

EL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO POR SORTEO, EJEMPLO DE RIGOR CIENTÍFICO APLICADO EN BENEFICIO DE LOS PACIENTES

Arnulfo H Nava Zavala

Palabras clave: Investigación clínica. Metodología de investigación. Ensayo clínico controlado.

Key words: Clinical research. Research methodology. Controlled clinical trial.

En Medicina, al hablar de investigación clínica nos referimos en general a toda aquella investigación claramente relacionada con los pacientes de manera directa o indirecta. El origen de la investigación clínica no es difícil de intuir, probablemente nace como parte inherente a la atención a los pacientes y su método inicial fue la observación de fenómenos por parte del médico. Estas observaciones, generalmente no sistematizadas y dependientes de las características del observador, influían por supuesto en la impresión que cada médico se iba formando respecto a cada fenómeno, en algunos casos se limitaban a describirlo de acuerdo a su percepción, en otros además se planteaban explicaciones acerca de su origen o patogenia. En estas condiciones, una de las decisiones más importantes en la atención a los pacientes como lo es el tratamiento a administrar, se basaba principalmente en la opinión del médico tratante, la cual en el mejor de los casos se apoyaba en información anecdótica. El sentido de ordenamiento de la información obtenida de las observaciones se fue desarrollando y condujo a descripciones acuciosas de diversas entidades, sin embargo el procesamiento posterior de dicha información no tenía un patrón uniforme y estaba condicionado a la interpretación que cada médico le daba, permitiendo que con base a exactamente los mismos datos de la misma observación existieran tantas interpretaciones como médicos involucrados, siendo la mayoría de estas interpretaciones discordantes entre sí.

La noción de que era necesario tener evidencia más firme científicamente para evaluar los resul-

tados de los tratamientos fue ganando terreno entre las prioridades de los médicos académicos, habiendo desde intentos rudimentarios en los que se hacían comparaciones de series de pacientes que no coincidían en tiempo, lugar, médico tratante ni método de seguimiento, pero que tenían diagnósticos razonablemente semejantes y que habían recibido diferentes tratamientos, hasta estudios prospectivos con intentos de asignación ciega de tratamiento. Es importante mencionar que como cita Doll,¹ han existido intentos de estudios en donde la asignación de las maniobras a comparar no dependía exclusivamente del investigador. Uno de estos intentos, sólo una propuesta ya que no se realizó, fue el de van Helmont en 1662 en el que proponía dividir una muestra de pacientes con "fiebres, pleuresía" en dos grupos de igual numero, asignar el tratamiento correspondiente a cada grupo y después comparar cuantas muertes había en cada grupo. El concepto de controlar por sorteo la asignación de maniobras fue inicialmente utilizado en agricultura y posteriormente llevado a investigación clínica. Como se cita en la publicación científica de Hróbjartsson,² entre los trabajos iniciales en que es claramente identificable una estructura de ensayo clínico controlado destaca el ensayo clínico de Fibiger de evaluación del tratamiento con suero de la difteria. Este trabajo fue publicado en 1898 en idioma danés y la traducción al inglés de los principales segmentos se encuentra disponible en el domicilio del British Medical Journal (www.bmjjournals.com) en la red cibernética internacional. Las características principales del estudio de Fibiger incluyen:

Subdirección de Servicios de Diagnóstico y Tratamiento. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
(INCICH. Juan Badiano No. 1. 14080. México, D.F.)

Fax: (52) 5573-0994. E-mail: navazava@hotmail.com

Aceptado: 29 de junio de 1999

a) se trató de un ensayo clínico controlado con un número grande de sujetos estudiados, b) hizo énfasis el principio metodológico de asignación de la maniobra terapéutica por sorteo, c) la manera de sortear fue elemental pero operativa, se basó en el día de ingreso al estudio y permitió crear dos grupos comparables, d) la planeación, ejecución y manera de informar los resultados del estudio fueron de buena calidad, e) se demostró la utilidad del tratamiento con suero en difteria, f) fue el primer ensayo clínico controlado ejecutado adecuadamente informado en la literatura científica. Por supuesto este trabajo recibió también críticas importantes que hicieron incluso dudar de la interpretación de sus resultados, en términos estrictos la asignación de la maniobra en realidad fue con un sorteo deficiente.

Este proceso de maduración en la metodología de investigación clínica fructificó en 1948, fecha en que se publicó el primer ensayo clínico controlado por sorteo (ECC) como lo conocemos actualmente.³ El jubileo de este hecho en 1998 ha sido acertadamente señalado.¹

La aparición del concepto de ECC hace 51 años en una forma ya más depurada, ha permitido que la investigación clínica disponga de una herramienta que se aproxima mucho más a condiciones de verdadero experimento, concediendo que idealmente en el experimento el investigador controla todas las variables y por lo tanto cualquier efecto detectado puede ser atribuido a la maniobra administrada por el investigador. Analizando el párrafo anterior, es evidente que el investigador clínico en una proporción dominante de sus proyectos no controla todas las variables, en muchas ocasiones por limitaciones técnicas y en muchas otras por consideraciones éticas. En ocasiones el investigador clínico está en condiciones de controlar las maniobras a administrar al paciente, por supuesto contando con su consentimiento; este procedimiento puede perfeccionarse “cegando” tanto para él como para el paciente la posibilidad de identificar cual de las maniobras se le ha asignado. Sin embargo, aún en estas condiciones existe una cantidad importante de factores que pueden intervenir para sesgar el curso y los resultados de la investigación, entre ellos se cuenta la forma en que se decidirá que maniobra o tratamiento se asignará a cada grupo de pacientes. Si esta forma de asignación de maniobra no

es correcta puede dar lugar a algún sesgo de selección. A este respecto la mejor medida de control es la asignación de la maniobra a los pacientes mediante sorteo; en general se acepta la asignación mediante tablas de números aleatorios con la modalidad de bloques balanceados. Esta asignación de la maniobra por sorteo aumenta las probabilidades de que con un número apropiado de sujetos los grupos de pacientes que reciban las diferentes maniobras quedaran distribuidos de manera homogénea en cuanto a sus características, lo que aumenta las probabilidades de que sean comparables.

Es claro que el ECC es una valiosa herramienta de investigación clínica que ha sido factor determinante en la obtención de conocimiento científico en muy diversas áreas de la medicina. Es válido afirmar que por sus características, el ECC es uno de los factores que más ha aportado en la transformación de la medicina de una actividad basada en dogmas a una actividad en la cual la generación de conocimiento sigue lineamientos científicos. Se ha llegado incluso a proponer, sin lograr consenso, que el ECC es el más importante desarrollo en medicina en el Siglo XX.⁴ El auge que ha tenido la aplicación de este tipo de estudio para la obtención de conocimiento en investigación clínica guarda relación con el hecho de que es el modelo más apropiado para la evaluación de maniobras terapéuticas, en particular la administración de medicamentos. Por esta razón la industria farmacéutica, que ha tenido un impresionante desarrollo comercial en los últimos 50 años, ha impulsado la evaluación de sus productos terapéuticos en estudios diseñados como ensayo clínico controlado. Sin embargo, el diseño de ECC puede aplicarse también para evaluar otro tipo de maniobras y no sólo fármacos, aunque al evaluar otro tipo de maniobras pueden emergir problemas operativos importantes, en especial la imposibilidad de cegar la maniobra, como puede ocurrir al comparar opciones éticamente equivalentes de tratamientos quirúrgicos con las cuales los cirujanos y enfermeras generalmente sabrán que opción de maniobra recibió el paciente.

Por lo tanto, es igualmente importante para el investigador clínico conocer cual es la opción ideal del tipo de estudio de investigación necesario para responder a una pregunta así como ser capaz de identificar la factibilidad de realizar dicho

estudio. En caso de no ser posible efectuarlo, proponer cual es el tipo más adecuado de estudio de investigación que se puede llevar a cabo de acuerdo a las condiciones que lo rodean para responder a esa pregunta.

Es conveniente recordar que el ECC, cuando se planea y ejecuta correctamente, es una poderosa herramienta de la investigación clínica. Sin embargo, como muchos otros procedimientos de investigación clínica, debe ser evaluado cuidadosa y sistemáticamente con el fin de documentar su calidad. Es cierto que en la actualidad la planeación y ejecución de un ECC de alta calidad requiere de la participación de un grupo de profesionales de diversas áreas, dependiendo del problema o maniobras que se estén evaluando. No es descabellado mencionar que como cuando se analiza en términos literarios un escrito en cuanto a fondo (mensaje último o idea que pretende expresar o transmitir dicho escrito) y forma (acomodo del lenguaje para expresarse en prosa, verso, etc.), los expertos que se requieren para un buen ECC tendrían que ver con el "fondo" del mismo

(validez o pertinencia de la pregunta central, de los tratamientos o maniobras que se desean comparar) como con la "forma" (equipo técnico que permite que dos o más drogas diferentes se administrén exactamente con la misma presentación o aspecto, personal que prepara las formas de recolección de datos, etc.) y en especial la presencia de expertos con un manejo o visión integral incluyendo "fondo y forma" que permitirían una mejor capacidad de diseño del estudio así como de ejecución del mismo. Estos expertos permitirán identificar algunas de las características no deseables de los ECC, llamadas genéricamente "sesgos" y que como lo ha expresado acertadamente Sergio Ponce de León en diferentes disertaciones sobre metodología de investigación clínica, constituyen las "enfermedades" de los estudios de investigación incluyendo por supuesto los ECC.

La ortodoxia científica debe ser parte de las características del ejercicio de la Medicina, sin olvidar acompañarla de la carga de humanismo que requiere la atención a los pacientes.

REFERENCIAS

1. DOLL R: *Controlled trials: the 1948 watershed*. BMJ 1998; 317: 1217-1220.
2. HRÓBJARTSSON A, GOTZSCHE PC, GLUUD C: *The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria*. BMJ 1998; 317: 1243-45.
3. Medical Research Council Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. *Streptomycin treatment for pulmonary tuberculosis*. BMJ 1948; ii: 769-82.
4. Editor's choice. *Fifty years of randomised controlled trials*. BMJ 1998; 317: 0.