

Lectura-elaboración de estudios experimentales en neurología. Ensayos clínicos

Servicio de Neurología II
Hospital Central de Asturias
Oviedo

En las últimas décadas hemos asistido a un significativo y acelerado desarrollo de nuestra especialidad, en especial en lo que a nuevas ofertas terapéuticas se refiere. Esta situación no habría sido posible si los fármacos de reciente aprobación no hubieran demostrado su «bondad terapéutica» en ensayos clínicos controlados. En una medicina en la que cada vez tiene más predicamento el concepto de «basada en la evidencia», el ensayo clínico controlado se ha configurado como la piedra angular en la que buscar esa «evidencia». No obstante, también tiene una serie de limitaciones que es preciso conocer. La lectura crítica de sus resultados facilitará la interpretación correcta y no sesgada de éstos, y se traducirá en que nuestras prescripciones terapéuticas estén debidamente razonadas, es decir, guiadas por los principios de la medicina basada en la evidencia.

Palabras clave:
Ensayo clínico. Metodología. Medicina basada en la evidencia.

Neurología 2004;19(Supl 1):39-46

Reading-elaboration of experimental studies in neurology. Clinical trials

Over the last decades we have witnessed a significant and quick development of our speciality, especially in that referring to new therapeutic offers. This situation would not have been possible if the new drugs had not demonstrated their therapeutic goodness in clinical trials. In a medicine in which the concept of evidence-based is more and more established, the clinical trial has been formed as a key point in which to look for the evidence. Neverthe-

less, they also have a series of limitations that must be known. The critical reading of its results will facilitate the correct and unbiased interpretation of these and it will be translated into the fact that our therapeutic prescriptions will be properly reasoned, that is to say, guided by the principles of the evidence-based medicine.

Key words:
Clinical trials. Methodology. Evidence-based medicine.

INTRODUCCIÓN

La publicación de los resultados de algún ensayo clínico en el que se demuestra la eficacia terapéutica de un nuevo principio activo se ha convertido en algo cotidiano para las revistas científicas más importantes de nuestra especialidad. Si los resultados son satisfactorios es muy probable que, poco después, dispongamos de un nuevo fármaco en nuestro arsenal terapéutico. Muchos problemas neurológicos, y lo que es más importante, los pacientes que los sufren, han sido los primeros beneficiados de este auge investigador. Sin embargo, existen otras patologías, en su mayor parte neurodegenerativas, para las cuales los recursos terapéuticos disponibles son aún muy limitados, cuando no inexistentes. El cambio demográfico al que asistimos, dominado por el envejecimiento paulatino de la población, conllevará un incremento paralelo en algunas patologías neurológicas muy prevalentes en la población anciana. Cabe augurar, por tanto, que la investigación clínica en neurología seguirá siendo una de las más demandadas en el futuro.

En este contexto, la participación en un ensayo clínico se ha convertido en una práctica habitual en muchos de nuestros hospitales y, por fortuna, los neurólogos no somos ajenos a esta circunstancia. Es conveniente, por tanto, que conozcamos la metodología de este tipo de estudios y así podamos hacer una lectura crítica y una interpretación razonada de sus resultados. Como afirmaba el profesor Rozman en un editorial dedicado a la medicina basada en la evidencia (MBE), «en la época actual el médico en ejercicio está obligado a justificar sus decisiones»¹.

Trabajo presentado como ponencia dentro del Curso de Formación en Neuroepidemiología sobre «Neurología basada en la evidencia». LIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, diciembre, 2001.

Correspondencia:
Valentín Mateos Marcos
Servicio de Neurología II
Hospital Central de Asturias
Julián Clavería, s/n
33006 Oviedo
Correo electrónico: vmateosm@wanadoo.es

En fechas recientes se han publicado las primeras monografías^{2,3} que abordan específicamente la problemática y peculiaridades del ensayo clínico en nuestra especialidad. Buena parte de la información contenida en esta revisión es fruto de la lectura detenida de ambos textos, a los que me permito remitir al lector interesado en ampliar sus conocimientos sobre el tema.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El antecedente más parecido a lo que hoy conocemos como ensayo clínico cabe remontarlo a 1747, cuando Lind sometió a varios grupos de marineros británicos a diferentes tratamientos encaminados a encontrar el remedio para un mal por entonces endémico de ese colectivo: el escorbuto⁴. Al constatar que sólo quienes habían recibido cítricos mejoraron espectacularmente de sus síntomas, se pusieron las bases de lo que conocemos como «experimentación médica en humanos».

Tuvieron que pasar muchos años (prácticamente hasta la segunda mitad del siglo XX) para que el ensayo clínico controlado se desarrollara como tal. Previamente, la eficacia de un remedio concreto se basaba en el puro empirismo. Si la administración de una sustancia a una o varias personas enfermas se seguía de una mejoría en la situación clínica, se asumía, sin más, que tal sustancia era eficaz para el tratamiento de aquella enfermedad.

Ya bien entrado el siglo XX, en concreto en 1948, Sir Austin Bradford Hill publicó los resultados del primer ensayo clínico controlado sobre la eficacia de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar⁵. En su diseño la mitad de los pacientes recibieron el fármaco y la otra mitad actuaron como grupo de comparación al no recibir tratamiento alguno. Además, y también por primera vez, se utilizó un criterio estadístico novedoso, como fue la aleatorización de los pacientes participantes⁶.

En España fue a finales de la década de 1970 cuando se promulgaron las primeras normativas reguladoras de los ensayos clínicos⁷. De estas mismas fechas datan los primeros comités de ensayos encargados de velar por el correcto desarrollo de éstos, especialmente en lo que a sus aspectos éticos se refiere. La seguridad para con los pacientes participantes y la información suministrada a éstos (que obligatoriamente se acompañará de un modelo de consentimiento informado)⁸ son puntos de especial interés para los comités de ética.

DEFINICIÓN DE «ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO»

Asumimos aquí la definición dada por Friedman y adoptada por otros autores⁴ en base a su sencillez y concreción: «El ensayo clínico es un estudio prospectivo encaminado a comparar el efecto y la validez de una intervención médi-

ca frente a un grupo control». Al desgranar esta definición apreciaremos los tres hechos clave que condicionan y definen un ensayo clínico, a saber: la naturaleza *prospectiva* del estudio (el ensayo clínico se pone en marcha para demostrar algo más adelante), la necesidad de que exista una *intervención* (farmacológica o de otro tipo) y, por último, que los resultados sean *comparados* con los obtenidos por los sujetos pertenecientes al grupo control (los no sometidos a la intervención médica que se pretende evaluar).

Si preferimos disponer de la definición legal de ensayo clínico, así como conocer las normas por las que se regulan todas las fases de su desarrollo, debemos acudir a nuestra legislación, y así, en el Real Decreto 561/1993, de 16 de abril⁸, se establece que un ensayo clínico es «toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada, y c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad».

Con independencia de cuál sea la definición que adoptemos, la importancia del ensayo clínico controlado radica en que es la mejor y más fidedigna fuente de información para establecer el potencial terapéutico de un nuevo fármaco³ y demostrar, de forma convincente, su eficacia⁹. De todas formas, tal como se comentará más adelante en este mismo artículo, las conclusiones de un ensayo clínico, aun metodológicamente perfecto, no pueden trasladarse sin más al paciente individual¹⁰.

PERFIL TEMPORAL

Atendiendo a éste hablamos de estudios *prospectivos* y *retrospectivos*, aunque ya se ha comentado que el ensayo clínico debe ser siempre prospectivo, es decir, diseñado para probar, a partir de un momento determinado, la eficacia de un fármaco (o de cualquier otro proceder, como puede ser una actuación quirúrgica, la radioterapia, etc.). Los estudios retrospectivos, por el contrario, evalúan únicamente datos pasados, carentes de cualquier tipo de estandarización.

DISEÑO DEL ENSAYO

Los dos modelos más utilizados son el diseño *paralelo* y el *cruzado* (fig. 1). El primero de ellos nos indica que los pacientes son aleatorizados para recibir una de las opciones posibles (fármaco o placebo) durante todo el ensayo. Es decir, ambos grupos de pacientes se mantienen en el mismo «brazo» de tratamiento a lo largo de todo el estudio. Por el contrario, en el diseño cruzado cada paciente recibe ambos tratamientos de forma secuencial. En este segundo caso lo

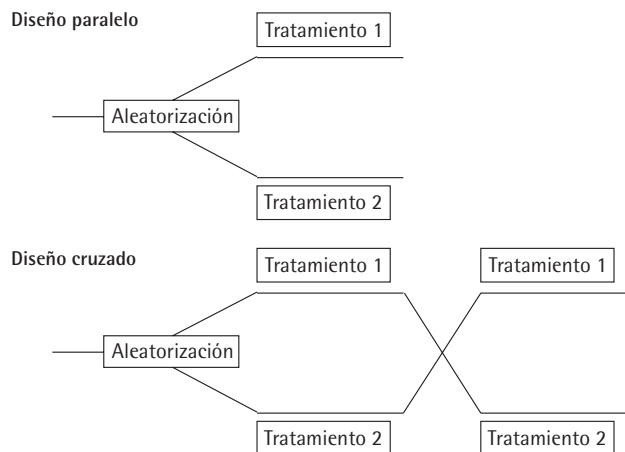


Figura 1 Modelos de diseño de un ensayo clínico.

que se aleatoriza es el orden en que lo recibirán⁴, con lo que el paciente actúa como «control de sí mismo» sin necesidad de que exista un grupo específico de pacientes con este cometido. El modelo cruzado debería restringirse al estudio de tratamientos sintomáticos de enfermedades crónicas, recidivantes y recurrentes (p. ej., la migraña) y tras cerciorarse de que ha existido un «lavado» adecuado del fármaco recibido en primer lugar. Por el contrario, no es válido si la actuación del fármaco recibido en primer lugar puede alterar el curso de la enfermedad (impidiendo o interfiriendo, por tanto, el efecto de la segunda tanda de tratamiento).

ALEATORIZACIÓN

Su objetivo es que los dos brazos del ensayo estén formados por individuos de características similares en todos los aspectos, de tal forma que cuando el ensayo finalice no puedan atribuirse los resultados (positivos o negativos) a diferencias preexistentes, sino que sólo puedan ser debidos a la actuación terapéutica testada. En definitiva, con la asignación aleatoria se pretenden evitar los sesgos de selección y de confusión. A nivel práctico se realiza por medio de procedimientos estadísticos que asignan, al azar, a cada individuo que ingresa en el estudio a uno de los brazos del mismo.

DISEÑO CIEGO

Uno de los requisitos ideales en el diseño de un ensayo clínico es que éste sea «doble-ciego». Esto significa (como su propio enunciado da a entender) que tanto explorador como paciente son «ciegos» en cuanto a la medicación que el paciente está recibiendo (fármaco activo, placebo o comparador activo). En el caso contrario ambos (explorador y paciente) mostrarían tendencia a apreciar más y mayores be-

neficios con el tratamiento activo que con el placebo. En ocasiones, sin embargo, este requisito no puede llevarse a cabo de forma estricta (comparación de fármacos que se administran por diferentes vías, comparación de una opción de tratamiento médico con otra quirúrgica), en cuyo caso deben establecerse mecanismos que garanticen la «independencia» de los resultados. Una de las opciones es que la evaluación de éstos sea llevada a cabo por un investigador diferente (y, por supuesto, «ciego») del que fue responsable de la inclusión y seguimiento del paciente.

DESARROLLO DEL ENSAYO

No sólo es preciso que el ensayo esté bien diseñado, sino que también es imprescindible que se lleve a cabo de forma correcta y ajustada al protocolo. Dos errores que hay que evitar son la recogida incorrecta de datos y la omisión de éstos, por cuanto pueden alterar el análisis estadístico de los resultados. El *análisis por intención de tratar* (todos los pacientes asignados a uno de los brazos de tratamiento son analizados con independencia del grado en que recibieron la intervención)^{4,11} pretende obviar estos inconvenientes.

OTROS PARÁMETROS

La definición de objetivos, el tamaño de la muestra y resto de variables estadísticas, los criterios de inclusión/exclusión, la cronología prevista, los controles de seguridad establecidos y el modo previsto para el análisis de los resultados deben figurar en el diseño del ensayo clínico por cuanto tienen una importancia enorme, no sólo en la ejecución del propio ensayo, sino también en la interpretación de sus resultados y en el potencial traslado de éstos a la práctica clínica diaria.

Así, y a modo de ejemplo, la rigidez en los criterios de inclusión/exclusión adoptados condicionará, en gran medida, que los resultados puedan extrapolarse a la población «tipo» (afectada por la patología estudiada) o no. Cuanto más restrictivos sean estos criterios, más limitado será el número de posibles candidatos que se pueden incluir y, en consecuencia, menor será el parecido del ensayo con la práctica asistencial diaria. En su vertiente positiva el grupo estudiado mostrará una gran homogeneidad, permitiendo que la muestra que se va a estudiar sea pequeña y favoreciendo que los resultados obtenidos tengan un alto grado de fiabilidad¹². En la situación opuesta, la adopción de unos criterios de inclusión/exclusión más laxos posibilitará la participación a un mayor número de pacientes que, además, serán más «parecidos» a los de nuestra clínica diaria. En este último supuesto, conseguir unos resultados estadísticos fiables conllevará, entre otras, la necesidad de incluir a un mayor número de pacientes, con el consiguiente incremento en el coste y la duración del estudio.

HIPÓTESIS DE PARTIDA

Todo ensayo clínico se articula alrededor de una hipótesis de partida cuya demostración es el fundamento mismo del ensayo⁴. Esta hipótesis debe estar predefinida antes de comenzar el estudio. En función de cuál sea aquella deben establecerse una serie de parámetros estadísticos, como son el tamaño de la muestra, los intervalos de confianza, etc. La hipótesis más común, y a la que como lectores estamos más acostumbrados, es la que plantea que «el fármaco A será mejor que el placebo en el control de...». Demostrada esta superioridad frente al placebo puede plantearse la comparación directa entre dos principios activos, es decir, «el fármaco A será mejor que el fármaco B en...». También puede plantearse una hipótesis de equivalencia, como «el fármaco A será igual a B en...». Desde el punto de vista estadístico no es lo mismo tener que demostrar la equivalencia entre dos fármacos que la superioridad de uno sobre el otro. La hipótesis de partida la veremos reflejada en una serie de objetivos (*endpoints* en su terminología original) que definiremos como primarios, secundarios y terciarios. Estos *endpoints* son los que permiten medir-cuantificar el efecto de la intervención que se está comprobando en el ensayo clínico. Para su posterior aplicación práctica es indispensable que los *endpoints* elegidos sean clínicamente relevantes, y para ello deben cumplir con las siguientes premisas: ser válidos (capaces de evaluar el fenómeno en estudio), reproducibles (capaces de dar el mismo resultado cuando se analizan varias veces por iguales o diferentes investigadores), sensibles (capaces de cambiar con los resultados anticipados de la terapia) y prácticos (capaces de ser medidos en el marco de un ensayo clínico)¹².

FASES DE UN ENSAYO CLÍNICO

Hoy día existe acuerdo universal en utilizar el sistema propuesto en su momento por el National Cancer Institute de Bethesda en Estados Unidos. Tras una *fase preclínica*, en la que se llevan a cabo estudios *in vitro* o en el animal de experimentación y cuyos objetivos son conocer datos sobre la farmacología y la toxicidad del fármaco, pasaremos a la *fase clínica*, a su vez dividida en cuatro fases, que se detallan a continuación⁴.

Fase I

Su objetivo es conocer la tolerabilidad del fármaco en humanos. Para ello los participantes son voluntarios sanos y su número es pequeño. Reciben dosis crecientes del fármaco en estudio hasta definir el margen de tolerabilidad. Sus resultados sirven para definir las dosis que se han de utilizar (rango de dosis) en fases posteriores, así como la vía de administración más aconsejable. De igual modo determinan la continuación del desarrollo del fármaco por cuanto una toxicidad no asumible conllevará la cancelación del proyecto, aun a sabiendas de su potencial terapéutico.

Fase II

Su objetivo es conocer la actividad biológica del fármaco, es decir, es la primera fase en la que se evalúa el potencial de eficacia del fármaco. Para ello se investiga en un grupo seleccionado de pacientes afectados de la enfermedad objeto de estudio. Se establecen en esta fase las curvas dosis-respuesta, así como la frecuencia de dosificación.

Fase III

Está dirigida a establecer el balance eficacia-seguridad del fármaco. Los sujetos participantes son, obviamente, pacientes con la enfermedad motivo de estudio. En esta fase se intentan reproducir las condiciones de uso habituales. La muestra de pacientes será mayor que en las fases previas y se procurará que sea representativa de la población a la que el fármaco está destinado, por lo que se recomienda la inclusión de múltiples centros (estudio multicéntrico) de diferentes países. La dosis que se ha de administrar suele estar ya predeterminada por las fases previas, con lo que la dosis aquí investigada suele ser la posteriormente comercializada.

Fase IV

Una de las limitaciones de los ensayos fase III es el corto período de tiempo de valoración del fármaco y el limitado número de pacientes sometidos al mismo. Con los estudios fase IV se pretenden solventar ambos problemas. Para ello se incluye a un amplio grupo de pacientes a los que se sigue por un tiempo también largo con el fin de recoger más información, especialmente en lo que concierne a la seguridad en el tratamiento a largo plazo. Esta fase se lleva a cabo una vez el fármaco ya ha recibido su aprobación de uso o incluso con el fármaco ya comercializado. Se incluyen en esta fase los estudios comparativos directos entre dos fármacos con la misma indicación terapéutica, los destinados a evaluar la eficacia en una nueva indicación terapéutica, los que evalúan posologías o vías de administración alternativas a la inicialmente aprobada y los estudios observacionales (o de seguimiento postautorización). En estos últimos no existe grupo control, pero si están convenientemente diseñados también pueden aportar, y de hecho aportan, información clínica relevante con implicaciones prácticas¹³. Carecen de valor, por el contrario, los seudoestudios y las prácticas de inducción a la prescripción (*marketing* encubierto) que a veces se llevan a cabo bajo la apariencia de estudios científicos observacionales¹⁴.

EL ENSAYO CLÍNICO EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Uno de los pioneros de la MBE, David Sackett, definió esta corriente de pensamiento científico como «la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia

científica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de cada paciente»¹⁵, como ya se ha comentado anteriormente en esta monografía. Desde su aparición, a comienzos de la década de 1990, el movimiento de la MBE ha propugnado que todas nuestras actuaciones asistenciales estén basadas en hechos bien demostrados¹. En tanto en cuanto el ensayo clínico controlado es una de las principales fuentes de evidencia científica disponible, se ha constituido en pieza clave (aunque no la única) de esta corriente de opinión, máxime cuando, como ha sucedido en ocasiones, ha permitido rechazar hipótesis fundamentadas en la fisiopatología, es decir, cuando «lo observado» ha demostrado ser superior a «lo teorizado»⁵. En principio, la MBE otorga al ensayo clínico controlado el aval de la «objetividad» por cuanto proporciona estimaciones precisas y fiables de la eficacia terapéutica de una actuación médica concreta. Es decir, aporta la «evidencia científica» mínima para iniciar un proceso de toma de decisiones según el modelo de la MBE. La «evidencia» que nos proporciona un ensayo clínico se incrementa si, aparte del análisis crítico del propio ensayo, efectuamos una revisión sistemática de otros trabajos que hayan abordado el mismo tema o utilizamos herramientas u otros procedimientos específicos, como es el metaanálisis¹⁶.

Sin embargo, el ensayo clínico no lo es todo y puede ser un error asumir que sólo es «evidencia científica» lo que proviene de un ensayo clínico, máxime cuando queremos extrapolar los resultados de éste a nuestra práctica asistencial. En ese momento es preciso efectuar un análisis juicioso del ensayo y de lo que realmente éste representa por cuanto las condiciones experimentales y protocolizadas bajo las que éstos se llevan a cabo determinan que, con frecuencia, los pacientes estudiados hayan sido seleccionados basándose en unos criterios de inclusión/exclusión que pueden no ser representativos de los pacientes de la práctica diaria^{17,18}. En definitiva, los resultados de un ensayo clínico controlado «demuestran» los efectos de «una intervención concreta» en un «grupo de pacientes seleccionados» y, por tanto, la aplicación estricta de sus conclusiones no asegura al médico que ese tratamiento sea el idóneo para todos y cada uno de sus pacientes¹⁹. Baste citar, a modo de ejemplo, la imposibilidad para incluir en muchos ensayos clínicos a pacientes con patologías concomitantes o polimedrados cuando la práctica asistencial diaria nos demuestra que ésta es la norma y no la excepción²⁰.

El gran acierto y mérito de la MBE ha sido demostrar al clínico asistencial que es necesario incorporar a su experiencia personal toda la evidencia científica disponible de las diferentes opciones terapéuticas de que disponga, con el fin de poder llegar a conclusiones válidas y fiables cuando tenga que afrontar los problemas médicos cotidianos de sus pacientes²¹. La información aportada por el ensayo clínico debe, por tanto, ser complementada con la obtenida a través de otras fuentes. De esa simbiosis han surgido las denominadas «guías de práctica clínica», que pueden ser más acordes con nuestras necesidades asistenciales y que pueden integrarse muy bien en la doctrina de la MBE. Baste citar como ejemplo alguna de las publicadas por la Academia

Americana de Neurología en estrecha colaboración con otros organismos o estamentos asistenciales²².

EL SESGO DE PUBLICACIÓN

Éste es un problema escasamente abordado en la bibliografía científica²³. Viene definido por el hecho, ampliamente constatado, de que un ensayo clínico con resultados altamente positivos tiene más probabilidades de ser publicado y, además, en una revista de alto impacto. Confluyen en ello múltiples intereses que van desde el del investigador (ávido de comunicar unos resultados que considera importantes) al del promotor (para quien la publicación representa una oportunidad única de promocionar su producto e incluso de ser utilizada como argumento para su aprobación administrativa), pasando por el del propio editor (la publicación en «su» revista hace que ésta se convierta en referencia obligada de consulta).

Por el contrario, un estudio del mismo grado de complejidad técnica en el que los resultados hayan sido «negativos» tiene muchas menos probabilidades de ser publicado, a pesar de transmitir al médico práctico una información tan válida como la anterior, a saber: «el fármaco X no es eficaz para controlar el síntoma o la enfermedad Y». El investigador estará menos motivado para proclamar un resultado negativo o no esperado, el promotor no estará interesado en ofrecer una visión negativa (carente de opciones comerciales) de su producto y el editor preferirá ocupar sus espacios con trabajos de mayor impacto entre sus lectores. En definitiva, el «sesgo de publicación» condiciona que, en realidad, leamos aquello que «otros» han querido que leamos. Si además, como sucede con frecuencia, el promotor tiene la potestad, casi exclusiva, para decidir si unos resultados concretos pueden o no publicarse («quien paga manda»)²³, comprendemos que el sesgo de publicación es mucho mayor del que imaginamos y, como consecuencia, la información «negativa» tendrá muchas menos probabilidades de llegar a nosotros.

A fin de evitar esas «pérdidas de información» se han propuesto algunas medidas, como es el registro prospectivo y accesible de todos los ensayos clínicos autorizados, con el objetivo de que todos los resultados, con independencia de que sean o no publicados, estén accesibles a los investigadores interesados^{16,23}. Otros autores van más allá y defienden que la publicación de un estudio, con independencia de sus resultados, debe ser considerada como un imperativo ético²⁴ y, por tanto, debería exigirse esta garantía de publicación de los resultados. En caso contrario, aparte de privarse a la comunidad científica de unos conocimientos siempre interesantes, se estaría violando la dignidad de los sujetos participantes en el estudio²⁵, por cuanto asumieron participar en él con el fin de aumentar el grado de conocimiento médico sobre un tema concreto.

Ya se ha comentado el papel crucial que tienen los editores de las revistas científicas en todo este proceso. Con el fin

de mejorar la interpretación de los ensayos clínicos se emitieron, en su momento, una serie de normas específicas dirigidas a la forma y manera en que deberían ser presentados los resultados de un ensayo clínico para proceder a su publicación²⁶. En fechas muy recientes, los editores de las principales revistas médicas han publicado un editorial conjunto en el *Journal of the American Medical Association*²⁷ (que ha sido motivo de algunos titulares y editoriales en la prensa general) en el que, tras reconocer que la publicación de un ensayo clínico en una revista de prestigio condiciona la mayoría de las decisiones terapéuticas que después se toman en la práctica asistencial, se comprometen a ser más vigilantes a la hora de aceptar un trabajo para su publicación. Critican, al mismo tiempo, los conflictos de intereses que pueden presentarse entre las diferentes instancias involucradas en la realización de un ensayo clínico, así como el excesivo poder de decisión del promotor sobre el investigador a la hora de decidir cómo, cuándo y qué se publica.

A pesar de todas estas limitaciones, la importancia del ensayo clínico es enorme. Por una parte, permite evaluar de forma rigurosa el potencial terapéutico de una molécula determinada, tanto en sus aspectos de eficacia como de seguridad. Por otra, son imprescindibles para que las autoridades reguladoras permitan al laboratorio responsable la comercialización del nuevo fármaco, con unas indicaciones concretas y una posología determinada.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS

Al respecto cabe recordar los puntos clave que, según Sackett, debemos comprobar antes de proceder a la lectura de los resultados de cualquier ensayo clínico⁴ y, de este modo, valorar su repercusión en nuestra práctica clínica: ¿la asignación de pacientes fue aleatoria? ¿Todos los pacientes participantes fueron debidamente informados? ¿Los pacientes participantes son similares a los «míos»? ¿Están bien indicados los *endpoints*? ¿Fueron consideradas tanto la significación estadística como la clínica? En definitiva, a mayor rigor en el diseño y descripción de la metodología de un ensayo clínico, más probabilidades hay de que las conclusiones emanadas del mismo tengan trascendencia en la práctica clínica (tabla 1).

NÚMERO NECESARIO DE PACIENTES A TRATAR

Sus siglas provienen de *Number of patients Needed to Treat* (NNT). Es un parámetro que puede ayudarnos a integrar la información aportada por el ensayo con nuestra práctica asistencial por cuanto nos da una idea más cercana a nuestra realidad, en términos absolutos y fácilmente comprensibles, de lo que realmente representa la nueva aportación terapéutica. El NNT nos indica «el número de pacientes que deberían recibir el tratamiento experimental, en lugar del tratamiento control, para que un paciente adicional obtenga beneficio»²⁸. Por tanto, cuanto mayor sea el efecto de un tratamiento, menor será el NNT («menos pacientes será necesario tratar para conseguir ese beneficio»). Por el contra-

Tabla 1	Algunas recomendaciones para la lectura crítica de un ensayo ⁴¹
¿Són válidos los resultados del estudio?	
¿Los pacientes fueron debidamente aleatorizados?	
¿El seguimiento de los pacientes fue completado?	
¿Los pacientes fueron analizados en función de su aleatorización?	
¿Los pacientes y los investigadores fueron «ciegos» para el tratamiento empleado?	
¿Ambos grupos eran semejantes al inicio del ensayo?	
Aparte del tratamiento en estudio ¿ambos grupos fueron tratados por igual?	
¿Cuáles fueron los resultados?	
¿Qué efectividad demostró el tratamiento?	
¿Cómo fue calculado el efecto del tratamiento?	
¿Pueden ayudarme estos resultados en el tratamiento de mis pacientes?	
¿Pueden aplicarse estos resultados al cuidado de mis pacientes?	
¿Fueron consideradas todas las variables de importancia clínica?	
¿Son razonables los beneficios con respecto a los costes y riesgos del tratamiento?	

rio, un NNT muy alto nos indica que necesitamos tratar a un número elevado de pacientes para conseguir beneficios si lo comparamos con el tratamiento basal o control (tabla 2).

Tabla 2	Información que puede aportarnos el NNT sobre un nuevo fármaco		
En el estudio CAPRIE ⁴² se incluyeron 19.185 pacientes con ictus reciente, infarto de miocardio o arteriopatía periférica que fueron aleatorizados para recibir clopidogrel o aspirina®. El objetivo era evaluar el efecto de ambos fármacos sobre la prevención de un nuevo ictus, infarto de miocardio o muerte vascular. El 5,83% de los pacientes que recibieron aspirina y en el 5,32% de quienes recibieron clopidogrel sufrieron uno o más de estos eventos. La significación estadística fue de $p = 0,043$. La reducción de riesgo relativo (RRR) fue del 8,7% a favor del clopidogrel. ¿Y esto cómo se traslada a nuestra práctica clínica? Siguiendo con el ejemplo, la reducción del riesgo absoluto (RRA) fue del 0,0051. Por tanto, si calculamos el NNT (el inverso de la RRA) vemos que éste es igual a 200 ($1/0,005$), o dicho de otro modo, es necesario tratar a 200 pacientes con clopidogrel para conseguir prevenir un nuevo ictus, un infarto de miocardio o una muerte vascular adicional sobre los que conseguiríamos utilizando aspirina. Tomado de Williams ⁴ .			
RRR clopidogrel	RRR aspirina®	RRA	NNT
0,0532	0,0583	$0,0583 - 0,0532 = 0,0051$	$1/RRA = 1/0,005 = 200$

Tabla 3 Ejemplo de NNT en un metaanálisis

Esta tabla nos muestra los NNT obtenidos en un metaanálisis de los resultados de los diferentes triptanes con respecto al parámetro ausencia completa de dolor a las 2 h. El valor indicado en la columna NNT expresa el número de pacientes que es necesario tratar con triptán para conseguir ese objetivo (ausencia de dolor a las 2 h) de manera adicional al que se conseguiría utilizando placebo. Modificado de Ferrari⁴³.

Fármaco	Dosis (mg)	Pacientes	Ganancia terapéutica (%)	NNT
Sumatriptán	50	367	19	5,2
	100	962/1.248	19	4,7
Zolmitriptán	2,5	438	17	5,9
	5	936	26	3,9
Naratriptán	2,5	799/998	15	6,8
Rizatriptán	5	1.682	22	4,7
	10	2.485	31	3,1
Almotriptán	12,5	719	21	4,8
Eletriptán	40	1.870	23	4,4
	80	1.393	29	3,5

Cuando, además, disponemos de metaanálisis con los NNT correspondientes a todos y cada uno de los fármacos disponibles para el control de una patología concreta, el NNT puede ser utilizado como un índice comparador entre todos ellos (tabla 3).

EL ENSAYO CLÍNICO EN LOS DIFERENTES CAMPOS DE LA NEUROLOGÍA

En el presente artículo se han comentado algunos aspectos útiles para entender o interpretar un ensayo clínico. La información aportada, siempre breve y limitada, ha estado referida al conjunto de la especialidad. Pero los ensayos clínicos se llevan a cabo con pacientes concretos con enfermedades concretas. No cabe ninguna duda de que para poder llevar a cabo de forma correcta un ensayo clínico es requisito imprescindible conocer a fondo el área o patología de que se trate. Afortunadamente, cada uno de nosotros tenemos una o varias áreas de interés y conocemos sus peculiaridades. Éstas van desde la mayor facilidad o dificultad para aplicar los criterios diagnósticos de la enfermedad que se va a estudiar (en algunos casos sólo se puede llegar al grado de presunción diagnóstica, como sucede en algunas enfermedades neurodegenerativas) a la forma utilizada para «medir» las respuestas obtenidas (p. ej., no es igual valorar la eficacia de un triptán que la de un interferón). Al respecto, en las monografías^{2,3} citadas al inicio de esta revisión se dedican capítulos específicos, escritos por expertos en sus áreas respectivas^{12,29-40}, a los que se remite al lector interesado.

BIBLIOGRAFÍA

- Rozman C. Medicina basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 1999 (Suppl. 1):1-2.
- Pascual J. El ensayo clínico en neurología. Madrid: Ediciones Ergón, 1998.
- Biller J, Bogousslavsky J. *Clinical Trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001.
- Williams LS. Randomized controlled trials: methodology, outcomes, and interpretation. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 1-26.
- Gol-Freixa JM, Llano Señaris JE. El fenómeno de la «medicina basada en la evidencia». *Med Clin (Barc)* 1999;112(Suppl. 1):3-8.
- Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *BMJ* 1998;317:1220-3.
- Gutiérrez-Rivas E, Bermejo Pareja F. Aspectos éticos de la investigación clínica en neurología. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergón, 1998; p. 1-6.
- Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE de 13 de mayo de 1993.
- Tfelt-Hansen P, Rasmussen BH. Conduct of clinical trials in acute migraine treatment and their interpretation. En: Diener HC, editor. *Drug treatment of migraine and other headaches*. Monogr Clin Neurosc. Basel: Karger, 2000; p. 24-9.
- Sánchez de Cos J. Del ensayo clínico al paciente o de la ciencia al arte. *JANO* 2000;1329:88-9.
- Abraira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? *SEMERGEN* 2000;26:393-4.
- Álvarez Sabin J, Abilleira Castells S, Montaner Villalonga J. Ictus. Reto de la investigación para el próximo siglo. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergón, 1998; p. 37-52.
- Radford MJ, Foody AJ. How do observational studies expand the evidence base for therapy? *JAMA* 2001;286:1228-9.
- Gómez de la Cámara A. La investigación en atención primaria. El ensayo clínico y los estudios observacionales de productos farmacéuticos. *Aten Primaria* 1999;24:431-5.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
- García López FJ, Gutiérrez Bezón S, Galende Domínguez I, Avenaño Solá C. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos: justificación, utilidad e inconvenientes. *Med Clin (Barc)* 1999; 112(Suppl. 1): 35-42.
- Sacristán JA. Evidencia basada en la medicina. *Med Clin (Barc)* 1999;112(Suppl. 1): 9-11.
- Pozo Rodríguez F. La medicina basada en la evidencia. Una perspectiva desde la clínica. *Med Clin (Barc)* 1999;112(Suppl. 1):12-16.
- Greenhalgh T. Is my practice evidence-based? *BMJ* 1996;313: 957-8.
- Walker MC, Sander JW. Difficulties in extrapolating from clinical trial data to clinical practice: the case of antiepileptic drugs. *Neurology* 1997;49:333-7.
- Soto J. Medicina basada en la evidencia: pero ¿en qué evidencia? *Med Clin* 1998;111:539-41.

22. Silberstein SD for the US Headache Consortium. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:754-63.
23. Urrutia G, Bonfill X, Martí J. En busca de la evidencia perdida. Propuestas para incrementar la transparencia de los ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1999;112(Suppl. 1):21-7.
24. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA* 1990;263:1405-8.
25. Pearn J. Publication: an ethical imperative. *BMJ* 1995;310:1313-5.
26. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The CONSORT Statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
27. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA* 2001;286:1232-4.
28. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento (II): odds ratio y número necesario para tratar. *SEMERGEN* 2001;27:418-20.
29. Marler JR. Clinical trials in stroke. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 27-48.
30. Loiseau P, Jallon P. Clinical trials in epilepsy. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical Trials in Neurologic Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 121-45.
31. Arroyo S. Ensayo clínico en epilepsia. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergon, 1998; p. 53-67.
32. Pasquier F, Orgogozo JM. Dementia. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 147-72.
33. López-Pousa S, Lombardia Fernández C, Vilalta Franch. Ensayo clínico en la enfermedad de Alzheimer. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergon, 1998; p. 69-77.
34. Uc EY, DeLeo AJ, Rodnitzky RL. Clinical trials in Parkinson's disease. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 173-99.
35. Linazasoro G. Ensayos clínicos en la enfermedad de Parkinson. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergon, 1998; p. 19-36.
36. Fernández Uría D. El ensayo clínico en esclerosis múltiple. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergon, 1998; p. 7-18.
37. Schlupe M, Bogousslavsky J. Multiple sclerosis. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 221-36.
38. Pascual Gómez J. Ensayos clínicos en migraña. En: Pascual J, editor. *El ensayo clínico en neurología*. Madrid: Ediciones Ergon, 1998; p. 79-93.
39. Hingtgen CM, Roos KL. Clinical trials in Central Nervous System Infections. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 237-59.
40. Klein C, Polydefkis M, Chaudhry V. Peripheral neuropathy treatment trials. En: Biller J, Bogousslavsky J, editores. *Clinical trials in neurologic practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001; p. 261-91.
41. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature. II How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270:2598-601.
42. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
43. Ferrari MD, Roon KI. Triptans 2000. 52nd Annual Meeting of American Academy of Neurology. San Diego, 2000.