición sistemática que favorece a los productos hechos por la compañía financiadora de la investigación. Las explicaciones incluyen la selección de un comparador inapropiado para el producto investigado y lo tendencioso de la publicación, si bien los estudios en general eran de buena calidad.

La presentación selectiva de datos, la presión sobre los investigadores, las ataduras a las líneas de la compañía, la supresión de datos negativos son sólo algunas de las quejas de los investigadores en contra de la industria farmacéutica a la hora de hacer estudios clínicos. Con las compañías tratando de controlar los es-

tudios clínicos cada vez más, ¿están los cardiólogos perdiendo de vista el aspecto científico? ¿Los investigadores hacen esfuerzos serios para asegurar que se publiquen los resultados reales? Ahora bien ¿cómo la comunidad médica puede confiar o estar satisfecha de que las conclusiones son las correctas?

¿Quién decide qué es lo real y cómo presentarlo? ¿Cómo puede la comunidad médica saber si los resultados no están influenciados? En realidad la comunidad médica no lo sabe y sólo le queda la esperanza de que los investigadores principales están diciendo la verdad y confiar, analizando cuidadosamente los resultados; de esta manera podremos saber qué tan tendenciosa puede ser una publicación determinada.

PAPEL DE LAS REVISTAS MÉDICAS EN LAS REGLAS DE REVELACIÓN

Esta situación se ha dirigido recientemente en las Revistas Médicas más serias, con nuevas reglas a los autores para revelar su relación con la industria farmacéutica en sus estudios.

Estas reglas establecen actualmente que los autores deben decir qué relación tienen en detalle con sus patrocinadores. Además, las revistas insisten en que el autor principal debe firmar que acepta la responsabilidad total por la realización del estudio, los resultados, con acceso total a los mismos y la decisión absoluta sobre su publicación. El aspecto más importante al presentar o publicar es el diseño exacto del protocolo, es ahí donde se puede ver si los datos concuerdan con lo expresado o no por los investigadores.

Para terminar, debemos decir que aunque lo ideal sería que los fondos para una investigación debería provenir del Gobierno, esto es muy difícil de obtener y se requiere de la coparticipación con la industria farmacéutica; por tanto, más que iniciar una guerra contra las compañías farmacéuticas, debe existir una regulación que permita una convivencia entre quien investiga y quien patrocina y una regulación gubernamental y pensar que sólo un estudio realmente independiente y coparticipativo debe ser el modelo de estudio clínico moderno. Parece ser que la tendencia alienta a lograr un equilibrio de fuerzas y que la industria farmacéutica patrocine estudios que validen el beneficio de sus fármacos sin intervención di-

recta en el mismo, como ha sucedido en el estudio ASCOT.¹²

BIBLIOGRAFÍA

1. The European Agency for Evaluation of Medicinal Products. *Statistical Principles for Clinical trials*. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/036396en.pdf>
2. Abaira V. *Medidas del efecto de un tratamiento (I): Reducción absoluta del riesgo reducción relativa y riesgo relativo SEMERGEN*. 2000; 26: 535-536.
3. Luque CAF, Balderrama AE. Carta al editor. *Rev Mex Cardiol* 2003; 14 (3): 98-102.
4. Abaira V. *Medidas del efecto de un tratamiento (II): odds ratio y número necesario para tratar SEMERGEN*. 2001; 27: 418-420.
5. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I. *Circulation* 2002; 106: 1015-1021.
6. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part II. *Circulation* 2002; 106: 1172-1175.
7. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
8. Peterson J, Lauer MS. Cleveland. *Clin J Med* 2001; 68: 569-574.
9. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-588.
10. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
12. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1167-1170.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR for the ASCOT investigators. Prevention of Cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.

Dirección para correspondencia:

Dr. Alejandro Luque Coqui.

Hnos. Aldama 240 Centro,
Celaya, Gto. C.P. 3800.