

I Investigación

C Clínica

y

B Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

La adecuación del grupo control

El ensayo clínico controlado es «el método científico de evaluación en el que *se comparan* los hechos ocurridos en dos o más *poblaciones humanas* generadas mediante una *distribución aleatoria* de las mismas». ¹ En los ensayos clínicos terapéuticos cada una de estas poblaciones recibe una forma de tratamiento distinta.

En la actualidad se considera que la eficacia de un nuevo fármaco en el tratamiento de una enfermedad determinada sólo puede demostrarse con ensayos clínicos controlados. No siempre ha sido así. Algunos tratamientos farmacológicos fueron introducidos en terapéutica sin que su eficacia hubiera sido demostrada en ensayos clínicos controlados. A pesar de ello, nadie pone en duda sus beneficios. Este es el caso de la insulina en el tratamiento de la cetoacidosis diabética o de la penicilina en sepsis graves por cocos gram-positivos. En estos casos el efecto terapéutico es tan obvio –por inmediato y porque, sin tratamiento, el coma diabético o la sepsis estafilocócica eran regularmente mortales–, que nadie pondría actualmente un ensayo clínico controlado con placebo para comprobar el efecto terapéutico de la insulina o el de la penicilina. Por suerte o por desgracia, en la actualidad los beneficios que se pueden obtener de las intervenciones terapéuticas no son siempre tan obvios, y se hace necesaria una comparación metodológicamente rigurosa entre el nuevo tratamiento propuesto y otro de referencia.

Sin embargo, muchas modalidades terapéuticas han sido utilizadas durante largo tiempo porque se les suponía una eficacia terapéutica que sólo había sido «demostrada» en estudios no controlados. Posterior-

mente, estudios más rigurosos han evidenciado la ineficacia o incluso los efectos perjudiciales de algunas de ellas.

La necesidad del grupo control

Así pues, los fármacos o pautas terapéuticas cuyos efectos no han sido demostrados en ensayos clínicos con distribución aleatoria son sospechosos de falta de eficacia. En un estudio se examinaron las pruebas de eficacia de 6 tratamientos; se compararon 50 ensayos clínicos controlados con 56 estudios sobre los mismos tratamientos, evaluados con un diseño metodológicamente inferior. Mientras que el 79% de estos últimos mostraban una ventaja del tratamiento probado, sólo un 20% de los ensayos clínicos controlados y adecuados sugerían dicha ventaja. ²

¿Por qué puede modificarse el curso clínico de una enfermedad?

La sintomatología clínica de una enfermedad puede mejorar por diversas razones: evitación de la causa que la produce, supresión en el curso del tiempo de otra patología asociada que pueda agravar la enfermedad o empeorar su curso clínico, administración de un tratamiento efectivo, mejoría espontánea debida a la naturaleza autolimitada del proceso o a su curso ondulante o a brotes (fenómeno denominado «de regresión a la media»³) y efecto placebo de alguna intervención sin eficacia demostrada. A menudo la causa de la mejoría es múltiple.

¿Con qué comparar el grupo experimental?

En el caso –citado al comienzo de este artículo– del primer uso clínico de la penicilina, se infirió su eficacia porque la mayoría de los pacientes que la recibieron habrían fallecido si no hubieran recibido el antibiótico. De una manera intuitiva, se razonó sobre la eficacia terapéutica de la penicilina por comparación del curso clínico de los pacientes tratados con el curso clínico de los pacientes anteriores. En ocasiones esta forma de comparación es más precisa, de modo que el efecto del nuevo tratamiento se cuantifica mediante la comparación del curso clínico de los pacientes que lo reciben con el curso clínico de los pacientes ingresados anteriormente y que no tuvieron ocasión de ser tratados con el nuevo fármaco. En este caso se habla de *controles históricos*. En general, cuando los efectos terapéuticos que se desea medir no son tan obvios como lo eran los de la penicilina en los años cuarenta, el uso de controles históricos no se considera adecuado, por varias razones:

- las enfermedades, su virulencia y su curso clínico varían con el tiempo;
- los diagnósticos también varían con el tiempo, de modo que –sobre todo para las enfermedades degenerativas y las neoplasias– son cada día más precoces, y
- las instalaciones hospitalarias tienden a mejorar, así como los cuidados que se aplican a los pacientes.

De todos modos, en ocasiones la comparación con controles históricos pueden dar alguna información preliminar, sobre todo cuando concurren varias de las siguientes circunstancias:

- cuando la variable de medida del curso de la enfermedad es «dura», es decir, tiene pocas posibilidades de ser interpretada de diferentes maneras por diferentes observadores o en diferentes circunstancias (la muerte es la variable más dura);
- cuando la enfermedad es tan rara, que sería difícil reclutar un número suficiente de pacientes en un tiempo razonable;
- cuando se prevén problemas en el reclutamiento de los pacientes (por ejemplo, en un estudio en el que se plantee la amputación o la conservación de una extremidad), y
- cuando la variable estudiada no resulta influida por el efecto placebo.

En ocasiones el grupo de referencia está formado por pacientes tratados en un centro diferente del del grupo experimental. Este tipo de comparación tiene problemas muy parecidos a los de los controles históricos y sólo sería (parcialmente) aceptable en circunstancias similares: los centros pueden diferir entre sí en multitud de factores, no sólo relacionados con la calidad de los cuidados que ofrecen, sino también con las poblaciones que atienden. Un centro de mayor calidad asistencial no es necesariamente el que obtiene los mejores resultados asistenciales y terapéuticos, porque, precisamente a causa de su alta calidad, puede convertirse en un centro de referencia en el que se atienden los casos más graves de una o varias enfermedades.

También se ha sugerido que los pacientes que no dan su consentimiento para recibir el nuevo fármaco podrían constituir el grupo de control. Esta posibilidad tampoco se considera válida, porque se ha podido comprobar que las personas que deciden no participar en ensayos clínicos difieren en cuestiones relevantes de las que deciden participar.

De ahí que en la mayoría de las situaciones se considere que el grupo de control deba ser **concurrente**, es decir, formado por pacientes atendidos en el mismo centro o centros que el grupo experimental, y al mismo tiempo. Sólo de este modo se puede garantizar que los diferentes grupos participantes en el ensayo son comparables en todas las características relevantes, excepto en el tratamiento que reciben, de modo que cualquier diferencia en el curso clínico se pueda atribuir sólo a la diferente modalidad de tratamiento recibido.

Cuando es necesario un grupo concurrente de control tratado con placebo

Un *placebo* puede definirse como una sustancia que no tiene acción farmacológica sobre los síntomas o la enfermedad y que es administrada con el fin de complacer al paciente.⁴ El *efecto placebo* es el efecto que se consigue con un placebo en una enfermedad determinada o también la porción del efecto global de cualquier medicamento activo que es atribuible al efecto psicológico derivado de la sensación de que se está recibiendo una intervención con finalidad terapéutica. El efecto placebo puede estar relacionado con la interacción entre el médico y el paciente, o puede estar asociado a las características de la intervención (medicación, intervención quirúrgica, etc.). A mediados de los años treinta ya se reconoció que el efecto placebo sólo podía ser identificado y cuan-

tificado si un nuevo tratamiento se comparaba con otro de referencia o control.⁵ En 1937 se publicó el primer ensayo en el que se utilizó conscientemente un placebo como término de comparación.⁶

Un ejemplo de efecto placebo que se cita a menudo es el que se registró en ensayos clínicos sobre la ligadura de la arteria mamaria interna en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.⁷ En estos estudios el grupo control o de referencia fue sometido a una operación simulada. El grupo de intervención era sometido a ligadura de la arteria mamaria interna. Se observó que los síntomas disminuían, el uso de nitroglicerina se reducía y la capacidad de esfuerzo se incrementaba en el 75% de los pacientes de ambos grupos. En consecuencia, se concluyó que la ligadura de la arteria mamaria interna no aporta beneficio terapéutico en la angina de pecho.

¿Qué hubiera ocurrido si los controles no hubieran sido sometidos a ningún tipo de intervención? Probablemente se habría concluido que la ligadura de la arteria mamaria interna afecta de manera beneficiosa a los pacientes con cardiopatía isquémica y se habría perpetuado un tratamiento inefectivo. No hay duda de que la evaluación de técnicas quirúrgicas plantea a menudo verdaderos problemas para decidir el tratamiento del grupo de control; no siempre es fácil simular una intervención quirúrgica; además, la práctica de intervenciones «placebo» comporta problemas éticos complejos.⁸

Cada vez es más frecuente preguntarse sobre el tipo de control más adecuado desde el punto de vista ético y científico. Así por ejemplo, el uso de placebos en los ensayos clínicos de nuevos tratamientos, especialmente de nuevos tratamientos para enfermedades mortales como el SIDA, plantea un importante dilema ético.⁹

En determinadas circunstancias es recomendable incluir un grupo tratado con placebo en un ensayo clínico. La más clara de ellas se da cuando no se dispone de ningún tratamiento aceptado para la enfermedad objeto de estudio y el fármaco investigado podría ser el primero que demostrara eficacia. La inclusión de un grupo tratado con placebo también es adecuada cuando se pretende comprobar la eficacia del *único* tratamiento aceptado de una enfermedad determinada, aunque de eficacia no demostrada en ensayos clínicos. También puede ser aceptable cuando no se dispone del tratamiento óptimo para todos los pacientes que pueden necesitarlo: así por ejemplo, cuando se disponía de una can-

tividad limitada de zidovudina para el tratamiento del SIDA, se comprobó su efectividad en un ensayo clínico controlado con placebo. Esta última situación sólo sería aceptable cuando prevalece el principio de justicia en el sistema sanitario.⁹

A pesar de que estas circunstancias puedan parecer lógicas, la idoneidad de tratar a un grupo de participantes con placebo depende también del pronóstico de la enfermedad estudiada, de las esperanzas depositadas en el fármaco experimentado en función de los resultados de la investigación preclínica y clínica inicial y de la percepción médica y social de la enfermedad y de sus tratamientos potenciales.⁹

La ética de un ensayo no depende del control, sino de la duda que se pretende investigar

Cuando se dispone de un fármaco con una determinada acción, a menudo se tiende a inferir un determinado efecto terapéutico, sin que éste haya sido demostrado. En estos casos no es raro que alguien proponga el uso del fármaco en una determinada indicación, aunque su eficacia no haya sido comprobada ni cuantificada. Un ejemplo reciente ha sido el del uso de antiarrítmicos en la prevención de la muerte súbita.

La muerte súbita tiene una incidencia de 1 por 600 a 700 habitantes y año. En la mayoría de los casos se debe a fibrilación ventricular en un miocardio cicatricial o isquémico. Por otra parte, se sabe que la presencia de extrasístoles ventriculares en el ECG en pacientes que ya habían sufrido un episodio de infarto de miocardio se asocia a un incremento de la mortalidad. Además, los extrasístoles ventriculares pueden ser suprimidos por diversos antiarrítmicos. De ahí que se extendiera la idea de que la supresión de los extrasístoles ventriculares en sobrevivientes de un infarto de miocardio podría reducir la incidencia de fibrilación ventricular y muerte súbita. Esta hipótesis se probó en el ensayo *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)*. Se identificaron pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio y extrasístoles frecuentes. Durante un período previo de prueba, cada paciente recibió un antiarrítmico; si los extrasístoles eran suprimidos, el paciente era distribuido de manera aleatoria a uno de 4 grupos (placebo, flecaínida, encainida y moricicina). Antes de la finalización prevista, el ensayo tuvo que ser suspendido porque se registró una incidencia inaceptablemente elevada de muertes súbitas en los grupos tratados con antiarrítmicos (7,7%, en comparación con 3% en el grupo tra-

tado con placebo). Es poco probable que estas diferencias se hubieran identificado en un estudio observacional, sin asignación aleatoria.^{10,11}

El ensayo *CAST* desmintió las corazonadas de muchos médicos. No sólo evitó que en el futuro los pacientes con infarto de miocardio y extrasístoles ventriculares sean expuestos a los efectos tóxicos de ciertos antiarrítmicos, sino que además permitió que por lo menos la mitad de los participantes recibieran la que resultaría ser la mejor de las modalidades de tratamiento probadas, en este caso placebo. Además, se dejó de administrar antiarrítmicos a los participantes que todavía los estaban recibiendo.¹²

La inclusión de un grupo adecuado de control no es por sí sola garantía de calidad del ensayo. Es necesario que la pregunta esté bien formulada, los criterios de inclusión y exclusión sean adecuados, se tomen medidas para evitar los errores de primera y segunda especie, se elija una variable clínica de medida relevante, se aseguren una recogida y un análisis de datos correctos y se respeten los principios éticos básicos.

Conclusión

Salvo en algunas situaciones excepcionales, la eficacia de un nuevo tratamiento se debe demostrar por comparación con un grupo de referencia o control que sea concurrente en el tiempo y en el espacio. No obstante, por razones de índole ética, el grupo de control debe recibir el mejor tratamiento disponible posible y el ensayo debe comparar tratamientos que a priori no difieran aparentemente de su efectividad global.

Bibliografía

1. Lilienfeld AH. Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull History Med* 1982;56: 1-18.
2. Sacks HS, Chalmers RC, Smith H. Sensitivity and specificity of clinical trials. *Arch Intern Med* 1983;143:753.
3. Spector R, Park GD. Regression to the mean: a potential source of error in clinical pharmacological studies. *DICP* 1985;19:916-9.
4. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159:1602.
5. Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chron Dis* 1959;10:218-48.
6. Gold H, Kwitt NT, Otto H. The xanthines (theobromine and aminophylline) in the treatment of cardiac pain. *JAMA* 1937;108:2173-9.
7. Diamond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960;5:484.
8. Guyatt G, Drummond M, Feeny D, et al. Guidelines for the clinical and economic evaluation of health care technologies. *Soc Sci Med* 1986;22:393-408.
9. Freedman B. Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose *IRB: A Review of Human Subjects Research* 1990;12:1-6.
10. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
11. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:227-233.
12. Passamani E. Clinical trials – are they ethical? *N Engl J Med* 1991;324:1589-92.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Esteve Colomé (Secretario), 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, Emilio Vargas.

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

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado 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.