

Diseño apropiado de los estudios clínicocardiopatológicos y publicación

J. Marrugat

'Scientific genius does not manifest itself in contemptuously neglecting inductive methods; on the contrary, it shows supremacy over inferior ways of thought by better handling, by more cleverly using the methods of induction, which always remain the genuine methods of scientific discovery'

Hans Reichenbach
Experience and prediction

El genio científico no se manifiesta ignorando con desprecio los métodos inductivos; por el contrario, muestra su supremacía sobre las formas inferiores de razonamiento manejando mejor, usando más inteligentemente los métodos de la inducción, que constituyen siempre los auténticos métodos del descubrimiento científico.

El objetivo de cualquier investigación científica es explícita o implícitamente aumentar el conocimiento y mejorarlo en el sentido Popperiano o, desde una visión más pragmática, contribuir a mejorar la calidad de vida de los ciudadanos que son los que, al fin y al cabo, pagan indirectamente la mayor parte de la investigación no farmacológica.

Esto requiere el compromiso ético ineludible de administrar adecuadamente los recursos disponibles. En particular, la investigación clínica observacional, es decir, aquella que no utiliza el ensayo clínico, tiende a considerarse secundaria. Frecuentemente se utiliza más como una fuente de alimentación curricular que como instrumento para responder preguntas clínicamente relevantes.

En la práctica clínica la actividad investigadora epidemiológica, etiológica, terapéutica y básica puede adoptar diseños muy variados como consecuencia de las características impuestas por los objetivos, o por aspectos éticos [1,2]. No se recomendó el uso sistemático del ensayo clínico en investigación clínica para evaluar la eficacia de nuevos procedimientos terapéuticos hasta 1931 [3]. La aspiración final de cualquier investigación es establecer relaciones causa-efecto, pero tan sólo con el diseño experimental (ensayo clínico) se consigue una evaluación no sesgada. Existen, sin embargo, situaciones en las que la utilización del ensayo clínico no es posible por razones generalmente económicas o éticas. Entre los diseños más frecuentemente utilizados en estudios clínicocardiopatológicos

Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona, España.

Correspondencia:
Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Dr. Aiguader, 80. E-08003 Barcelona. Fax: 93221 3237. E-mail: jaume@imim.es
©2002, ANGIOLOGÍA

lógicos [4,5], los de cohortes y, en menor medida, los de casos y controles, son los únicos que permiten realizar una aproximación aceptable a la relación causa-efecto en determinadas circunstancias. Los primeros parten de un grupo de sujetos repartidos en una situación de exposición/no exposición o presencia/ausencia de un determinado factor (o de varios factores) que se cree relacionado con un determinado acontecimiento que todavía no se ha presentado. En los estudios prospectivos (que también reciben el nombre de estudios de seguimiento) se sigue un grupo en espera de que suceda un acontecimiento de interés. Los efectos de la exposición sobre la aparición de dicho acontecimiento se estudian en términos de riesgo relativo. Los estudios de casos y controles suelen ser retrospectivos. Parten de un grupo de sujetos que ya han presentado el acontecimiento de interés, y lo comparan en términos de *odds ratio* (OR) con un grupo de características semejantes (en cuanto a edad, sexo y otros factores cuyo efecto convenga neutralizar en la comparación) que no lo hayan presentado. La OR permite cuantificar el efecto de un factor (o factores) sospechoso cuya exposición en ambos grupos se conoce [6].

La efectividad (cómo ‘funciona’ en la vida real) de los procedimientos diagnósticos, preventivos y terapéuticos, cuya eficacia se ha evaluado en los ensayos clínicos, debería probablemente contrastarse en el escenario asistencial real. En particular, puede evaluarse mediante estudios de cohorte que incluyan a todos los pacientes consecutivos ingresados en uno o más hospitales. Denominamos a dichos estudios registros hospitalarios, y son más simples de organizar, y más baratos, que los prime-

ros. En este caso se debe recoger un conjunto de datos sobre la comorbilidad, edad, sexo, gravedad, utilización de procedimientos y evolución de cada paciente, sistemática y estandarizadamente, para garantizar la validez interna (capacidad de medir lo que realmente se pretende medir) del estudio y las posibilidades de ajuste mediante técnicas estadísticas multivariadas, del efecto de la intervención por las variables potencialmente confusoras. En los registros hospitalarios, la validez externa, o generalizabilidad de los resultados, dependerá de si la muestra de pacientes seleccionada es representativa de la población a la que se desea extrapolar los resultados. En general la validez externa de los estudios de cohorte es mejor que la de los ensayos clínicos [7]. No olvidemos que el famoso estudio de Framingham es ‘simplemente’ un estudio de cohorte a largo plazo.

El diseño de casos y controles consiste, como ya he dicho, en comparar un grupo de sujetos con un acontecimiento de interés con otro sin éste, y analizar la exposición a un tratamiento particular. Se utilizan principalmente para identificar efectos indeseables infrecuentes. Sin embargo, la relación causa-efecto es más difícil de establecer a partir de las evidencias obtenidas en este tipo de estudios.

Los ensayos clínicos y la práctica clínica

Los estudios experimentales proporcionan la mejor aproximación para el esclarecimiento de las relaciones causa-efecto [3-5]. Esto se debe a que en un experimento el investigador establece las condiciones ne-

cesarias para que su resultado responda a las hipótesis de relación causa-efecto planteadas. Se ha reservado la denominación de ensayo clínico para el diseño experimental aplicado a humanos. Debe ser el método de evaluación de cualquier actuación diagnóstica o terapéutica nueva.

El único inconveniente del ensayo clínico es que, a veces, excluye subgrupos de pacientes con peor pronóstico (más graves, mayores, mujeres, etc.) [8,9], a los que es arriesgado extrapolar sus resultados [10]. Su impacto sobre la actividad asistencial suele ser lento [11]. Tampoco se puede olvidar el sesgo de publicación de los ensayos con resultados positivos, que deja fuera de los circuitos de las revistas científicas a los que los tuvieron negativos. Por lo tanto, la finalidad del ensayo clínico es comprobar la eficacia de una intervención médica en condiciones ideales, a menudo bastante alejadas del medio asistencial cotidiano. Su puesta en marcha es costosa en recursos económicos, humanos y organizativos, especialmente cuando se trata de estudios multicéntricos. Estos hechos sugieren que no deben abandonarse otros diseños de investigación alternativos para evaluar el resultado de la utilización de nuevos procedimientos diagnósticos, terapéuticos o preventivos [12,13].

Un ejemplo del sesgo que puede ofrecer un ensayo clínico lo constituye la mortalidad precoz de alrededor del 6% que se atribuye al infarto agudo de miocardio en estudios como el GUSTO [14]. Los resultados de los registros hospitalarios sistemáticos de infartos de miocardio consecutivos desmienten categóricamente esta cifra que supera a menudo el 15% [15,16].

Desventajas de los ensayos clínicos

Las normativas sanitarias exigen a las compañías farmacéuticas que cumplan con una serie de requisitos que incluyen, entre otros, probar la eficacia de los nuevos fármacos en ensayos clínicos. El diseño de los ensayos clínicos requiere a menudo excluir subgrupos de pacientes por razones logísticas, metodológicas e incluso éticas. La edad, el sexo y la gravedad se usan frecuentemente como criterios de restricción a la hora de seleccionar pacientes elegibles para la aleatorización [17]. Este proceso de selección limita en muchas ocasiones la validez externa de los ensayos clínicos (no es posible generalizar los resultados al tipo de pacientes que no fueron incluidos) [18]. Esto crea ambigüedad en relación con la indicación de los fármacos en circunstancias diferentes de aquellas en que fueron ensayadas. La extensión de una indicación se realiza sobre una base de asociación biológica intuitiva o analógica, pero no es común que se organicen nuevos ensayos clínicos para dar una respuesta apropiada. Por otro lado, raramente se organiza una evaluación seria de la efectividad (es decir, cómo funcionan los fármacos en las condiciones clínicas reales) de los fármacos comercializados. No sólo esto es cierto sino que los estudios poscomercialización se contemplan más como ejercicios de promoción que como una evaluación seria. Los estudios observacionales de cohorte (idealmente de base poblacional) que registren todos los pacientes ingresados con la enfermedad en estudio deberían ayudar a evaluar la efectividad en aquellos sujetos que se pueden benefi-

ciar de ellos pero que fueron excluidos de los ensayos clínicos precomercialización.

En definitiva, las preguntas clínicas corrientes no relacionadas con la eficacia terapéutica de un fármaco nuevo

pueden responderse a menudo mediante diseños relativamente sencillos, publicables en las mejores revistas si se han diseñado, ejecutado, analizado y descrito cuidadosamente.

Bibliografía

1. Feinstein AR. Clinical epidemiology. Philadelphia: WB Saunders; 1985.
2. Álvarez-Dardet C, Bolumar F, Porta Serra M. Tipos de estudios. *Med Clín (Barc)* 1987; 89: 296-301.
3. Meinert CL. Clinical trials. Design, conduct and analysis. New York: Oxford University Press; 1986.
4. Álvarez-Dardet C, Bolumar F, Porta Serra M. Tipos de estudios. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 296-301.
5. Rothman KJ. Modern epidemiology. New York: Little Brown & Co; 2000.
6. Schlesselman JJ. Case-Control Studies. Design, conduct, analysis. Oxford: Oxford University Press; 1982.
7. Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 48-57.
8. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
9. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
10. Editor. From research to practice. *Lancet* 1994; 344: 417-8.
11. Haines A, Jones R. Implementing findings of research. *Br Med J* 1994; 308: 1488-92.
12. Rogers WJ. What is the optimal tool to define appropriate therapy: the randomized clinical trial, meta-analysis, or outcomes research? *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 401-3.
13. Herman J. Experiment and observation. *Lancet* 1994; 344: 1209-11.
14. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
15. Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hobbs MST, Stewart A, et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. *Circulation* 1993; 88: 2524-31.
16. Cabadés A, López-Bescos L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al, y los investigadores del estudio PRIAMHO. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 767-75.
17. Greenbaum R, Morris R, Sritara P, Shanit D, Chan K. Reduced in-hospital mortality from acute myocardial infarction with general adoption of thrombolytic treatment in the North West Thames health region 1979-1991. *Br Heart J* 1995; 74: 493-6.
18. Chatelier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *Br Med J* 1996; 312: 426-9.