

# Revisión crítica del ensayo clínico pragmático

Carles Vallvé

Farmacología clínica. Cardedeu. Barcelona. España.

 Localizador web  
Artículo 86.690

En 1967 Schwartz y Lellouch propusieron distinguir entre ensayo clínico explicativo y ensayo clínico pragmático. El último concepto ha sido objeto de diferentes interpretaciones y de numerosas críticas. No obstante, muchos autores han reclamado la realización de ensayos pragmáticos, especialmente cuando es preciso tomar una decisión terapéutica. A fin de aclarar la situación actual del ensayo pragmático, se ha efectuado una revisión bibliográfica: entre 1976 y 2002 se registran 95 artículos que informan acerca de ensayos realizados según dicho diseño experimental; sólo 4 siguieron de forma estricta el método descrito por Schwartz et al.

En el ensayo pragmático, en general, el enmascaramiento de las intervenciones no es posible, lo que implica que la asignación al azar es imperfecta. Esta limitación pone en duda la validez de aplicar métodos frecuentistas a la valoración de los resultados según intención de tratar en un ensayo clínico pragmático. Esta orientación experimental exige una valoración acorde con la teoría de las decisiones.

Según el teorema de Bayes, la probabilidad posterior de una hipótesis está condicionada por su probabilidad previa y por su verosimilitud. Existe el convencimiento de que la estadística bayesiana es un instrumento idóneo para la valoración del ensayo clínico pragmático, pero la falta de programas informáticos adecuados ha limitado su aplicación de forma importante. Recientemente se han desarrollado algunos programas (WinBUGS, TreeAge) que se han mostrado adecuados para el análisis de decisiones en problemas terapéuticos propios de la atención primaria. Es posible predecir que, gracias a la aplicación de los mencionados programas, el ensayo clínico pragmático experimentará a corto plazo un importante renacer.

**Palabras clave:** Ensayo clínico. Ensayo pragmático. Ensayo explicativo. Teorema de Bayes. Revisión.

## A critical review of the pragmatic clinical trial

Schwartz and Lellouch proposed in 1967 to differentiate between pragmatic and explanatory clinical trials. The pragmatic approach has been understood in different ways and has also been the object of some criticism. Yet different authors have asked to perform pragmatic clinical trials, especially in issues requiring a therapeutical decision. In order to clarify the present situation of the pragmatic trial, a bibliographic review has been performed. Between 1976 and 2002, 95 original articles on clinical trials conducted following a pragmatic design have been found. Only four followed strictly the approach developed by Schwartz et al.

In a pragmatic clinical trial, it is usually not possible to blind the interventions and for this reason randomization is imperfect. This limitation casts doubts about the validity of the frequentistic methods in the intention-to-treat evaluation of the results of a pragmatic trial. This experimental approach demands an evaluation according to the decision-making theory.

Following the Bayes theorem, the credibility and the previous probability of a hypothesis conditions its posterior probability. It has been agreed that Bayesian statistics is a suitable instrument for the evaluation of a pragmatic clinical trial, but the lack of adequate informatics' programs has limited seriously its application. Recently, some new programs (WinBUGS, TreeAge) have been developed and applied to the decision analysis in some primary care therapeutic questions. It seems possible to predict that, thanks to the new informatics' programs on Bayesian statistics, the pragmatic clinical trial will experience, in the short term, an important revival.

**Key words:** Clinical trial. Pragmatic trial. Explanatory trial. Bayes theorem. Review.

La distinción entre ensayo clínico pragmático y ensayo clínico explicativo fue propuesta en 1967 por Schwartz y Lellouch (Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale)<sup>1</sup>. En 1970, dichos autores, junto con Robert Flamant, desarrollaron este concepto en un libro titulado *L'essai thérapeutique chez l'homme*, que 10 años después fue traducido al inglés por Michael Healy (London School for Hygiene and Tropical Medicine)<sup>2</sup>. Según Schwartz, Lellouch y Flamant, el ensayo explicativo pretende definir con toda precisión la eficacia relativa de dos o más tratamientos cuando se administran en condiciones ideales, en tanto que en el ensayo pragmático la comparación entre los tratamientos se efectúa en condiciones semejantes a las de la práctica clínica, con el propósito de llegar a una decisión terapéutica.

Los mencionados autores afirman que en el ensayo pragmático se debe evitar cometer un error de tipo III (elección de la opción terapéutica menos eficaz). La probabilidad  $\gamma$  de cometer dicho error es decisiva en el cálculo del tamaño de la muestra, la cual resulta mucho menor que cuando se toman en consideración los errores de tipo I y de tipo II. El riesgo  $\alpha$  de cometer un error de tipo I (aceptar que los tratamientos son diferentes, cuando en realidad son iguales) y el riesgo  $\beta$  de cometer un error de tipo II (aceptar que los tratamientos son iguales, cuando en realidad son diferentes) corresponden a la orientación explicativa.

Este artículo no intenta exponer lo que es un ensayo pragmático (un resumen fácilmente accesible se encuentra en *ICB digital*<sup>3</sup>), sino discutir algunos aspectos del razonamiento que lo sustenta. Esto parece necesario cuando se comprueba que las definiciones del ensayo clínico pragmático dadas por prestigiosos autores no siempre coinciden con la de Schwartz et al<sup>2</sup>. Así, en 1983 Pocock afirmó que «esta orientación pragmática en ocasiones es llamada *análisis por intención de tratar*<sup>4</sup>». Laurence y Shaw<sup>5</sup> identificaron los ensayos pragmáticos con los ensayos naturalistas, realizados, según Lasagna<sup>6</sup>, en las condiciones de la práctica médica habitual. Sackett<sup>7</sup> habla, respectivamente, de «eficacia» y de «efectividad», y Andersen<sup>8</sup> identifica el ensayo pragmático como un ensayo de «gestión» (*management*) y a los ensayos explicativos les da el nombre de ensayos «causales». El ensayo pragmático ha sido identificado con conceptos que difieren claramente de su definición original.

## Evaluación de las alternativas de Schwartz

En 1987 el propio Flamant declaró que «la distinción entre ensayos clínicos explicativos y pragmáticos puede ser muy útil, pero las dificultades más importantes de estos últimos se refieren a los criterios de valoración y al método de análisis. Una posible solución consiste en utilizar procedimientos de toma de decisiones, pero éstos son todavía un problema pendiente de ser investigado»<sup>9</sup>. Esta afirmación implica un claro distanciamiento de la propuesta de valorar los resultados tomando en consideración sólo el error de tercera especie.

Armitage<sup>10</sup>, en 1998, hizo referencia a la importancia de la aportación de Schwartz y Lellouch, pero también señaló que: a) el contraste entre ensayo explicativo y ensayo pragmático está excesivamente polarizado (de hecho, los mismos autores de la propuesta ya habían indicado que «estas

Correspondencia: Dr. C. Vallvé  
Apdo. de Correos 157. 08440 Cardedeu. Barcelona. España.  
Correo electrónico: vallve@telefonica.net

Recibido el 31-1-2003; aceptado para su publicación el 14-5-2003.

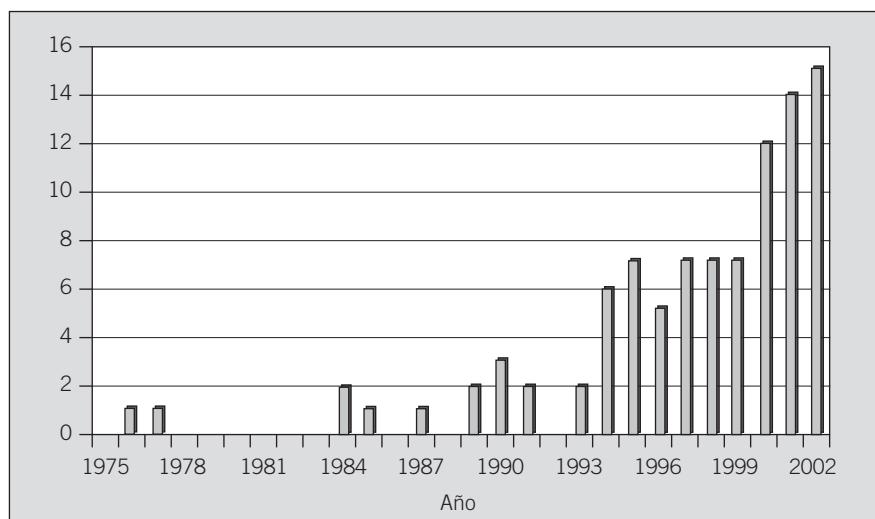


Fig. 1. Número de ensayos clínicos pragmáticos por año.

dos actitudes jamás pueden ser completamente puras»); *b*) la actitud explicativa (obtener información sobre mecanismos biológicos) y la actitud pragmática (definir estrategias terapéuticas) pueden coexistir en un solo ensayo, y *c*) el modelo de análisis de decisiones comporta incertidumbres acerca de su formulación y acerca de sus parámetros específicos que no deben subestimarse.

En contraste con la opinión de Armitage, en diversas publicaciones se ha señalado que: *a*) los resultados de los ensayos clínicos explicativos no reflejan la forma en que los medicamentos se utilizan en la práctica clínica<sup>11</sup>; *b*) desde un punto de vista epistemológico, el rechazo de los estudios no aleatorizados por parte de algunos bioestadísticos no está basado correctamente<sup>12</sup>, y *c*) en investigación clínica, las limitaciones del ensayo clínico aleatorizado y las de los estudios pragmáticos hacen necesario reconocer que ambos métodos deben complementarse entre sí<sup>13</sup>.

Numerosos autores han reclamado la realización de ensayos pragmáticos destinados a analizar determinadas cuestiones sanitarias que no se pueden resolver mediante la metodología propia del ensayo clínico explicativo. Vray y Bouvenot resumieron esta situación en un artículo titulado «*Il faut faire des essais pragmatiques*»<sup>14</sup>. También se ha señalado que los ensayos pragmáticos realizados para valorar las alternativas propias de la atención primaria reflejan de forma correcta la realidad de la situación clínica<sup>15</sup>. Parece que no existen dudas acerca de que el ensayo clínico pragmático es el instrumento adecuado para la realización de valoraciones económicas sanitarias<sup>16-18</sup>; así, se ha utilizado, por ejemplo, para comparar desde el punto de vista económico la cirugía abierta con la cirugía laparoscópica en el tratamiento de la hernia inguinal<sup>19</sup>.

### Ensayos clínicos pragmáticos publicados entre 1976 y 2002

La utilidad real del enfoque pragmático sólo puede apreciarse mediante el análisis de las publicaciones existentes sobre ensayos realizados según este diseño experimental. La primera referencia registrada de un estudio de estas características data de 1976. Con el término MeSH *clinical trial* y la palabra clave *pragmatic*, entre 1976 y 1994 se registran en PubMed 83 artículos y en MEDLINE/AIDSLINE, entre 1995 y 2002, otras 200 publicaciones. Una revisión de estos 283 artículos permite detectar 95 en los que se informa de los resultados obtenidos en ensayos clínicos en los que, en el

título o en el resumen, se declara que se llevaron a cabo siguiendo un diseño experimental de carácter pragmático.

En la figura 1 se detalla el número de artículos sobre ensayos clínicos pragmáticos publicados anualmente durante el mencionado período. En la tabla 1, estos ensayos se agrupan según las indicaciones estudiadas, y se registra el nombre del primer autor y el año de la publicación. Sólo en 4 de estos 95 ensayos se siguió estrictamente la *metodología* propuesta por Schwartz y Lellouch en 1970<sup>1</sup>, a saber:

– En 1984 Sancho-Garnier et al efectuaron una comparación entre radioterapia y cirugía en el tratamiento del carcinoma cutáneo basocelular, en la que incluyeron a 72 pacientes. Llegaron a la conclusión de que era preciso prolongar dos años más el ensayo para calcular de forma correcta el número de recidivas<sup>20</sup>.

– Fagniez et al (1985) compararon en 3.135 pacientes dos técnicas de sutura de la incisión abdominal media, estableciendo la dehiscencia de la herida en un plazo de 30 días como criterio de eficacia y una probabilidad  $\gamma$  de error de tercera especie igual o inferior a 0,20. En el grupo de sutura continua se detectaron menos dehiscencias (1,6%) que en el grupo de sutura interrumpida (2%); esta diferencia resultó estadísticamente significativa<sup>21</sup>.

– Regnard et al (1989) estudiaron la eficacia de la profilaxis antiséptica en cirugía torácica: 85 pacientes fueron tratados con irrigación de la herida quirúrgica con solución salina fisiológica y 86, con irrigación de yoduro de povidona; en el primer grupo se detectaron 9 empiemas y en el segundo, tres empiemas; la probabilidad  $\gamma$  fue de 0,03<sup>22</sup>.

– Kracht (1993) comparó dos técnicas (manual o instrumental) de anastomosis ileocolónica en 440 pacientes sometidos a hemicolectomía por carcinoma de colon. La variable de medida fue la pérdida de fluido en la anastomosis. La técnica instrumental ofreció mejores resultados, con pérdidas en el 2,8% de los pacientes, frente al 8,3% en el grupo con anastomosis manual<sup>23</sup>.

Si bien en los 91 ensayos restantes también se buscó el beneficio del tratamiento en la práctica clínica, se incluyó a todos los pacientes tratables y se valoraron todos los factores asociados al tratamiento, en ningún caso se respetaron las restantes condiciones del ensayo pragmático (cálculo del tamaño de la muestra con el objetivo de controlar un error, y método estadístico de valoración según Schwartz et al o mediante procedimientos bayesianos de toma de decisiones).

TABLA 1

## Ensayos clínicos pragmáticos publicados entre 1976 y 2002

Atención primaria	10	Cirugía	6
Hospital en casa (Richards 1998, Jones 1999, Wilson 1999, Grande 1999, Wilson 2002)	5	Métodos de sutura (Fagniez 1985, Kracht 1990, Kracht 1993)	3
Procedimientos: fisioterapia, diario paciente (Worsfold 1996, Williams 2001)	2	Técnicas quirúrgicas (McMahon 1994, Collective Name 2001)	2
Hábitos de prescripción (Figueiras 2001, Hall 2001)	2	Profilaxis antibiótica (Regnard 1989)	1
Evaluación de residencias geriátricas (Bond 1989)	1	Urología	5
Psiquiatría	10	Adenoma de próstata (Donovan 2000, Gujral 2000, Brookes 2002)	3
Depresión (Nick 1976, Simon 1996, Brugha 2000, Dowrick 2000, King 2000, Arthur 2002)	6	Incontinencia urinaria (Hundley 1997, Hutchings 2001)	2
Ansiedad (Harvey 1998, Baxter 1999, Peters 1999)	3	Medicina preventiva	5
Esquizofrenia (Turkington 2002)	1	Prevención del cáncer de mama (Bankhead 2001, Richards 2002)	2
Reumatología	9	Prevención de la fibrosis quística (Miedzybrodzka 1995)	1
Osteoartritis (Valat 1997, Fagnani 1998, Van Hasselen 2000, Raynauld 2002, Torrance 2002)	5	Prevención secundaria del infarto agudo de miocardio (Moher 2001)	1
Síndrome lumbociártico (Blomberg 1994, Lafuma 1997, Torstensen 1998)	3	Vacunación contra la hepatitis (Dal-Ré 1995)	1
Epicondilitis (Hay 1999)	1	Circulatorio	4
Neurología	8	Infarto de miocardio (Marchioli 2001, Mayou 2002)	2
Epilepsia (Heller 1995, De Silva 1996, Canadian 1998, Thapar 2002, Vojvodic 2002)	5	Hipertensión arterial, estenosis de la arteria renal (Lang 1995, Mollo 1997)	2
Encefalopatía hepática, ictus, retraso de desarrollo (Cadranel 1995, Partridge 2000, Glogowska 2000)	3	Diagnóstico	4
Obstetricia	8	Métodos diagnósticos (Jones 1990, Jones 1995, Eccles 2001, Robling 2002)	4
Parto (Hundley 1995, Doppler FSG 1997, Alfirevic 1999)	3	Endocrinología	4
Infertilidad, menorragia, esterilización (Emslie 1993, Battacharya 1997, McKessok 2001)	3	Diabetes (Kinmonth 1998, Donohoe 2000, Olivarius 2001)	3
Embarazo de riesgo (Tyrrell 1990, Sowter 2001)	2	Trastornos nutricionales (Woodcock 2001)	1
Respiratorio	7	Infecciosas	3
Ama (Garret 1994, Osman 1994, Anónimo 1994, Baxter-Jones 2000, Price 2002, Scheikh 2002)	6	Fiebre de origen desconocido, rinorrea, otitis (Viscoli 1996, De Sutter 2002, Little 2002)	3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Pelleter 1997)	1	Odontología	3
Digestivo	6	Caries dental (Lennon 1984, Kolmakov 1991)	2
Cirrosis (Queuniet 1987, D'Amico 1998)	2	Placa dental (O'Mahony 1991)	1
Úlcera gastroduodenal, dispepsia (Gudman 1977, Lane 2002)	2	Oncología	2
Enfermedad intestinal inflamatoria, litiasis biliar (Williams 2000, Nicholl 1994)	2	Cáncer cutáneo, cáncer de mama ((Sancho-Garnier 1984, Anónimo 1996))	2
Higiene			
		Pediculosis capitis (Roberts 2000)	1

Referencias a disposición de los interesados.

## Análisis por intención de tratar

Como se ha indicado, el ensayo pragmático ha sido identificado con el paradigma «intención de tratar» y en la mayor parte de las ocasiones se ha valorado mediante métodos frecuentistas, haciéndose caso omiso de la premisa de que los procedimientos para valorar un ensayo explicativo no tienen por qué ser válidos para valorar un ensayo pragmático. Schwartz y Lelouch declararon que en un ensayo pragmático el análisis por intención de tratar tiene una aplicación indudable: «Permite alcanzar una conclusión acerca de tratamientos definidos con poca precisión mediante los resultados obtenidos en dos grupos de pacientes representativos de aquellos en los que se aplicarán las conclusiones del ensayo»<sup>2</sup>. Por otra parte, no definieron de forma precisa el papel del enmascaramiento de los tratamientos en dicha orientación experimental. Esta exigencia debe ser difícil de cumplir si el ensayo se efectúa en «las condiciones habituales en la clínica». De hecho, de los 95 ensayos reseñados en la tabla 1, 83 fueron abiertos, 10 se efectuaron a doble ciego y uno se efectuó a simple ciego.

Así, se debe aceptar que en el ensayo pragmático, en general, el enmascaramiento no es posible. En consecuencia, no es descartable que el investigador decida la inclusión de un paciente en función del grupo al que será asignado, con lo que comete un sesgo de selección que implica que los grupos no resulten comparables. Hill ya afirmó que «es innecesario decir que el orden de la asignación al azar [cada individuo de la población tiene una oportunidad idéntica e independiente de ser asignado a uno o a otro tratamiento] se debe seguir de forma estricta, pues de lo contrario todo el procedimiento carece de valor y el ensayo fracasa»<sup>24</sup>.

Según Salzburg<sup>25</sup>, el paradigma «intención de tratar» es el resultado directo de aplicar la formulación de Neyman-Pearson<sup>26</sup> para pruebas de hipótesis. Esta formulación exige una interpretación frecuentista de la probabilidad: la probabilidad de un resultado es la proporción de ocasiones en las que éste tendrá lugar en una secuencia de ensayos idénticos. La base de la formulación es la existencia de una hipótesis nula: el resultado del ensayo es independiente del tratamiento asignado de forma aleatoria al sujeto. La hipótesis nula se verifica calculando una probabilidad *p*, entendiendo por probabilidad la medida, con variación desde 0 hasta 1, del grado de creencia en una hipótesis o afirmación<sup>27</sup>. Se determina previamente un nivel de significación que denominamos  $\alpha$  y declaramos que la hipótesis nula es falsa si el valor de *p* es inferior a  $\alpha$ . La clave de la formulación estriba en que si la hipótesis nula es cierta, el valor de *p* tiene una distribución uniforme entre cero y uno. Lo que garantiza dicha distribución es que los sujetos hayan sido asignados de forma aleatoria a las intervenciones estudiadas<sup>28</sup>. En el ensayo pragmático no se puede asegurar la asignación aleatoria. Según este razonamiento, se puede concluir que, desde un punto de vista epistemológico, no es posible aceptar la utilización de procedimientos frecuentistas en la valoración por intención de tratar de un ensayo clínico de carácter pragmático. En este sentido es preciso tener presente que, incluso en un ensayo explicativo, el análisis por intención de tratar no es tolerable si el número de pérdidas es muy elevado.

## Teorema de Bayes

Por otra parte, hasta hace poco no se había considerado con suficiente profundidad la posible aportación de la esta-

dística bayesiana a la planificación y valoración del ensayo clínico pragmático. Para aclarar la situación resulta conveniente revisar de forma breve lo que se entiende por estadística bayesiana.

De acuerdo con Karl R. Popper<sup>29</sup>, el método científico usa el razonamiento hipotético-deductivo: se propone una hipótesis como solución tentativa de un problema y esta hipótesis sólo puede aceptarse si resiste el intento de rechazarla<sup>29</sup>. En el ensayo clínico explicativo se debe demostrar que la hipótesis nula (no existen diferencias entre las intervenciones estudiadas) es falsa (falsación). Para ello se recurre al método descrito en 1952 por Austin Bradford Hill: distribución aleatoria y enmascaramiento<sup>30</sup>. Ambos procedimientos sólo tienen valor para refutar la hipótesis nula. Sin embargo, Healy recuerda que la hipótesis nula implica la existencia de una igualdad exacta, no la mera existencia de diferencias insignificantes<sup>31</sup>. En un ensayo pragmático se acepta que entre las intervenciones debe existir alguna diferencia y se intenta definir su magnitud: si es suficiente para tomarla en consideración o si es tan pequeña que puede ignorarse. Según este autor, las ideas de Popper no se ajustan a la práctica de la estadística médica, y concluye que «la introducción explícita de probabilidades previas [propias de la estadística bayesiana] tiene implicaciones decisivas para la práctica de la estadística médica»<sup>32</sup>.

La orientación del reverendo Thomas Bayes (1702-1761) evita las pruebas de hipótesis. La idea básica es que nunca comenzamos un estudio sin un conocimiento previo de la enfermedad y de su tratamiento. Los datos que resultarán de él se utilizarán para modificar nuestros conocimientos previos. Laurence y Carpenter<sup>33</sup> resumen el teorema de Bayes, publicado póstumamente en 1763, mediante la siguiente expresión:

$$\text{Probabilidad posterior} = \text{Constante} \times \text{Verosimilitud} \times \text{Probabilidad previa}$$

Lindley<sup>34</sup> se ocupó ya en 1965 de la aplicación del teorema de Bayes al cálculo de probabilidades en la investigación biomédica. En 1995 Kadane<sup>35</sup> afirmó que los avances en tecnología bayesiana permitían considerarla la herramienta más adecuada para establecer inferencias en el ensayo clínico. Casi simultáneamente, Freedman<sup>36</sup> informó acerca de la utilidad de los métodos bayesianos para la monitorización y el análisis de un ensayo clínico sobre el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado, en el que se compararon 6 esquemas terapéuticos ( $n = 840$ ); el análisis se aplicó en una valoración intermedia con el objeto de decidir o no la interrupción del ensayo. Este autor atribuyó la escasa difusión de la orientación de Bayes a la falta de programas informáticos adecuados para su aplicación práctica.

En 2001, Fryback et al<sup>37</sup> publicaron una revisión del programa WinBUGS para análisis bayesiano. WinBUGS es un paquete estadístico desarrollado conjuntamente por la Unidad de Bioestadística del Medical Research Council (Cambridge) y por el Departamento de Epidemiología y Salud Pública del St. Mary's Hospital (Londres). Este programa se utiliza para la toma de decisiones en medicina e incrementa la banda de problemas que pueden ser tratados, así como la complejidad de los análisis utilizados. Los resultados se expresan en forma de una distribución de probabilidades. Fryback et al ofrecen dos ejemplos: a) el análisis de la probabilidad de que un paciente tratado con un determinado medicamento experimente una determinada reacción adversa, y b) el análisis, mediante un árbol de decisiones, del cociente beneficio-coste de un tratamiento médico estudiado en 41 pacientes. Los autores del artículo concluyen que WinBUGS es un instrumento útil para el análisis bayesiano.

Recientemente se ha utilizado otro paquete estadístico (Tree Age Software versión 3.5) para el análisis de decisiones sobre 4 orientaciones diferentes para el tratamiento de la dispepsia en atención primaria<sup>38</sup>.

Por otra parte, Ashby y Smith señalaron que el escenario estadístico natural de la medicina basada en la evidencia es la orientación de Bayes en la toma de decisiones<sup>39</sup>. En el mismo sentido se expresan Scheen<sup>40</sup> y Helms<sup>41</sup>: desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, los ensayos explicativos se deben completar con ensayos pragmáticos, destinados a demostrar la utilidad clínica de la medicación. Es importante señalar que la estadística bayesiana está cobrando una importancia creciente en las publicaciones médicas. En PubMed, utilizando el término *Bayes theorem*, entre 1995 y 2000 no se registra ninguna publicación; en cambio se encuentran 26 publicaciones en 2001 y 318 publicaciones en 2002. Paralelamente, con los términos *Bayes theorem + clinical trial + human*, en 2001 se registra un solo artículo sobre el tratamiento del *status asthmaticus*, y en 2002 se registran 15 ensayos sobre diferentes procesos patológicos.

## Discusión

La diferenciación entre ensayo explicativo y ensayo pragmático constituyó una aportación relevante (pero poco apreciada) en el desarrollo de la valoración científica de las intervenciones de carácter terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Las preguntas que se plantean para llegar a una decisión ante determinados problemas de carácter socio-sanitario no siempre se pueden resolver con los procedimientos necesarios para obtener la licencia de comercialización de un nuevo producto. Ambas situaciones exigen aplicar métodos de valoración diferentes. El ensayo explicativo constituye una herramienta decisiva para el progreso terapéutico y para rentabilizar las inversiones de la industria farmacéutica en investigación farmacológica. No debe extrañar, por lo tanto, que haya alcanzado una amplísima difusión. El ensayo pragmático, que depende fundamentalmente de la iniciativa de las autoridades, ha quedado relegado a una posición intrascendente.

### Importancia y objetivos del ensayo pragmático

Según PubMed, en los 26 años precedentes se han publicado 136.022 artículos sobre ensayos clínicos. Si se compara esta cifra con los 95 ensayos clínicos pragmáticos registrados en el mismo período, se debe concluir que, en el escenario de la investigación clínica, el ensayo pragmático ocupa un lugar muy poco relevante.

Una elevada proporción de los ensayos pragmáticos revisados (34,7%) puede encuadrarse dentro de los objetivos de la atención primaria: valoración de la efectividad del hospital en casa, utilidad de determinados procedimientos de atención médica y de enfermería, y evaluación de diversas intervenciones para mejorar los hábitos de prescripción del médico. Los objetivos de estos ensayos nunca hubieran podido alcanzarse con un diseño de carácter explicativo. Lo mismo puede decirse del tratamiento de gran número de procesos psiquiátricos, así como de las intervenciones de carácter profiláctico o la evaluación de procedimientos diagnósticos o de métodos quirúrgicos. También hay que mencionar que el ensayo pragmático se ha aplicado para tomar decisiones en los más diferentes campos de la medicina, desde la efectividad del flumazenilo en la encefalopatía hepática<sup>42</sup> hasta la decisión terapéutica (loción insecticida o peinado del cabello húmedo con peine de púas finas) en la infestación por *Pediculus capitis*<sup>43</sup>.

### Método de valoración

De los 95 artículos sobre ensayos pragmáticos, sólo 4 se valoraron de acuerdo con la metodología propuesta por Schwartz et al<sup>2</sup>. Las restantes publicaciones se refieren a ensayos clínicos pragmáticos evaluados con métodos frecuentistas según el principio de «intención de tratar». No es posible analizar la validez interna de los resultados obtenidos en estos ensayos, pero estrictamente tampoco se puede negar que existen dudas acerca de que su validez externa sea superior a la de una observación clínica bien diseñada.

### La intención de tratar y la estadística bayesiana

Se ha pasado por alto que, según numerosos autores, el razonamiento hipotético-deductivo de Popper no es aplicable a la orientación estadística del ensayo pragmático. Este hecho limita la validez del análisis frecuentista en caso de la valoración por intención de tratar, propia de los ensayos pragmáticos. El ensayo pragmático exige una valoración acorde con la teoría de las decisiones. La estadística bayesiana proporciona las bases epistemológicas adecuadas para este proceso. No obstante, el teorema de Bayes encierra también evidentes incertidumbres y dificultades. Sólo en los dos últimos años su estudio ha recibido una creciente atención por parte de investigadores y bioestadísticos. En este desarrollo, el paquete estadístico WinBUGS merece una mención especial.

### Conclusiones

Las consideraciones anteriores permiten extraer las siguientes conclusiones:

- La orientación pragmática del ensayo clínico sólo ha conseguido una repercusión muy limitada, a pesar de que, según numerosos autores, resulta adecuada para resolver problemas terapéuticos y sociosanitarios trascendentales en los que, en muchas ocasiones, no se pueden cumplir las exigencias del ensayo explicativo.
- En el ensayo pragmático, como en el caso del ensayo explicativo, se debe respetar, en sus líneas generales, la metodología descrita por Schwartz et al<sup>2</sup>, obviando la propuesta de valorar los resultados sólo con el propósito de evitar el error de tercera especie.
- La evolución de la estadística bayesiana permite actualmente optimizar una decisión pragmática.
- Para evitar confusiones, el término «pragmático» debería reservarse para los ensayos que siguen de forma precisa la metodología propuesta por Schwartz et al<sup>2</sup> y que se valoran de acuerdo con la teoría de las decisiones.
- Parece posible aventurar que, gracias a la creciente utilización de los principios de la estadística bayesiana en investigación clínica y al desarrollo de programas estadísticos adecuados, las propuestas de Schwartz, Flamant y Lellouch experimentarán en un futuro próximo un importante renacer.

### Agradecimiento

El Prof. Eric Cobo (Universitat Politècnica de Catalunya) ha revisado varias versiones de mi manuscrito sobre el ensayo clínico pragmático. Sus observaciones han contribuido de forma importante a hacerlo más comprensible y a evitar algún error conceptual. Le agradezco su interés y, sobre todo, el tiempo que me ha dedicado.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 1967;20:637-48.
2. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. Clinical trials. Londres: Academic Press, 1980.
3. Vallvé C. El ensayo clínico pragmático. *Investigación Clínica y Bioética* 1999;n.º 30:9-13 [consultado el 24/03/03]. Disponible en: [www.icbdigital.org](http://www.icbdigital.org)
4. Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester: Wiley, 1991.
5. Laurence DR, Shaw JC. Un glosario para farmacólogos. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1987.
6. Lasagna L. A «plea» for the naturalistic study of medicines. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7:153-4.
7. Sackett DL. On some prerequisites for a successful clinical trial. En: Shapiro SH, Louis TA, editors. Clinical trials. New York: Marcel-Dekker, 1983. [Citado por Piantadosi S. Clinical trials. A methodological perspective. New York: Wiley, 1997.]
8. Andersen B. Methodological errors in clinical research. London: Blackwell, 1991.
9. Flamant R. From the explanatory to the pragmatic. *Bull Cancer* 1987;74: 169-76.
10. Armitage P. Attitudes in clinical trials. *Statis Med* 1998;17:2675-83.
11. Dahler-Eriksen K, Dahler-Eriksen BS, Lassen JF, Olesen F. Is the randomized controlled trial overvalued as a basis for clinical decision-making? A review with comments. *Ugeskr Laeger* 1998;160:7414-7.
12. Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. *J Clin Epidemiol* 1999;52:487-97.
13. Carné X, Arnaiz JA. Methodological and political issues in clinical pharmacology research by the year 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55: 781-5.
14. Vray M, Bouvenot G. Il faut faire des essais pragmatiques. *La Presse Médicale* 1995;24:1011-2.
15. Rowland N, Bower P, Mellor C, Heywood P, Godfrey C. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001025.
16. Coyle D, Lee KM. The problem of protocol driven costs in pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics* 1998;14:357-63.
17. Barber JA, Thompson SG. Analysis of cost data in randomized clinical trials: an application of the non-parametric bootstrap. *Statis Med* 2000; 19:3219-36.
18. Pelletier-Fleury N, Lanoe JL. Equivalence versus pragmatic trials for the economic evaluation of information and communication technologies; the case of polysomnography under telesurveillance in the diagnosis of sleep apnoea syndrome. *Health Policy* 2001;57:225-34.
19. Medical Research Council Laparoscopic Groin Hernia Trial Group. Cost-utility analysis of open versus laparoscopic groin hernia repair: results from a multicentre randomised clinical trial. *Br J Surg* 2001;88:653-61.
20. Sancho-Garnier H, Benhamou E, Avril MF, Chassagne D, Petit JY, Prade M. An example of a pragmatic trial in the treatment of basocellular carcinoma of the skin. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1984;32:249-53.
21. Fagnier PL, Hay JM, Lacaine F, Thomsen C. Abdominal midline incision closure. *Arch Surg* 1985;120:1353-13.
22. Regnard JF, Libert JM, Rojas-Miranda A, Marzelle J, Levasseur P. Antibiotic and antiseptic prophylaxis in thoracic surgery. Controlled study. *Pathol Biol* 1989;37:477-80.
23. Kracht M. Manual or mechanical right colon anastomosis? *Chirurgie* 1990;116:415-8.
24. Hill AB, Hill ID. Principles of medical statistics. 12th ed. London: Arnold, 1991.
25. Salzburg D. Intent to treat: the *reductio ad absurdum* that became gospel. *Pharmacopidemiology and Drug Safety* 1994;3:329-35.
26. Neyman J. Sur la vérification des hypothèses statistiques composees. *Bulletin de la Société Mathématique de France* 1935;63:246-66. [Citado por Salzburg, *ibidem*.]
27. Last JM. Diccionario de epidemiología. Barcelona: Salvat, 1989.
28. Cobo E. Necesidad y limitaciones de la asignación aleatoria. *Med Clin (Barc)* 2000;115:73-7.
29. Popper KR. The logic of scientific discovery. London: Hutchinson, 1959.
30. Hill AB. The clinical trial. *N Engl J Med* 1952;247:113-9.
31. Healy MJR. Probability and decisions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1994;71:90-4.
32. Healy MJR. The objectives of medical research. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998;79:159.
33. Laurence DR, Carpenter JR. Diccionario de farmacología y temas afines. Barcelona: Doyma, 2000.
34. Lindley DV. Introduction to probability and statistics from a bayesian viewpoint. Cambridge: Cambridge University Press, 1965.
35. Kadane JB. Prime time for Bayes. *Control Clin Trials* 1995;16:313-8.
36. Freedman LS, Spiegelhalter DJ. Application of Bayesian statistics to decision making during a clinical trial. *Statis Med* 1992;11:23-35.
37. Fryback DG, Stout NK, Rosenberg MA. An elementary introduction to Bayesian computing using WinBUGS. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:98-113.
38. Spiegel BMR, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: A decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002;122:1270-85.
39. Ashby D, Smith AFM. Evidence-based medicine as Bayesian decision-making. *Statis Med* 2000;19:3291-305.
40. Schein AJ. Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liege* 2000;55:216-9.
41. Helms PJ. «Real world» pragmatic clinical trials: what are they and what do they tell us? *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:4-9.
42. Cadanel JF, El Younsi M, Pidoux B. Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind pragmatic, randomized, placebo study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:325-9.
43. Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, Petrovic M. Comparison of wet combing with malation for treatment of head lice in UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:540-4.