

Juan O. Talavera,
Rodolfo Rivas-Ruiz

Investigación clínica IX Del juicio clínico al ensayo clínico

Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica,
Coordinación de Investigación en Salud,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social,
Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan O. Talavera.
Correo electrónico: jotalaverap@uaemex.mx

Resumen

Se describen dos estrategias para entender la causalidad y documentarla con la mejor evidencia: el juicio y el ensayo clínico. En el primero se identifican el estado basal, la maniobra y el desenlace, cada uno con características que muestran la complejidad del fenómeno de causalidad, cuyo control permite evitar errores sistemáticos: en el estado basal, el ensamble inadecuado y el sesgo de susceptibilidad; durante la aplicación de la maniobra, el sesgo de ejecución; en la medición del desenlace, los sesgos de detección y transferencia. En el ensayo clínico se mencionan las tácticas que intentan aislar el efecto de la maniobra principal del de otros componentes del fenómeno de causalidad previamente descritos en el juicio clínico. Para ello se aprovechan la oportunidad de manipulación de la maniobra y la temporalidad en la relación causal. Entre sus características están la asignación y el cegamiento de la maniobra, la factibilidad de la detención anticipada de ésta, el análisis de acuerdo con la adherencia de la maniobra, los grupos por comparar, la temporalidad de la maniobra comparativa y el consentimiento informado. Cuando el médico aplica consciente y estructuradamente este conocimiento con su paciente, mejora su eficiencia y acerca la práctica médica a la investigación clínica.

Palabras clave

ensayo clínico
sesgo

Summary

Two strategies to understand and document causality are: 1) clinical reasoning (CR) and 2) clinical trial (CT). CR identifies: basal state, maneuver and outcome. These components show us the complex of causality, its identification and control allows us to avoid systematic errors, such as: at baseline-improper assembly and susceptibility bias, during the application of the maneuver-performance bias, and at measurement of outcome-detection and transfer bias. In the CT tactics attempt to separate the effect of the main maneuver from the effect of other components that participate in causality previously described in CR. CT takes advantage of its characteristics: the opportunity to manipulate the maneuver and the temporality into the causal relationship. Some features to highlight are: the allocation of the maneuver, blinding of the maneuver, the feasibility of early interruption of the maneuver, the analysis according to maneuver adherence, the groups to compare, the timing of comparative maneuver, and the informed consent. Each occasion the clinician applies all this knowledge and skills, in a conscious way and structured, he improves his efficiency and align medical practice with clinical research.

Key words

clinical trial
bias

En “Investigación clínica III” de esta misma serie se abordó el razonamiento clínico (juicio clínico) como modelo lógico para explicar el fenómeno de causalidad, previamente descrito por el doctor Alvan Feinstein en sus libros *Clinical Biostatistic* y *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research*, al que refiere que todo médico sensato debe conocer. Nos atrevemos a decir que no tan solo todo médico sensato lo conoce, sino que lo aplica durante su práctica clínica. Sin embargo, en ocasiones le falta hacerlo en

forma consciente y, en consecuencia, estructurada. De igual forma en el número I de esta misma serie se mencionaron los diseños de investigación como una estrategia para obtener la evidencia de dicha causalidad. Dentro de ellos, el ensayo clínico aporta la evidencia de mayor calidad.

El presente artículo muestra estas dos estrategias para explicar y documentar el fenómeno de causalidad, e intenta mostrarlas en paralelo de tal manera que a partir de una se entienda con facilidad la razón de la otra:

- El *juicio clínico*, o razonamiento clínico/arquitectura de la investigación clínica, como descripción fenomenológica de la investigación clínica.
- El *ensayo clínico*, como diseño que ofrece la mayor calidad de la información durante el proceso de investigación clínica, al intentar controlar o cuando menos documentar la participación de todo componente dentro del fenómeno de causalidad.

Juicio clínico

En el razonamiento clínico para explicar el fenómeno de causalidad se describen estado basal, maniobra y resultado y sus características, así como cinco fuentes de error sistemático en las que se puede caer al omitirlas: dos en el estado basal, una durante la aplicación o medición de la maniobra y dos en el desenlace.

Fuentes de error en el estado basal (figura 1)

- Ensamble inadecuado*. Generalmente se presenta cuando se omiten componentes de la demarcación diagnóstica. Está definido por el lugar de donde proviene la población, los criterios diagnósticos y los criterios de selección.
- Sesgo de susceptibilidad pronóstica*. Generalmente se observa cuando se omite la estratificación pronóstica. En él se deben considerar todos los factores presentes en el

estado basal que pueden impactar en el desenlace, independientemente del efecto de la maniobra.

Fuentes de error en la maniobra (figura 2)

- Sesgo de ejecución*. Suele presentarse cuando no se consideran los distintos componentes para tener una potencia óptima de la maniobra, por lo que la calidad de la maniobra resulta deficiente; así como cuando no se consideran aquellas acciones que la acompañan antes, durante o después, y que se conocen como comaniobras o maniobras periféricas. Además, se debe de especificar la comparabilidad de la maniobra (eficacia, efectividad y eficiencia), así como la multiplicidad de maniobras y la concurrencia temporal de la maniobra comparativa.

Fuentes de error en el desenlace (figura 3)

- Sesgo de detección*. Identificación desigual del desenlace, ya sea por sospecha diagnóstica o por desigual número de evaluaciones del desenlace entre los grupos.
- Sesgo de transferencia*. Pérdida de seguimiento de pacientes no debidas al azar. El incremento de 20 % del tamaño de muestra no resuelve el problema cuando las pérdidas están asociadas con la maniobra, simplemente mantiene la estabilidad de los datos para que durante el análisis estadístico se conserve el poder de la prueba.

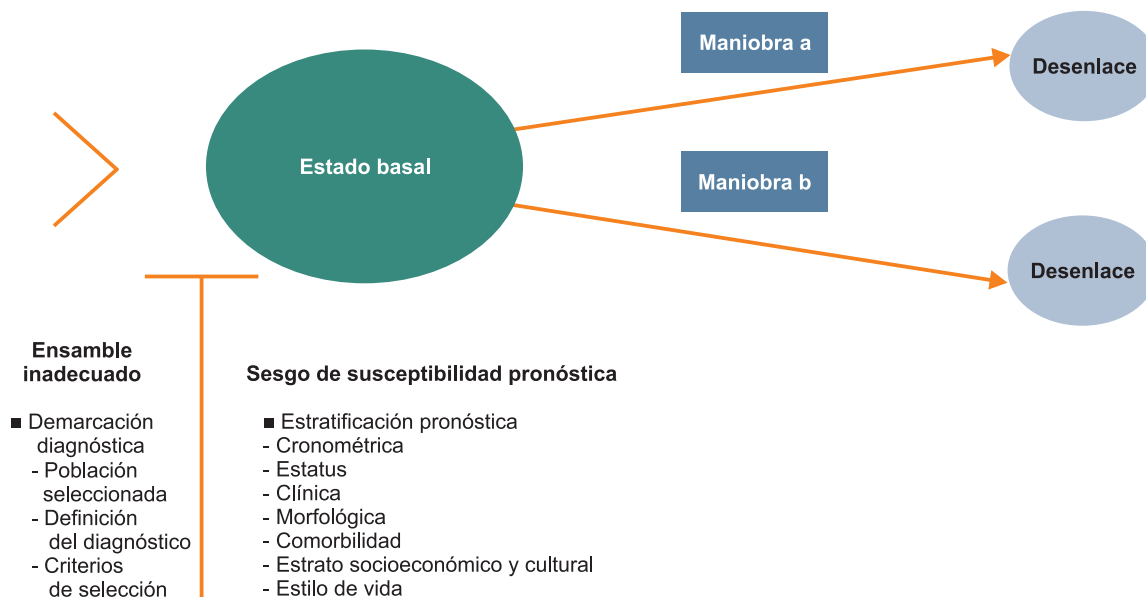


Figura 1 | Características por considerar en el estado basal para evitar un ensamble inadecuado y el sesgo de susceptibilidad

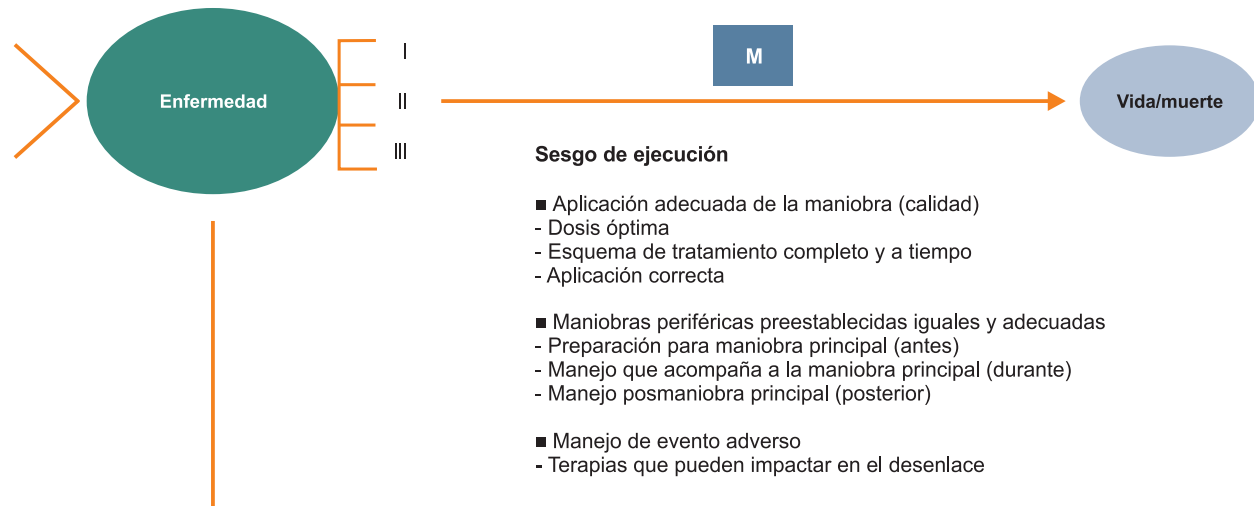


Figura 2 | Características por considerar en la maniobra para evitar el sesgo de ejecución

Ensayo clínico

El ensayo clínico permite obtener la información de tal calidad que intenta aislar el resultado que provoca la maniobra principal sobre el estado basal, controlando los componentes que pueden participar en el desenlace o provocar una evaluación sesgada del mismo. El ensayo clínico, a diferencia de los estudios observacionales, permite manipular la maniobra, lo que le confiere características propias.

Dentro de las características que acompañan a la maniobra, ya sea en un periodo anterior inmediato, durante o en un periodo posterior, las siguientes son exclusivas del ensayo clínico (figura 4):

- *La asignación de la maniobra:* es la característica distintiva entre el ensayo clínico y otros diseños, ya que solo el ensayo clínico da la oportunidad de asignar la maniobra. La asignación aleatoria de la maniobra busca generar grupos de con-

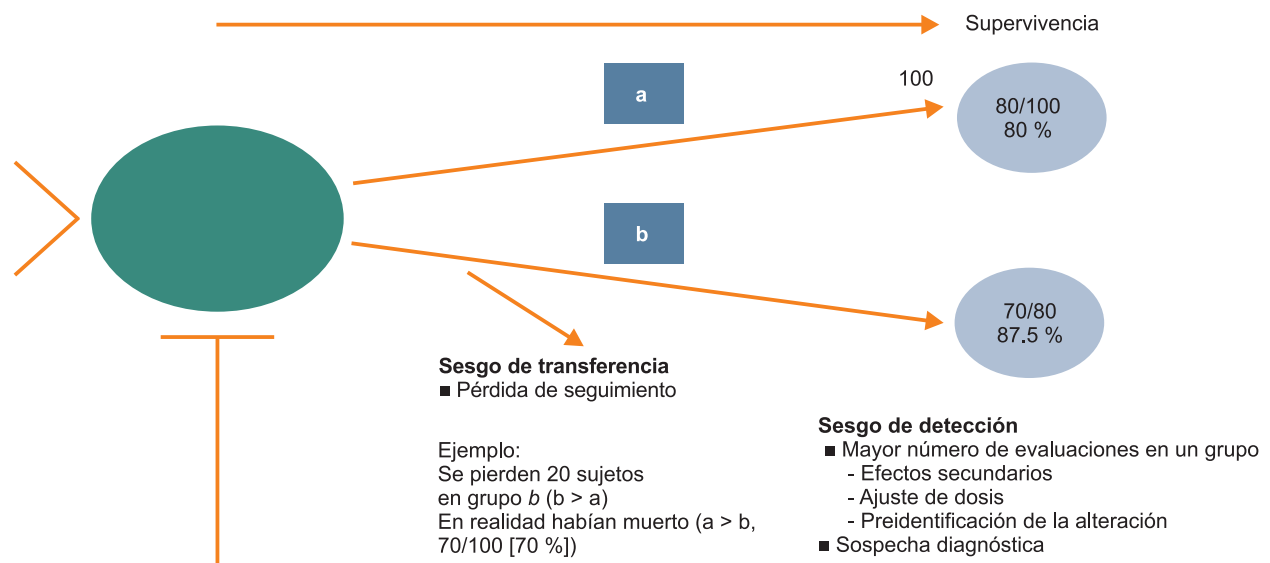


Figura 3 | Características por considerar en el desenlace para evitar el sesgo de detección diagnóstica y de transferencia

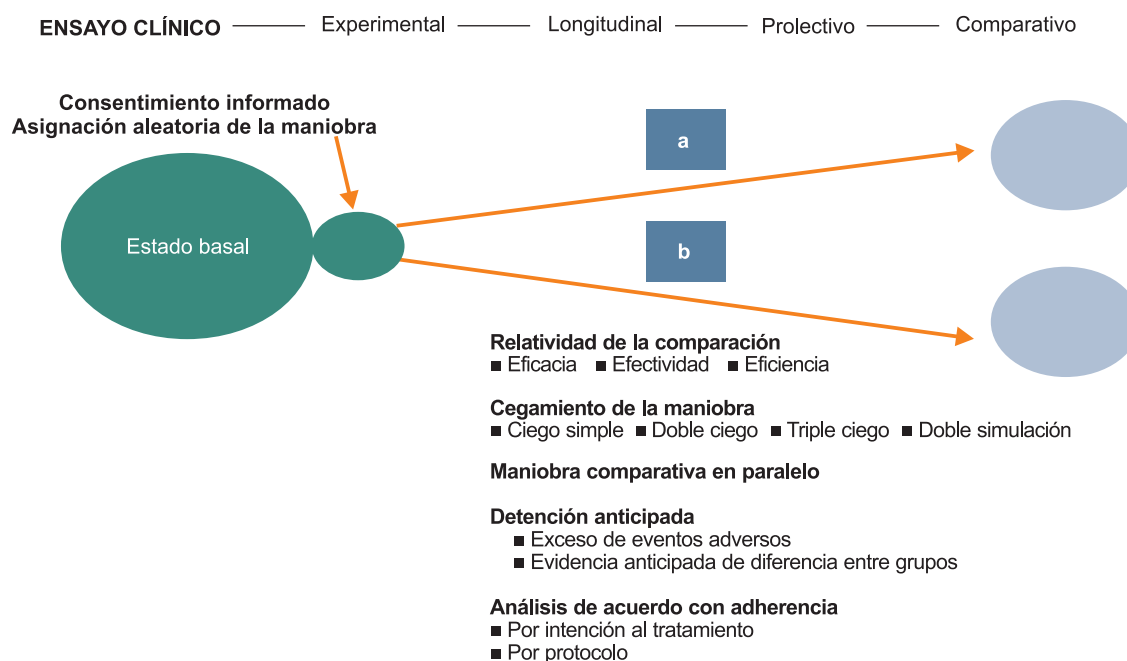


Figura 4 | Características del ensayo clínico

diciones basales similares entre las distintas maniobras (para evitar sesgo de susceptibilidad pronóstica), evitando de esta forma discrepancias que pudiesen posteriormente ser las causantes de diferencias en el desenlace. Si bien es una estrategia altamente popular, no evita la presencia del fenómeno de “transestratificación” ni especifica el impacto de la maniobra en distintos estratos de pronóstico (véase “Investigación clínica III”), este fenómeno se puede prever si se realiza una asignación aleatoria por bloques, siempre y que el análisis de los resultados sea al interior de cada bloque y no solo en forma global. De igual forma, la asignación aleatoria tiene otras funciones como el respeto al principio ético de proveer a cada individuo la misma probabilidad de recibir la maniobra experimental, y la posibilidad de que queden asignados a cada brazo de tratamiento sujetos con similares probabilidades de apego a la maniobra (para evitar sesgo de ejecución). Por último, cabe mencionar que la asignación aleatoria facilita el cegamiento de la maniobra.

- **Cegamiento de la maniobra:** esta estrategia busca principalmente evitar que la subjetividad participe en la evaluación del desenlace (para evitar sesgo de detección). Se subdivide en tres categorías dependientes de quienes dentro del proceso de investigación desconocen la maniobra de tratamiento:

- Ciego simple:** se considera cuando el paciente ignora qué tratamiento está recibiendo, es decir, desconoce a qué maniobra fue asignado.
- Doble ciego:** cuando el paciente y el investigador desconocen el brazo de tratamiento.

- Triple ciego:** cuando el paciente, el investigador y quien analiza los datos desconocen el brazo de tratamiento.

Aunado a esto, cuando la forma de aplicar un medicamento es diferente (por ejemplo: el fármaco *a* se aplica dos veces al día y el fármaco *b* tres veces al día; o fármaco *a* se administra vía oral y el fármaco *b* en forma intramuscular), o cuando la imagen física del fármaco es distinta (fármaco *a*, pastilla azul; fármaco *b*, amarilla), se utiliza la doble simulación (*doble dummy*), por ejemplo si el paciente recibe el fármaco *a* solo dos veces al día y el *b* tres veces, al *a* habrá que agregar tres placebos del *b*, que deberá tomar de igual forma tres veces al día y al *b*, dos placebos del *a* que habrá de tomar dos veces al día.

- **Detención anticipada:** los ensayos clínicos pueden ser interrumpidos por dos razones inherentes al tratamiento: diferencia anticipada entre los grupos en el desenlace principal, siempre y que no exista probabilidad de que dichas diferencias se pierdan al tener la muestra o el seguimiento completo; y por la presencia de eventos adversos, por arriba del intervalo de confianza superior de 95 % estimado de acuerdo con el tamaño de muestra o periodo de seguimiento correspondiente.
- **Análisis de acuerdo con la adherencia a la maniobra:** difícilmente un ensayo clínico con periodo de seguimiento que supere unos cuantos días, llega al final con un apego de todos los participantes cuando menos a 80 % de la manio-

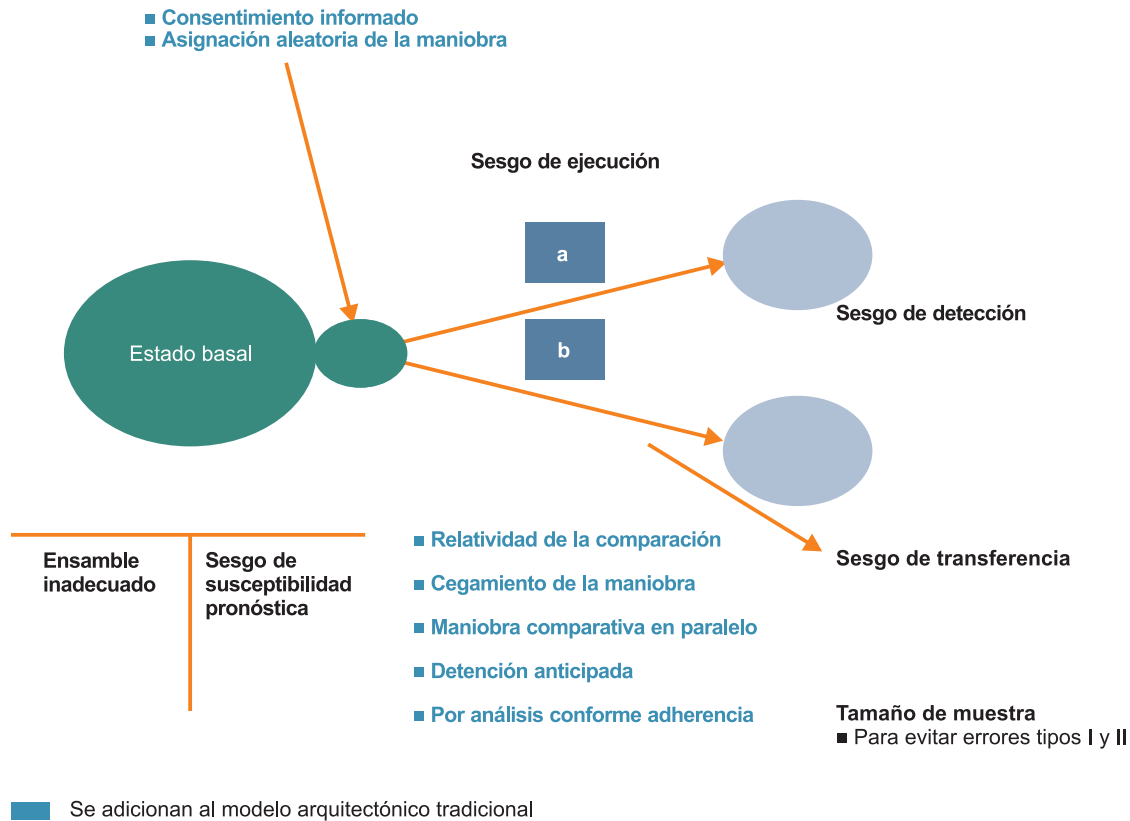


Figura 5 | Características del ensayo clínico en paralelo al razonamiento clínico

bra (por ejemplo: consumo del fármaco en 80 % de las dosis). En general se espera que entre los grupos de tratamiento los pacientes que no se apegaron sean similares en número y características —basales y en maniobras periféricas—; de igual forma, que los sujetos con falta de apego sean de características similares a quienes llegaron al final del estudio con un apego adecuado. Es así que asumiendo falta de apego al azar entre los grupos, se analizan los datos a través de dos estrategias:

- Análisis por intención a tratamiento (*intention to treat analysis*),** la cual se caracteriza por incluir por igual en la evaluación del desenlace a los sujetos que cumplieron con un apego adecuado ($\geq 80\%$) y a quienes no (apego $< 80\%$).
- Análisis por protocolo,** cuando la decisión es solo incluir en el análisis los datos provenientes de los sujetos con un apego $\geq 80\%$.

En el análisis por intención al tratamiento suele observarse una disminución de las diferencias entre los grupos de tratamiento, mientras que en el análisis por protocolo suele con-

servarse lo que podría ser la diferencia real entre las maniobras, siempre y cuando las pérdidas hayan sido al azar, de otra manera podría estarse favoreciendo a uno de los grupos (imagine que se pierden los sujetos con más eventos adversos y que estos son diferenciales entre las maniobras, o que se están perdiendo los sujetos con mejor o peor respuesta al tratamiento y que esta fuera de igual forma diferencial entre los grupos; de ocurrir se presentaría el sesgo de ejecución).

Entre otras características de los ensayos clínicos, no exclusivas dado que también pueden ser consideradas en estudios observacionales, se encuentran las siguientes (figura 4):

- **Grupos por comparar.** Es importante evaluar cuál es el comparador de la maniobra principal, ya que dependiendo de este se ha clasificado a los ensayos clínicos en estudios de eficacia, eficiencia y efectividad:

- Eficacia:** cuando se compara la maniobra activa contra placebo o contra nada. Esta comparación pretende demostrar que la maniobra activa funciona mejor que no hacer nada o que tan solo dar un placebo.

- b) *Efectividad*: representa la comparación de la maniobra activa con un tratamiento estándar, por lo tanto busca demostrar la superioridad de una maniobra contra otra. Este estudio debe ser ponderado con cuidado ya que no encontrar diferencias significativas no significa que las maniobras sean iguales o equivalentes. Si lo que se busca es demostrar equivalencia habrá que estimar el tamaño de la muestra para una diferencia máxima de alrededor de 3 %.
 - c) *Eficiencia*: se refiere no a una comparación, si no al impacto de la maniobra una vez que se aplica en la comunidad.
- *Temporalidad de la maniobra comparativa*. En la mayoría de las ocasiones, los ensayos clínicos que comparan dos o más maniobras tienen la virtud de hacerlo dentro de un tiempo calendario y, en consecuencia con aplicación de la maniobra en forma simultánea (*en paralelo*). Otra modalidad de comparación distinta son los estudios *cruzados*, donde las maniobras por comparar se llevan a cabo en tiempos sucesivos y en forma alterna en cada uno de los sujetos de estudio; la gran ventaja es que los sujetos por comparar son los mismos y, por lo tanto, el resto de variables fuera de la maniobra principal son idénticas, no obstante tienen algunos problemas como el *efecto de arrastre* (*carry over*), donde al introducir la segunda maniobra las condiciones basales del sujeto han cambiado por acción de la primera, o cuando la enfermedad ha cambiado por sí misma durante el periodo de tiempo de aplicación entre la primera y la segunda maniobra. Por otro lado, hay que aclarar que este tipo de diseño es propio de patologías estables con mínimos cambios esperados en el periodo programado de estudio, donde al retirar la primera maniobra verdaderamente se regresa al estado basal previo y en patologías cíclicas, donde el comportamiento es prácticamente el mismo en cada ciclo.

El comparar distintas maniobras al mismo tiempo o en periodos muy cercanos, se prevé que las condiciones de diagnóstico de la patología en interés sea similar y que la posibilidad de acceso a las maniobras periféricas sea similar; de esta forma se evita que las diferencias entre las terapias no sean dadas por diferencias en el diagnóstico (sesgo de susceptibilidad) o en la accesibilidad a maniobras periféricas (sesgo de ejecución). Finalmente, debemos mencionar que en un ensayo clínico, las condiciones basales y el tiempo de seguimiento de los sujetos incluidos y aleatorizados a una u otra terapia es el mismo.

- *Consentimiento informado*. Dado que en todos los casos la maniobra será asignada por el investigador, aun cuando sea de riesgo mínimo, se requiere cuidar los principios éticos de investigación en seres humanos. (Por ello, en un artículo al final de esta serie se resaltarán los principios por considerar para salvaguardar los derechos y el bienestar de los pacientes que participan en proyectos de investigación.)

Conclusiones

Identificar y organizar mentalmente los pormenores del fenómeno de causalidad durante el curso clínico de una enfermedad y conocer las razones de las características propias del ensayo clínico, permite comprender la unión de la práctica clínica con la investigación clínica y, en consecuencia, facilita la explotación razonada y estructurada de ambas en forma bidireccional para el beneficio de los pacientes. Es relevante resaltar, tal y como lo mencionó el doctor A. Feinstein, que la gente más habituada al manejo de causalidad es el médico clínico, quien cada vez que asigna una maniobra a su paciente está aplicando este conocimiento y destrezas, y que hacerlo en forma consciente y estructurada sin duda alguna mejorará su eficiencia y acercará la práctica médica con la investigación clínica (figura 5).

Lecturas recomendadas

1. Feinstein AR. Clinical Biostatistics. Saint Louis: The CU Mosby Co. 1977.
2. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Saunders; 1985.
3. Feinstein AR. Directionality and scientific inference. J Clin Epidemiol 1989;42(9):829-833.
4. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice. Third edition. New Jersey: Pearson-Prentice Hall; 2009.
5. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008.
6. Sackett D, Haynes R, Tugwell P. Epidemiología clínica una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1989.
7. Talavera JO. Clinical research I. The importance of the research design. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49(1):53-58.
8. Talavera JO, Wachter-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Clinical research III. The causality studies. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(3):289-294.