



ARTÍCULO ESPECIAL

El ensayo clínico (I): conceptos generales

J. Pascual¹, I. de Pablo², M. Á. Gálvez², D. Hernández³

¹Servicio de Nefrología. Miembro del CEIC. Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²Farmacóloga Clínica. Agencia de Ensayos Clínicos. Miembro del CEIC. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³Servicio de Nefrología. Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

EL ENSAYO CLÍNICO

Concepto y objetivos

Un ensayo clínico (EC), en un sentido amplio, y desde un punto de vista legal y ético, es cualquier investigación realizada en seres humanos^{1,2}. Los EC surgen como la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes, y proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud, permitiendo establecer una opinión objetiva sobre su utilidad.

Los EC se caracterizan por los siguientes aspectos (tabla I):

- 1) Son *estudios experimentales*, se llevan a cabo en seres humanos que se asignan (al azar) a uno de los grupos de intervención objeto de estudio. A diferencia del estudio observacional, el investigador interviene en el curso normal de los acontecimientos, de forma que se condiciona el tratamiento que reciben los pacientes³.
- 2) Son siempre *prospectivos*, se planifican y a continuación se realizan, siguiendo la evolución de los sujetos de investigación a lo largo del tiempo.
- 3) Se emplea una intervención o se administra un tratamiento que normalmente difiere del habitual (sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o en condiciones de uso distintas a las autorizadas) y por ello puede no aportar beneficio al sujeto. Esta posibilidad cierta de no beneficio, tiene connotaciones legales y éticas relacionadas con la protección de los pacientes.

La realización de un EC es un proceso complejo, y va dirigido a una finalidad determinada. El investigador debe ser consciente de la viabilidad y factibilidad del proyecto que se propone realizar, y debe cuestionarse desde el principio la aplicabilidad de sus futuros hallazgos, tanto si éstos son positivos como negativos. El éxito de la investigación propuesta dependerá, en última instancia, de lo bien planificado que esté el EC y de cómo se hayan identificado *a priori* los problemas que puedan surgir a lo largo del mismo.

El primer paso en el desarrollo del EC es la formulación de los objetivos, es decir de la pregunta que se desea contestar (fig. 1). Es fundamental plantearla de forma clara y concisa para que a partir de ella pueda definirse un objetivo concreto.

Según el tipo o naturaleza del EC, esta pregunta irá orientada bien al fármaco en estudio, bien a resolver un problema clínico. Asimismo, determinará la metodología, los criterios de inclusión/exclusión de los participantes, el tipo de EC, el número de individuos incluidos, la duración y los parámetros o variables de respuesta que se vayan a medir. Con todas estas decisiones tomadas, debe redactarse un protocolo del EC.

Uno de los errores más habituales en este primer paso es pretender dar respuesta a muchas preguntas al mismo tiempo. Esta estrategia conduce en muchas ocasiones a que el estudio propuesto no sea capaz de responder de forma correcta a ninguna de las cuestiones planteadas. Por tanto, será preferible centrarse en pocas preguntas básicas, incluso marcarse un único objetivo con relevancia clínica, y a partir de ahí, formular una hipótesis de trabajo: «Una respuesta aproximada a un problema bien formulado es mucho más valiosa que una respuesta exacta a un problema aproximado».

El segundo aspecto más importante es evitar sesgos o errores sistemáticos que pueden dificultar la interpretación del investigador sobre la eficacia de las diferentes intervenciones. Nos ocuparemos con detalle de todos estos aspectos a lo largo de este capítulo.

Correspondencia: Dr. Julio Pascual
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar km. 9,100
28034 Madrid

Tabla I. Definición legal de ensayo clínico con medicamentos (Ley 25/1990 del Medicamento y Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos)⁴

Real Decreto 223/2004. Artículo 2. Definiciones.

1. *Ensayo clínico:* Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

A estos efectos, se aplicará la siguiente definición de *medicamento en investigación:* Forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Ley 25/1990 del Medicamento. Título III, de los ensayos clínicos.

Artículo 59. Definición.

1. *Ensayo clínico:* Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

2. No estarían sometidos a lo dispuesto en el presente capítulo los estudios observacionales. A los efectos de esta Ley, se entiende por estudio observacional el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Estos estudios post-autorización de tipo observacional tienen su propio marco reglamentario recogido en el RD 711/2002, en el anexo VI de la Circular 15/2002 de la AEMPS, y la Orden de la Consejería de Sanidad específica de cada Comunidad Autónoma (aquellas en las que se encuentra regulado).

Clasificación

Conceptualmente, sólo las tecnologías eficaces pueden ser efectivas, pero la eficacia en sí misma no es suficiente para alcanzar la efectividad. Por ejemplo, disponemos de inmunosupresores muy *eficaces* en el arsenal terapéutico del trasplante renal. Sin embargo, si no se administran adecuadamente, o el diagnóstico de rechazo no es precoz, estos fármacos no tendrán *efectividad*. Con estas premisas, Schwartz y Lellouch propusieron en 1967 una clasificación de los EC de acuerdo a sus objetivos⁴ (tabla II):

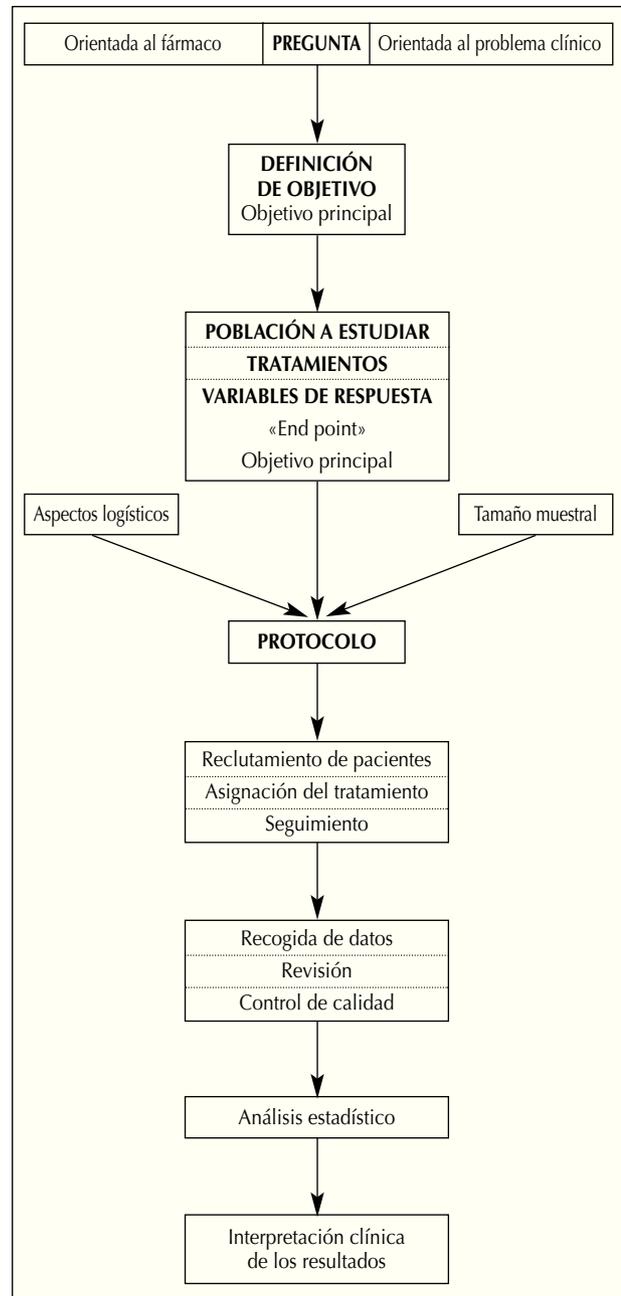


Fig. 1. — Distintas fases del desarrollo de un ensayo clínico.

1) *EC explicativos*, que intentan demostrar la eficacia en el ser humano partiendo de experimentos previos en animales y corresponden a los EC en *fase I y II*. Evalúan el efecto en condiciones experimentales y sus objetivos serán: farmacocinéticos, farmacodinámicos, dosis-respuesta, eficacia y seguridad. Esta evaluación de la eficacia terapéutica se centra en el alivio sintomático, la curación, la prevención y la calidad de vida.

- 2) *EC pragmáticos*, que intentan demostrar la efectividad y constituyen los EC en *fase III y IV*. Evalúan el efecto en condiciones lo más parecidas a la práctica habitual y sus objetivos serán efectividad, eficiencia y tolerabilidad.

Todos los posibles objetivos de un EC deben ser evaluados durante el desarrollo clínico del fármaco. Por ello, las Agencias Reguladoras encargadas de su aprobación y registro, lo han dividido en cuatro fases bien delimitadas. Existe cierta confusión terminológica al respecto, ya que para algunos estas fases sirven tanto para describir el estado del desarrollo de la nueva molécula o producto en fase de investigación (PEI), como para caracterizar un determinado tipo de diseño.

Los estudios de *Fase I* constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento en el hombre y se limitan al terrero experimental y/o a sus efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los efectos que se analizan son la toxicidad sobre órganos vitales, estudios de tolerancia local (vía de administración), estudios de mutaciones y alteraciones cromosómicas *in vitro* y la farmacocinética animal. Proporcionan el perfil aproximado de seguridad y tolerancia del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (oncología, SIDA, trasplante...), y orientarán la pauta de administración para estudios posteriores. Su objetivo fundamental es obtención de la máxima información mediante la mínima exposición.

Suelen ser EC abiertos, no aleatorizados y muchas veces no comparativos.

La *Fase II* comienza cuando se completan algunos estudios preclínicos que garanticen las pruebas de genotoxicidad y los análisis de toxicidad en dosis repetidas. Los EC de esta fase II suelen realizarse en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés, estables, con pocos o ningún fármaco asociado y con número limitado de pacientes. Su principal objetivo será conocer la dosis que consigue el mejor perfil riesgo/beneficio y la eficacia piloto. Generalmente estos EC son controlados, y con asignación aleatoria del tratamiento. Algunas clasificaciones distinguen a su vez una *fase IIa* (estudios piloto realizados en pocos pacientes, con criterios de inclusión/exclusión más estrictos) y una *fase IIb* (que evalúa la eficacia y la seguridad en un mayor número de pacientes y representa una demostración más rigurosa de la eficacia del nuevo compuesto).

Antes de iniciar la *Fase III*, deberán completarse algunos estudios de reproducción y de toxicidad en dosis repetidas. Los EC de Fase III están destinados a evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de

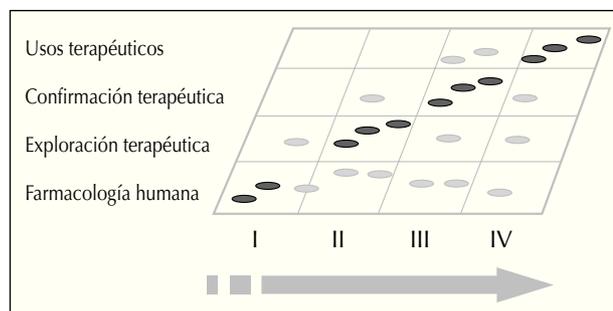


Fig. 2. — Clasificación clásica de las fases del desarrollo de un medicamento y sus objetivos.

uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.

Lo ideal es comparar frente al mejor tratamiento, a la mejor alternativa existente. Aunque también cabe la posibilidad de hacerlo frente al más utilizado. Lo frecuente es que ambos coincidan, pero a veces no es así. Se realizan en un mayor grupo de pacientes (varias decenas a miles), seleccionados con unos criterios de inclusión/exclusión más laxos, que normalmente se encuentran polimedcados y nos permitan hacer una extrapolación de los resultados al resto de la población (validez externa).

Podemos a su vez distinguir las fases IIIa y b. La Fase IIIa incluye EC que se llevan a cabo una vez determinada la eficacia terapéutica, pero antes de ser enviada a las Autoridades Reguladoras la solicitud de aplicación del nuevo compuesto, y constituyen la evidencia de efectividad terapéutica que se exige para la tramitación del expediente del nuevo compuesto. Con frecuencia son considerados como «*pivotal trials*». La Fase IIIb incluye estudios que se realizan una vez aceptada la tramitación y antes de la aprobación y comercialización del nuevo compuesto.

La *Fase IV* constituye la ampliación de conocimiento sobre la eficacia del fármaco durante su uso prolongado una vez obtenida la aprobación para la comercialización, además de las reacciones adversas que ocurren con el uso del tratamiento a largo plazo, la información sobre datos comparativos, las interacciones medicamentosas, la acción del fármaco en poblaciones especiales: niños, ancianos, gestantes, renales o hepatópatas, eficacia en nuevas indicaciones (fase IV. II), etc.

En esta fase se cruzan objetivos científicos y comerciales, siendo a veces difícil encontrar la línea divisoria.

Las fases anteriormente descritas suelen transcurrir de forma consecutiva, aunque en ocasiones pueden superponerse entre sí, comenzando una fase posterior sin haber terminado las previas (fig. 2).

Población de estudio

En la identificación de los *sujetos candidatos* a participar en el ensayo, la fuente de reclutamiento (población general, pacientes ambulatorios u hospitalizados, etc.) y la especificación de los criterios de inclusión y exclusión pueden ser determinantes de la representatividad y homogeneidad de la muestra. Cuando se establecen unos criterios de selección muy restrictivos, la muestra de sujetos es muy homogénea (característico de fases precoces), pero será representativa únicamente de un determinado subgrupo de la población y los resultados o conclusiones obtenidos a partir de estos ensayos pueden tener limitaciones en su aplicación en la población de referencia u otras poblaciones (*validez externa*).

El número de sujetos o tamaño de la muestra que se ha de incluir (fig. 3) será definido en función de:

- El objetivo del estudio propuesto y las variables elegidas para evaluar dicho objetivo (tabla II): los *estudios explicativos* tendrán criterios de selección más estrictos y muestras más homogéneas, ideales para poner de manifiesto un determinado efecto terapéutico (*validez interna*), los *estudios pragmáticos* tendrán criterios de selección más laxos (muestras más heterogéneas), entrarán en ellos mayor número de sujetos, y tendrán mayor capacidad de generalizar los re-

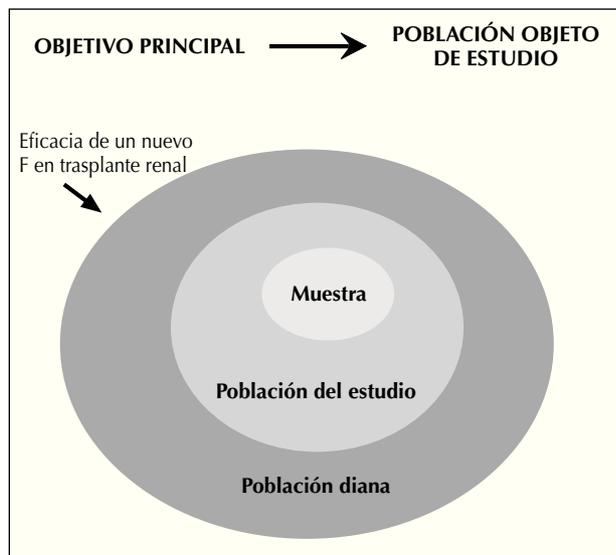


Fig. 3. — Población de estudio teniendo en cuenta el objetivo principal. En este ejemplo, la población diana son todos los trasplantados renales; la población del estudio son los trasplantados renales que sean susceptibles de ser incluidos en el estudio teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión definidos en el protocolo. Finalmente, la muestra la constituyen los pacientes que finalmente participan en el estudio.

Tabla II. Principales características de los ensayos clínicos explicativos y pragmáticos

Explicativos	Pragmáticos
• Objetivo: Obtener conocimiento sobre un determinado fármaco.	• Objetivo: Decidir la aplicación clínica de un tratamiento.
• Fases I/II	• Fases III/IV
• Criterios de selección de la población más estrictos.	• Criterios de selección de la población más laxos.
• Muestras más homogéneas.	• Muestras más heterogéneas.
• Tamaños muestrales más pequeños.	• Tamaños muestrales mayores.
• Validez interna.	• Validez externa.
• Análisis por protocolo.	• Análisis por intención de tratar.
• Parámetro de evaluación con significación biológica.	• Parámetros de evaluación «fuertes» (mortalidad, supervivencia).

sultados a la población a la que van dirigidos (*validez externa*).

- Magnitud de las diferencias que se quieren poner de manifiesto en la comparación.
- En lugar en el que se realiza la investigación: pacientes ingresados en un hospital, pacientes ambulatorios, mixto.
- Fase de desarrollo en la que nos encontremos (fase I vs fase III).
- Probabilidad de afirmar, después de la evaluación de los resultados, que existen diferencias entre los grupos de tratamiento, cuando en realidad éstas no existen (*error tipo I o α*).
- Probabilidad de afirmar que no existen diferencias entre los grupos, cuando en realidad éstas existen (*error tipo II o β*). Esto constituye la potencia o poder estadístico del estudio.

VARIABLES DE MEDIDA

La selección de las variables que serán utilizadas para evaluar los fenómenos observados en el EC condicionan también, la posibilidad de generalizar a la población las conclusiones del estudio. Además si se utilizan medidas que representen adecuadamente a las variables seleccionadas se aumentará la probabilidad de que las conclusiones del estudio describan realmente los hallazgos derivados de la intervención realizada (*validez interna*). De lo comentado anteriormente se deduce que los EC deben aportar dos premisas inexcusables para respaldar con firmeza sus propias conclusiones: calidad y validez (interna y externa). De no ser así, incurriremos en los que conocemos como los sesgos de los estudios controlados, que distorsionarán sistemáticamente los resultados reales. Obviamente, la validez de un EC constituye la piedra

angular de la calidad, y de una manera práctica los criterios de validez interna se basan en diseño correcto y un óptimo manejo de los resultados mediante el análisis según «la intención de tratar». Este planteamiento minimizará los sesgos y las diferencias observadas serán, sin duda, reflejo inequívoco de la intervención terapéutica realizada. Con estas condiciones los EC deben ser potencialmente reproducibles y generalizables (validez externa). En otras palabras, deben aplicarse en otras circunstancias y en otras poblaciones, que constituye en definitiva el fin primordial de los EC.

Las variables elegidas deben derivarse directamente del objetivo, tienen que ser clínicamente relevantes, serán de fácil medición y preferentemente no invasivas. Además, como hemos apuntado antes, deberán tener calidad de medida: sensibilidad, exactitud, consistencia, fiabilidad, y baja variabilidad.

- *Variable principal:* La que mejor refleja el objetivo del estudio, teniendo en cuenta lo que conocemos del fármaco o de la intervención a estudio. A partir de ella calculamos el tamaño muestral.
- *Variables secundarias:* Aportarán información adicional muy válida al estudio. Pueden servir para formular nuevas hipótesis.
- *Variables subrogadas o intermedias:* Útiles en aquellas situaciones en las que no es posible, práctico o apropiado medir el evento clínico de mayor interés y medimos, por tanto, un objetivo intermedio. Se emplean para diagnosticar enfermedades y para evaluar la respuesta al tratamiento. Son marcadores de la evolución de la enfermedad.

La evaluación de una variable está sometida a la influencia de la variabilidad debida al observador, al sujeto sometido a la intervención y al instrumento de medida. Las variables objetivas o «duras» (como la mortalidad, la tensión arterial, la diuresis,...) son reproducibles de un sujeto a otro y de un observador a otro. Las variables subjetivas o «blandas» (como la sensación dolorosa, el estado de ánimo...) son más difícilmente reproducibles y están sometidas a variabilidad de percepción. La objetividad puede ser optimizada reduciendo el grado de vinculación del observador a la medida y mejorando la estructura del instrumento de medida. Es frecuente que se utilicen variables intermedias o indirectas («*surrogate end points*») en sustitución de una variable clínicamente relevante, ya que son, en general, más fácilmente medibles o identificables.

Diseño y desarrollo del ensayo clínico

El *EC controlado* es el mejor método para demostrar la eficacia de un nuevo fármaco en el tratamiento de una determinada enfermedad, y salvo en situaciones excepcionales, debe demostrarse por comparación con un grupo de referencia o control que sea concurrente en el tiempo y el espacio. La comparación de cualquier tratamiento con un grupo control permite contrastar los resultados obtenidos y hacer inferencias sobre las consecuencias de la intervención en el grupo experimental. Al mismo tiempo, permite discriminar entre aquellos cambios en el paciente (signos, síntomas, etc.) que se producen por efecto del nuevo tratamiento de los que tienen lugar por efecto de otros factores como la evolución natural de la enfermedad, las expectativas del paciente o del observador, u otros tratamientos. El grupo control o de referencia puede estar sometido o no a una intervención, y dicha intervención puede ser un tratamiento farmacológico activo o inactivo (placebo) o un tratamiento o intervención no farmacológica. Los controles pueden ser externos o internos. Los externos, pueden a su vez ser históricos (los mismos pacientes en tiempos diferentes o bien distintos pacientes, en enfermedades graves con pronóstico fatal, por ejemplo) o concurrentes.

Los controles internos pueden ser fármacos activos o placebo. La elección de un *control activo* en investigación permite realizar estudios de duración más prolongada, obtener datos de seguridad y eficacia comparativa entre las 2 alternativas de estudio, y serán además más fáciles de realizar, pues al paciente siempre le estaremos ofertando una alternativa eficaz. Por contra, serán estudios más costosos, encaminados a buscar o demostrar la no inferioridad de la alternativa en estudio frente al estándar, y en raras ocasiones la superioridad frente a lo existente (por cuestiones prácticas y económicas fundamentalmente).

Por el contrario, el uso del placebo como grupo control de los EC tiene ventajas e inconvenientes. Permiten medir eficacia y seguridad absolutas del fármaco objeto de estudio; son capaces de demostrar diferencias entre varios tratamientos de forma creíble, minimizan las expectativas tanto de médico como de paciente y, finalmente, son estudios más eficientes pues existen menos sesgos de interpretación. Como desventajas tendremos que citar la ausencia de información comparativa, la menor duración del estudio y los problemas éticos que entrañan.

La utilización del placebo ha sido objeto de mucho debate en la comunidad científica: los códigos éticos establecen que el médico debe de tratar al paciente con el mejor tratamiento disponible. Así, la Declaración de Helsinki refiere que «Los posibles beneficios,

riesgos, costes y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados»⁵. Una lectura más o menos estricta de este punto es el eje de las controversias que ha habido con relación al uso del placebo como grupo control en ensayos clínicos. Su uso estaría justificado en EC realizados en patologías en las que el placebo haya demostrado cierta eficacia (p. ej.: dolor), cuando los tratamientos disponibles sean muy tóxicos o cuando su utilización no suponga un importante riesgo para el paciente (p. ej.: estadios iniciales de ciertas patologías como hipertensión, diabetes, donde la dieta y el ejercicio controlan la enfermedad). Tampoco genera ninguna duda cuando el ensayo evalúa un tratamiento para una enfermedad en la que no hay una estrategia probada, o la utilizada no es eficaz. Sin embargo, no es infrecuente que a pesar de existir un tratamiento de referencia, surjan dudas acerca de lo que en realidad debe asumirse como un tratamiento aprobado o de referencia para una entidad clínica concreta.

Para superar estas situaciones, se han propuesto estrategias de diseño del EC que permiten evitar la violación de los principios éticos de la investigación clínica. Entre ellas podemos destacar: limitar la duración del ensayo clínico a un período de tiempo inferior al considerado para evitar daños irreversibles; establecer unos criterios de retirada del paciente por falta de eficacia; definir un tratamiento de referencia. Al mismo tiempo, será imprescindible informar de manera adecuada al sujeto de las posibles consecuencias del tratamiento con placebo durante el período de tiempo que dure el estudio, así como respetar el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y recibir posteriormente el tratamiento estándar⁶.

Para comparar dos tratamientos o intervenciones, no sólo es necesaria la concurrencia en el tiempo, sino que se deben utilizar las medidas necesarias para asegurar que los grupos sean comparables o lo más parecidos posible respecto a los factores de importancia pronóstica, con la excepción evidente de la intervención a la que son sometidos. Existen múltiples factores, como el curso imprevisible de las enfermedades, la variabilidad en la respuesta, el poder del efecto placebo, el sesgo del observador o del observado, que condicionan una gran dificultad en la obtención de grupos iguales. La asignación aleatoria, característica imprescindible de los diseños actuales, tiene como objetivo la obtención de una distribución homogénea de las características basales de los sujetos, evitando el sesgo del investigador en el proceso

de selección y en la asignación, y garantizando que el test estadístico tenga valores de significación válidos. Requiere, por tanto, un tamaño de muestra suficiente y la utilización de un buen método de aleatorización que no permita prever la secuencia de los tratamientos objeto del EC.

Existen distintos tipos de asignación: simple, restrictiva o por bloques, estratificada, por agregados o grupos (clusters); elegir la más idónea dependerá de las características de cada ensayo.

Los EC con *grupos paralelos* son los más comunes y pueden ser aplicables en la mayoría de situaciones. En ellos los sujetos son asignados aleatoriamente a una u otra intervención durante el mismo período de tiempo. En los EC *cruzados* lo que distribuiremos al azar será el orden de las intervenciones objeto de estudio (experimental y control), y el sujeto se convierte en su propio control. Este diseño se debería limitar a EC que evalúan enfermedades crónicas y estables, y requiere frecuentemente la inclusión de un período de lavado para evitar los efectos residuales.

El *enmascaramiento o carácter ciego* de un EC es una medida o precaución fundamental para evitar los sesgos de valoración por parte de los implicados en el estudio (sesgo del observador o del observado), que resulta en el desconocimiento del tratamiento asignado. El enmascaramiento se considera casi indispensable cuando las variables de medida tienen un carácter subjetivo o cuando el conocimiento del paciente del tratamiento asignado puede condicionar el incumplimiento o abandono del estudio. Cuando no es posible enmascarar al investigador y al paciente (diseño doble ciego) puede realizarse una valoración de los resultados por un evaluador que desconoce el tratamiento que ha recibido cada paciente (evaluación ciega por terceros). El carácter ciego del ensayo no está indicado si implica riesgos innecesarios para el paciente, si puede perjudicar la relación entre médico y paciente, si no es posible disponer de una formulación galénica adecuada, y si los efectos farmacológicos permiten identificar fácilmente como mínimo uno de los fármacos estudiados. Realizaremos, pues EC abiertos o simple ciegos (sólo el paciente desconoce el fármaco empleado), cuando por razones éticas, de seguridad o simplemente por imposibilidad de enmascarar la intervención, los tratamientos son reconocibles tanto por el médico que realiza la investigación como por el paciente que participa en ella. Un EC no controlado no es sinónimo de EC abierto. Lógicamente los no controlados son siempre abiertos, pues no tendría sentido enmascarar un único tratamiento; sin embargo los abiertos puede ser controlados y aleatorizados.

Para un *seguimiento* adecuado de los sujetos del EC se debe evitar la sobrevaloración o infraestima-

ción de los beneficios de una intervención y la invalidación de los resultados. Por ello es necesario, además de realizar una planificación de visitas y pruebas complementarias, definir y evaluar las pérdidas que se producen durante el mismo. Es importante especificar la circunstancia que conlleva a la pérdida de un paciente durante el seguimiento. Generalmente se distingue entre las pérdidas que se producen por la propia voluntad del sujeto a continuar en el ensayo (abandono o «*drop-outs*») y las que se deben a circunstancias no relacionadas tan directamente con la voluntad del paciente (retiradas o «*withdrawal*»), como la aparición de acontecimientos adversos, la falta de eficacia y el incumplimiento del tratamiento, entre otros. En algunos EC se define específicamente la falta de eficacia o la aparición de acontecimientos adversos como criterios de retirada de los sujetos. Entre las posibles actuaciones a seguir con posterioridad a estos acontecimientos se incluyen la elección de recibir la otra intervención del ensayo o bien otros tratamientos de rescate.

Análisis e interpretación de los resultados

El *análisis de los resultados* se puede realizar con todos los sujetos incluidos según la intervención a la que fueron asignados de manera aleatoria al inicio del ensayo (es lo que se denomina análisis por «intención de tratar» y es más frecuente en fases avanzadas III/IV) o realizarlo sólo con los sujetos que hayan recibido realmente la intervención (análisis «por protocolo» o de casos válidos). Generalmente se considera más válida la realización de un análisis por «intención de tratar», debido a que generalmente las pérdidas que se producen durante el desarrollo de un ensayo no suelen producirse al azar, y si no son excluidas del análisis se mide realmente la efectividad de la intervención evaluada. Pero se debe tener en cuenta, que en casos justificados, se acepta la utilización de un análisis «por protocolo».

Posteriormente al análisis, en la *interpretación de los resultados* es fundamental la distinción entre una

diferencia estadísticamente significativa y clínicamente significativa o relevante. Una diferencia puede ser significativa desde el punto de vista estadístico, pero tener escaso valor clínico o repercusión clínica.

La extrapolación y aplicación de los resultados de los EC a la práctica clínica habitual para la toma de decisiones relativas a la prescripción o aplicación de una intervención en pacientes determinados es compleja. La dificultad de la aplicación práctica de los resultados se debe en gran medida a las diferencias que existen en las condiciones en las que se realizan los EC y las de la práctica habitual. Entre ellas se incluye el número limitado de sujetos expuestos a la intervención evaluada antes de que ésta esté disponible en el mercado, la corta duración de los tratamientos, la escasa validez externa de los resultados, la falta de información en determinadas poblaciones (como sujetos de edad avanzada, población pediátrica, mujeres, pacientes con enfermedades en estadios menos evolucionados o comorbilidad, tratamientos múltiples), etc. Por este motivo se debe distinguir entre *eficacia* (grado en que una determinada intervención produce un resultado beneficioso en el contexto de un EC controlado) y *efectividad* (grado en que una intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual) de una intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Abajo FJ: Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (Ed) Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 83-105, 1993.
2. Bakke OM, Carné X, García Alonso F: Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma, 1994.
3. Real Decreto 223/2004, de 7 de febrero, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE n.º 33, 2004.
4. Schwart D, Lellouch J: Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 20: 637-648, 1967.
5. EMEA/CPMP Position Statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised Declaration of Helsinki. London, 28 June 2001. EMEA /17424/01.