

Criterios de selección: ¿restrictivos o amplios?

Se han cumplido diez años desde que Yusuf, Collins y Peto publicaron un artículo en favor de la realización de ensayos clínicos que incluyeran a un número elevado de pacientes, de diseño sencillo y, por supuesto, con asignación aleatoria a los diferentes grupos de tratamiento.¹ Desde entonces se han llevado a cabo diferentes ensayos de esas características, principalmente en cardiología.²⁻⁷ El impacto de los mismos sobre la práctica clínica diaria no ha sido despreciable.⁸

En el citado artículo los autores argumentaban que cuando se dispone de un tratamiento eficaz sobre una variable importante (como la mortalidad) en una enfermedad frecuente (como el infarto agudo de miocardio), el resultado del tratamiento es evidente incluso sin efectuar ensayos clínicos. Si no se conoce la magnitud del efecto (y por tanto subyace una duda razonable sobre la eficacia del tratamiento), puede ser porque aquella sea nula o porque, a lo sumo, sea moderada. Resulta importante, en ocasiones, poder distinguir si un tratamiento va a producir un efecto nulo o un efecto moderado. Es precisamente en esta circunstancia cuando es necesario incluir en el ensayo clínico a un número muy elevado de pacientes. Este número puede llegar a ser tan elevado que, hasta hace pocos años, parecía imposible que estos *megaensayos* (para los que se ha acuñado el neologismo *megaensayo*) pudieran llegar a realizarse. Una de las condiciones que han permitido llevarlos a cabo es que su diseño sea simple, y otra, de importancia capital e íntimamente ligada a la primera, es que los criterios de selección de los pacientes sean amplios y no restrictivos. Estos ensayos clínicos tienen la ventaja de que las inferencias y extrapolaciones que

pueden hacerse poseen mayor valor y mayor impacto potencial en términos de salud pública. Sin embargo, es necesario plantear por lo menos dos preguntas:

- ¿Se pueden adoptar siempre criterios de selección amplios?
- ¿Resulta siempre conveniente que lo sean?

Criterios de selección restrictivos

Los criterios de selección restrictivos limitan la inclusión de pacientes en un ensayo clínico. Se seleccionan, por ejemplo los pacientes en los que se espera un mayor beneficio terapéutico. En este sentido, cuando un investigador pretende conseguir que el grupo de pacientes sea homogéneo tiende a limitar la proporción de los que pueden ser considerados elegibles. Algunos autores se han referido a los ensayos clínicos que resultan de la aplicación de este principio como *miniensayos*, en contraposición a los *megaensayos* en los que se incluye a un gran número de pacientes.⁹ Los *miniensayos* suelen utilizar marcadores biológicos (como, por ejemplo, la función ventricular izquierda o el índice de reperfusión coronaria) como variables principales. También pueden medir el efecto del tratamiento sobre otras variables, entre las que es posible considerar las de mayor relevancia clínica, como la mortalidad. Los *miniensayos* parecen especialmente útiles para evaluar nuevas estrategias farmacológicas cuando la investigación sobre su eficacia se halla en los estadios iniciales⁹

Criterios de selección amplios

En un mismo ensayo clínico se puede medir simultáneamente el efecto de una determinada intervención sobre diferentes variables, todas ellas relacionadas con un mismo proceso etiopatogénico y presumiblemente modificables por el mismo mecanismo de acción. Así por ejemplo, en el tratamiento del infarto agudo de miocardio se puede optar por tomar como variable principal el efecto sobre el calibre de una arteria coronaria trombada, o bien el efecto sobre la mortalidad. Esta última, sin duda de mayor relevancia clínica, necesitará un mayor número de pacientes para demostrar eventuales diferencias entre dos modalidades de tratamiento, en ocasiones miles o decenas de miles de pacientes. Para reclutar tales cifras de pacientes, resulta obvio que los criterios de selección no deben ser innecesariamente restrictivos sino, al contrario, lo más amplios posibles. Con la adopción de este enfoque se consigue además que la muestra incluida presente características más semejantes a las de la población de referencia.

Tras excluir a los pacientes para los que alguno de los tratamientos se considera contraindicado, el investigador tiene la opción de incluir grupos homogéneos de pacientes, aunque en la realidad los posibles candidatos sean heterogéneos en relación con determinadas variables (diferentes grupos étnicos, diferentes patologías acompañantes, diferentes tratamientos concomitantes, etc.). Reclutar diferentes subgrupos de pacientes y aceptar que el conjunto de los mismos resulte heterogéneo implica ensanchar los criterios de inclusión. Tal decisión se debe basar en la evaluación de la posible existencia de interacciones cuantitativas entre subgrupos de pacientes (véase la tabla 1).

Por supuesto, si existe la posibilidad de que se den interacciones cualitativas entre subgrupos de pacientes puede resultar absurdo incluir a todos ellos en un mismo ensayo. En este caso la pregunta formulada se con-

tará mejor con la realización de diferentes ensayos clínicos que incluyan, por separado, los subgrupos que resultan heterogéneos por interactuar de forma cualitativa. Pero si, por el contrario, hay pruebas (sobre todo si se basan en los resultados de ensayos clínicos anteriores o de otros estudios epidemiológicos) de que las interacciones entre los diferentes subgrupos de pacientes son cuantitativas y no cualitativas, puede ser razonable pensar que la posibilidad de interacciones cualitativas será remota. Se abre así la puerta para que el diseño del ensayo clínico adopte criterios de selección amplios.

En el campo de la cardiología es donde se dispone de más información y de más ejemplos útiles para ilustrar esta idea: existen ensayos clínicos en los que un mismo tratamiento utilizado en grupos de pacientes con patologías diferentes muestra una misma dirección de su efecto sobre una variable determinada (véase la tabla 2). Así por ejemplo, mediante diferentes ensayos clínicos se ha demostrado que los antiagregantes plaquetarios previenen la recurrencia de diferentes acontecimientos cardiovasculares en situaciones diferentes:

- en el tratamiento de la fase aguda del infarto de miocardio,
- en el tratamiento a largo plazo después de un infarto agudo de miocardio,
- en el tratamiento a corto plazo de una angina inestable, y
- en el tratamiento de una angina inestable al cabo de 12 semanas.

Asimismo, algún metanálisis ha sugerido el mismo efecto en la prevención de accidentes vasculares cerebrales isquémicos en pacientes con antecedentes de crisis isquémica transitoria o de ictus leve.¹¹

Así se dispone de una base sólida para pensar que no existen interacciones cualitativas que afecten al tratamiento con antiagregantes plaquetarios o para pensar que la probabilidad de que existan es despreciable. Por tanto, en un ensayo clínico que se proponga, por ejemplo, evaluar la eficacia de un antiagregante plaquetario en la fase aguda del infarto de miocardio, no resulta descabido incluir a pacientes que presenten diferentes antecedentes de patología vascular (como los citados anteriormente). Con ello, los criterios de selección de los pacientes no necesitan ser tan restrictivos y se evita una innecesaria selección en función de determinadas características clínicas o demográficas. El ensayo clínico gana en simplicidad y en factibilidad. Asimismo se facilita que el número de pacientes disponibles aumente y que el ensayo clínico alcance el poder necesario para demostrar diferencias de magnitud moderada entre los tratamientos estudiados.

Tabla 1. Interacción cuantitativa e interacción cualitativa¹⁰

Interacción cuantitativa: posibilidad de que el efecto del tratamiento investigado sea de diferente magnitud en los diferentes subgrupos de pacientes, pero siempre con el mismo sentido del efecto (por ejemplo, siempre “aumento” o siempre “disminución”).

Interacción cualitativa: posibilidad de que en los diferentes subgrupos de pacientes el sentido del efecto sea diferente (por ejemplo, “aumento del efecto” en unos subgrupos y “disminución del efecto” en otros).

Tabla 2. Reducciones de la tasa de mortalidad y de la tasa de infarto de miocardio no mortal o accidente vascular cerebral (AVC) no mortal (\pm desviación estándar) observadas con la administración de antiagregantes plaquetarios en enfermedades vasculares que sugieren un mismo sentido del efecto del tratamiento sobre una misma variable en grupos de pacientes diferentes (es decir, falta de interacciones cualitativas aunque existan interacciones cuantitativas).¹⁰

	Mortalidad (%)	Infarto no mortal (%)	AVC no mortal (%)
Infarto de miocardio (fase aguda)	-23 \pm 4	-49 \pm 9	46 \pm 17
Infarto de miocardio (largo plazo)	-15 \pm 5	-31 \pm 5	-42 \pm 11
Enfermedad vascular cerebral	-15 \pm 7	-35 \pm 12	-22 \pm 7
Angina inestable	-42 \pm 15	-40 \pm 15	no hay datos

Conclusiones

En determinadas situaciones los criterios de selección de un ensayo clínico deben ser restrictivos:

- cuando no resulta ético incluir a los pacientes para los que ya existen pruebas de que uno de los tratamientos en estudio está contraindicado,
- cuando hay posibilidad de que el tratamiento pueda resultar inaceptablemente tóxico,
- cuando las exploraciones necesarias para evaluar alguna variable conlleven un riesgo excesivamente elevado, o
- cuando se piensa que cierto tipo de pacientes no va a cumplir con el tratamiento o va a ser difícil super- visarlos para medir el efecto del mismo.

La adopción de criterios de selección amplios confiere mayor representatividad respecto a la población de referencia y, por tanto, mayor validez externa. Además, da lugar a subgrupos heterogéneos de pacientes que pueden ser analizados, con los que se favorece la generación de hipótesis para futuros ensayos clínicos.

Cuando se trate de evaluar efectos de magnitud moderada, es necesario disponer de un número muy elevado de pacientes. Para que puedan ser incluidos en grandes ensayos clínicos, la adopción de criterios de selección amplios facilita el trabajo y se hace prácticamente imprescindible. Se pueden incluir grupos de pacientes aparentemente heterogéneos en un mismo ensayo clínico siempre que existan datos que sugieran falta de interacciones cualitativas de un tratamiento en cada uno de estos grupos. Para poder tomar esta decisión, el investigador debe disponer de datos realmente fiables procedentes de ensayos clínicos o de estudios epidemiológicos.

Si bien es en el campo de la cardiología en el que más se han desarrollado los ensayos clínicos con criterios de selección amplios, hay que tener presente la posibilidad de realizar ensayos de estas características en otros campos de la terapéutica.

Referencias

- Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple, randomized trials? *Stat Med* 1984;3:409-20.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:197-203.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2. A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
- ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1988;1:921-3.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
- ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;339:753-70.
- The GUSTO investigators An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
- Tognoni G, Franzosi MG, Garattini S, Maggioni A. The case of GISSI in changing the attitudes and practice of Italian cardiologists. *Stat Med* 1990;9:17-27.

9. Topol EJ, Califf RM. Answers to complex questions cannot be derived from «simple» trials. *Br Heart J* 1992;68:348-51.
10. Yusuf S, Held P, Keo T. Selection of patients for randomized controlled trials: implications of wide or narrow eligibility criteria. *Stat Med* 1990;9:73-86.
11. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994;308:81-106.

Eduard Diogene. *Servei de Farmacologia Clínica, CSUVall d'Hebron, Barcelona.*

Próximo Congreso Europeo de Farmacología Clínica

El congreso fundacional de la *European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)*, que incluye 21 sociedades científicas de 16 países, tendrá lugar en París del 27 al 30 de septiembre de 1995. El programa científico se desarrollará en 16 sesiones (protección del miocardio, asma, antidepresivos, neurofarmacología, oncología, geriatría, dependencia de medicamentos, farmacovigilancia, nuevos métodos en el desarrollo de fármacos, farmacocinética, farmacoeconomía y legislación), con el objetivo de actualizar los correspondientes conocimientos en farmacología clínica y terapéutica.

Información adicional:
Sécrétariat du 1er Congrès de l'E.A.C.P.T.
Professeur G. Cheymol
Service de Pharmacologie
Faculté de Médecine Saint Antoine
27, rue Chaligny
75571 Paris Cedex 12
Tel: 33 40 01 13 93. Fax: 33 40 01 07 00

Está previsto efectuar la reunión anual de la Sociedad Española de Farmacología Clínica el 27 de septiembre por la mañana, en la misma sede del congreso de la EACPT, cuyo comienzo está programado para las 15 horas.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, M^a Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

Comité de redacción: Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, M^a Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-4772-1995

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 1.300 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.