

IX. Del juicio clínico al ensayo clínico

Juan O. Talavera, Rodolfo Rivas-Ruiz

Se describen dos estrategias para entender la causalidad y documentarla con la mejor evidencia: el juicio clínico 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 esta, 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

Este artículo fue publicado originalmente en Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (3): 267-272 y ha sido revisado para la presente edición.

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*. Según Feinstein, todo médico sensato debe conocer ese razonamiento. 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

Para explicar el fenómeno de causalidad en el razonamiento clínico, 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)

a) *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.

b) *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.



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

Fuentes de error en la maniobra (figura 2)

a) *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; también se presenta 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 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)

a) *Sesgo de detección.* Identificación desigual del desenlace, ya sea por sospecha diagnóstica o por desigual número de evaluaciones del desenlace entre los grupos.

b) *Sesgo de transferencia.* Pérdida de seguimiento de pacientes cuya causa no es el 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.

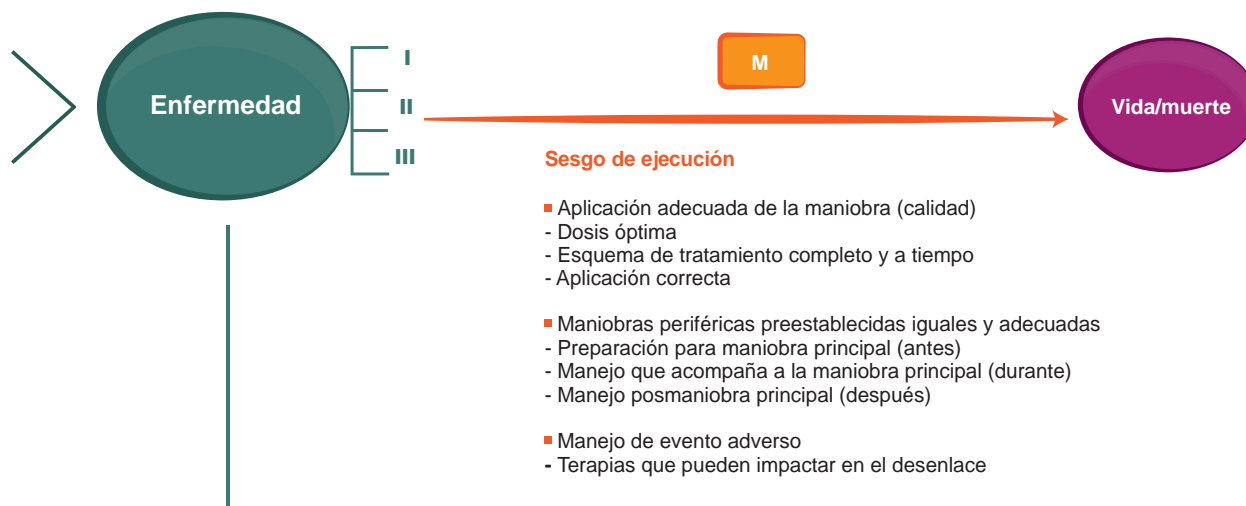


Figura 2 Características que se deben considerar en la maniobra para evitar el sesgo de ejecución

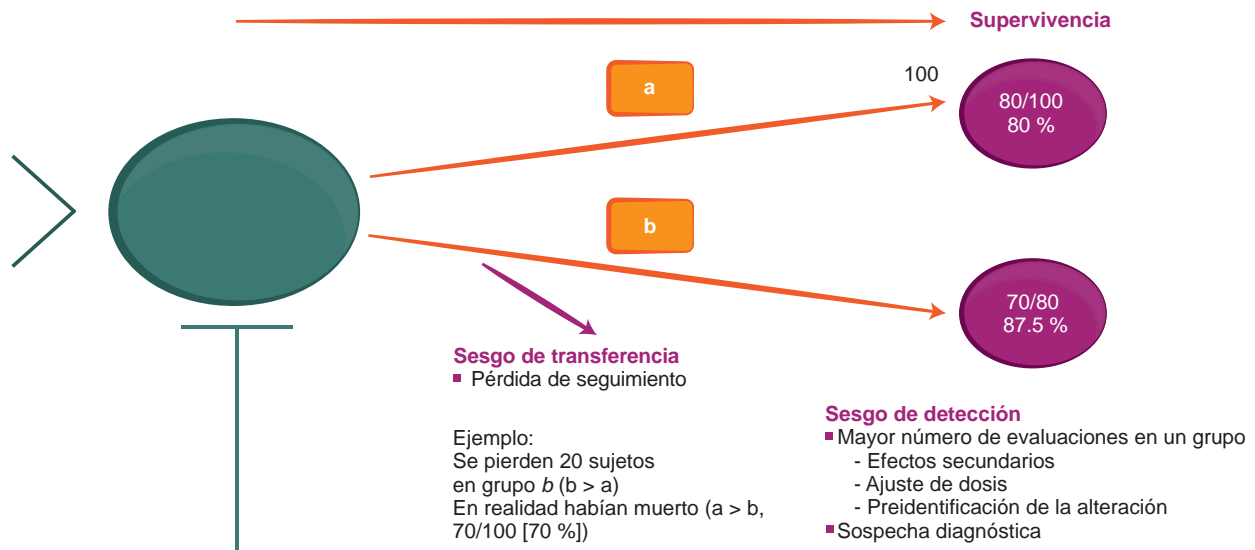


Figura 3 Características que se deben considerar en el desenlace para evitar el sesgo de detección diagnóstica y de transferencia

Ensayo clínico

El ensayo clínico permite obtener la información con tal calidad que intenta aislar el resultado que provoca la maniobra principal sobre el estado basal y controla 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):

Ensayo clínico — Experimental — Longitudinal — Prolectivo — Comparativo

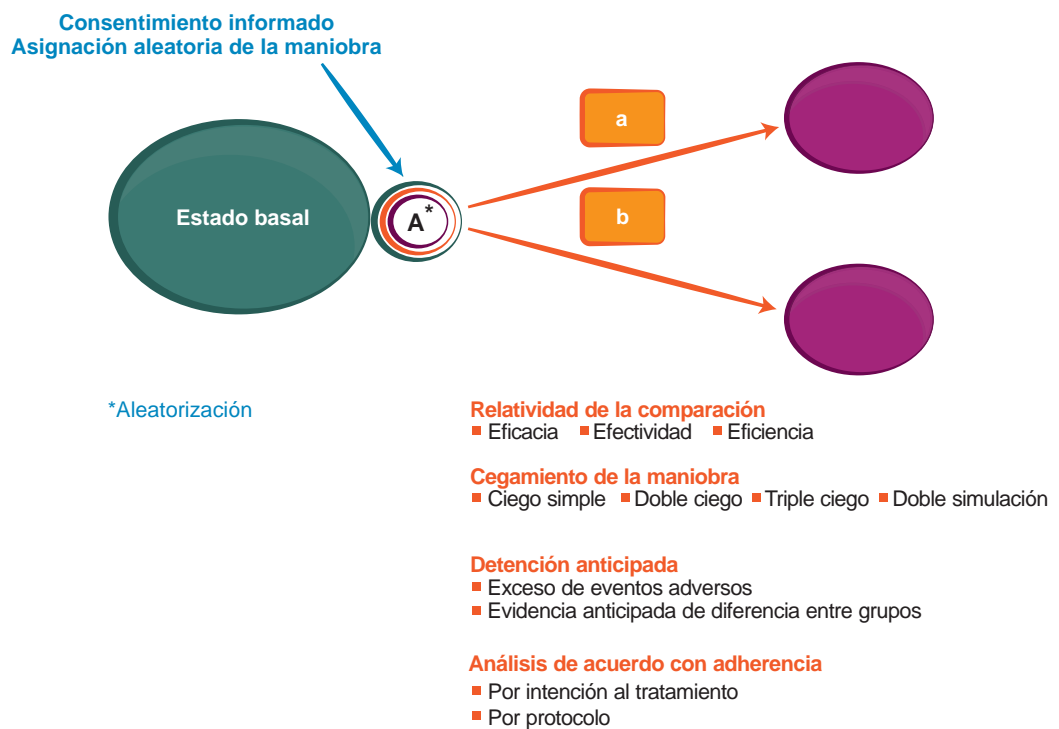


Figura 4 Características del ensayo clínico

- 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 condiciones 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 estratos, siempre y cuando el análisis de los resultados sea al interior de cada estrato 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) y similar probabilidad de abandono del estudio (lo que disminuye el sesgo de transferencia). Por último, cabe mencionar que la asignación aleatoria facilita el cegamiento de la maniobra. Es así como la maniobra disminuye la probabilidad de sesgos propios del estado basal, de la maniobra y del desenlace.

- 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:

a) *Ciego simple*: se considera cuando el paciente ignora qué tratamiento está recibiendo, es decir, desconoce a qué maniobra fue asignado.

b) *Doble ciego*: cuando el paciente y el investigador desconocen el brazo de tratamiento.

c) *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 agregarle 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 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 maniobra (por ejemplo, el 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:

a) *Análisis por intención de 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 $< 80\%$).

b) *Análisis por protocolo*, cuando la decisión estriba en 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 conservarse 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 (imáginese que no se apegan los sujetos con más eventos adversos y que estos son diferenciales entre las maniobras, o que no se apegan 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 pueden ser consideradas en

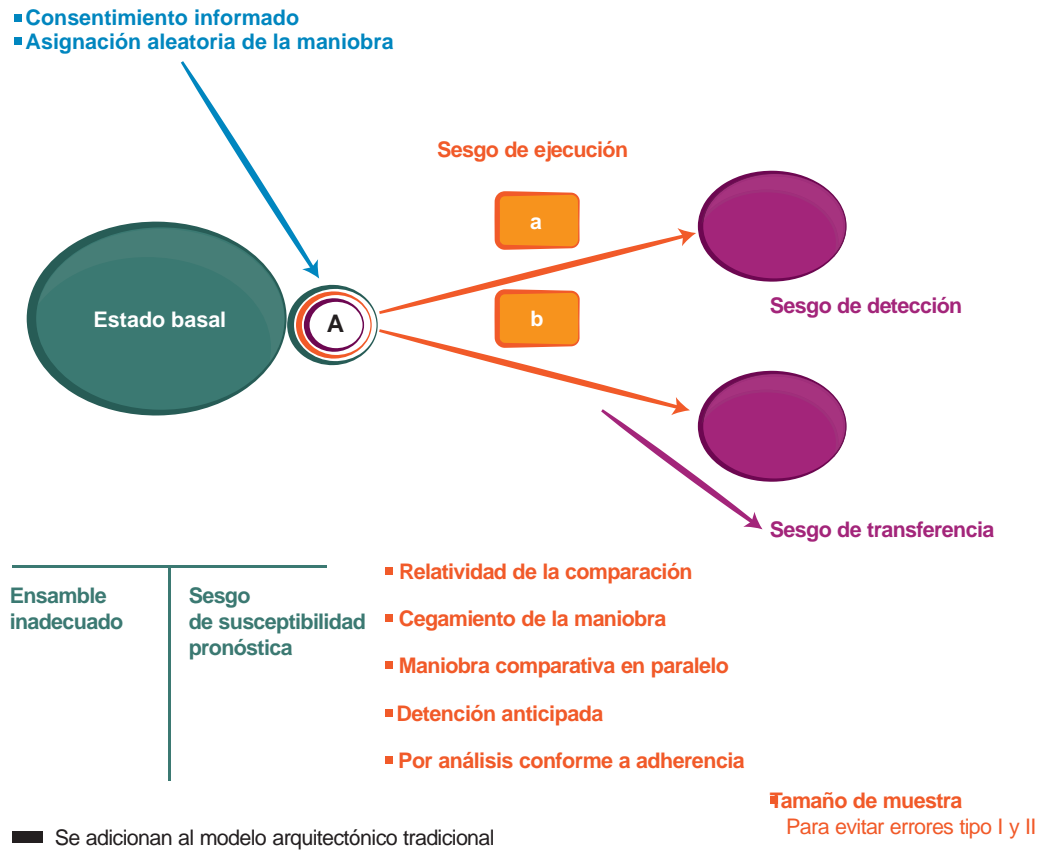


Figura 5 Características del ensayo clínico en paralelo al razonamiento clínico

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, efectividad y eficiencia:

a) *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%. Si lo que se busca es que no haya inferioridad, habrá que considerar una diferencia máxima de 9%.

c) *Eficiencia*: se refiere no a una comparación, sino 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, en los que 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, estos estudios tienen algunos problemas como: 1) el efecto de arrastre (*carry over*), en el que al introducir la segunda maniobra las condiciones basales del sujeto han cambiado por acción de la primera, o 2) 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, este tipo de diseño es propio de patologías estables con mínimos cambios esperados en el periodo programado

de estudio (en el que al retirar la primera maniobra verdaderamente se regresa al estado basal previo), y en patologías cíclicas (cuyo comportamiento es prácticamente el mismo en cada ciclo).

Al comparar distintas maniobras al mismo tiempo o en periodos muy cercanos, se prevé que las condiciones de diagnóstico de la patología estudiada sean similares y que la posibilidad de acceso a las maniobras periféricas sea semejante; 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), o en los criterios diagnósticos (ensamble inadecuado), o en los criterios de evaluación del desenlace (sesgo de detección). 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 aun cuando sea de riesgo mínimo, se requiere cuidar los principios

éticos de investigación en seres humanos. (Por ello, se resaltarán los principios que se deben 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 Alvar Feinstein, que la gente más habituada al manejo de la 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 a la investigación clínica (figura 5).

Lecturas recomendadas

- Feinstein AR. *Clinical Biostatistics*. Saint Louis: The CU Mosby Co; 1977.
- Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. Philadelphia: WB Saunders; 1985.
- Feinstein AR. Directionality and scientific inference. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(9):829-33.
- Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice*. Third edition. New Jersey: Pearson-Prentice Hall; 2009.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008.
- Sackett D, Haynes R, Tugwell P. *Epidemiología clínica una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1989.
- Talavera JO. Clinical research I. The importance of the research design. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(1):53-8.
- Talavera JO, Wachter-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Clinical research III. The causality studies. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49(3): 289-94.