COMO HACER UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARTE II

*Dr. Arturo Raúl Arévalo B., ** Univ. Dory E. Arévalo S, ***Univ. Carlos Villarroel Subieta

INTRODUCCIÓN

El procedimiento que se debe seguir en una Investigación clínica aleatorizada debe responder claramente a la pregunta de la investigación. Para esto debe estar claramente especificada: qué tipo de población se estudiará, cuáles serán las intervenciones a evaluar, qué resultados se medirán y la magnitud del efecto diferencial esperado entre las intervenciones aplicadas.

Debemos preguntarnos ¿si los resultados de la investigación a obtenerse serán efectivos?

Los resultados que serán hallados deben representar una estimación no sesgada del o los efectos de la intervención o tratamiento, o por el contrario, si los resultados están equivocados de manera metódica esto nos conducirá a conclusiones falsas para la práctica médica.

También es bueno considerar que el mejor estimador del efecto en el caso de un tratamiento serán los hallazgos del estudio es sí mismos; la precisión de dicho estimador será superior cuanto mayor sea el número de pacientes que sufren el resultado a estudiar.

Consideraciones previas a recordar:

1. La asignación del tratamiento debe ser adecuamente aleatorizada

La asignación de los tratamientos es fundamental que se realicen al azar, porque de ella depende la comparabilidad de los diversos grupos de tratamiento. Se denomina aleatorización al método que utiliza el azar para generar la secuencia de asignación de los individuos al grupo tratamiento o grupo control; esta forma de manejo de pacientes evita potenciales sesgos de parte de los investigadores y/o participantes generando grupos similares en todas sus características excepto en la intervención que se desea evaluar.

La correcta aleatorización, debe estar acompañada por un tamaño muestral adecuado, asegurando que aquellos factores que influyen en el resultado, (variables confundentes) tanto conocidas, como las desconocidas queden distribuidas de forma equitativa entre ambos grupos (al que se está interviniendo con un principio químico versus al grupo que se está utilizando un placebo).

"Un buen método de aleatorización debe ser: objetivo, impredecible,

* Profesor Emérito de la Medicina – UMSA. Especialista en Pediatría. Diplomado En Metodología Investigación Científica. Docente Responsable de Enseñanza e Investigación de Pediatría del Hospital Materno Infantil.
** Auxiliar de Docencia de Microbiología de la Facultad de Medicina – UMSA.
*** Auxiliar de Docencia de Fisiopatología de la Facultad de Medicina – UMSA.

enmascarado, invulnerable y reproducible".

La ICA es el único diseño que posee esta cualidad, ya que asegura si el tamaño muestral es suficientemente grande, que los determinantes de resultado conocidos, estén distribuidos equitativamente entre ambos grupos.

2. El método que se utilice para generar la secuencia de la asignación del tratamiento debe estar adecuadamente especificado

El método debe aclarar la forma en que se generó la secuencia de asignación de tratamientos ya que sólo de esta forma se podrá afirmar que la asignación de los tratamientos se realizó aleatoriamente, es decir, por azar. Esta secuencia se refiere al orden en que se asignan los tratamientos y puede generarse a través de distintos métodos, entre los cuales se tienen: generación de números aleatorios por computadora (Epiinfo, Arcus); puede generarse también a través de una tabla de números aleatorios siguiendo un proceso específico de selección de números.

3. La secuencia de asignación debe ser enmascarada

La secuencia de la asignación generada aleatoriamente debe estar necesariamente enmascarada para todas las personas que participan en la ICA. Con esta metodología se evita que los investigadores puedan en algún momento manipular la asignación de pacientes a uno u otro tratamiento. Se debe evitar en el 100% el conflicto e interés.

Por ejemplo si los investigadores encargados de la administración del tratamiento conocen el orden de asignación de los tratamientos podría dar lugar a un sesgo de selección.

Si ocurre el sesgo de selección, entonces se tendrá una falta de comparabilidad entre los grupos de la investigación, y entonces esto genera la invalidación de la conclusión del estudio, porque el resultado estaría influenciado por diferentes condiciones pronosticas de los pacientes incluidos en cada grupo. A veces existe la posibilidad de que se desee aplicar el nuevo tratamiento a los pacientes von formas más graves de la enfermedad.

4. Enmascaramiento del tratamiento que se asigna al paciente en la investigación

4.1 Al personal de la investigación: Es muy importante que las personas a las que se les administrará el medicamento o el placebo desconozcan a que tratamiento fueron asignados para que no ocurra un sesgo que distorsione el efecto real de la intervención (tratamiento).

Si el paciente llegará a tener conocimiento del principio químico (medicamento y/o placebo) que recibe, su opinión personal sobre dicho tratamiento, puede ser optimista o pesimista, lo que conducirá a un efecto directo en su recuperación.

Rigurosamente se deberá evitar el "efecto placebo" (pensamiento que indica aquellos pacientes que reciben un placebo tienen mejores resultados que aquellos que no reciben ningún tratamiento.

Sugerencias: El principio químico (medicamento y/o placebo) estarán dispuestos en comprimidos, cápsulas, tabletas que deben tener mismo color, idéntico sabor, con lo que se evitará que los pacientes no sospechen a cuál intervención fueron asignados, evitando a este sesgo.

4.2 La persona encargada del tratamiento de los pacientes no debe tener conocimiento de la intervención que está administrando, porque si se diera el caso de conocer, podría llegar a modificar, aun inconscientemente, su comportamiento hacia los pacientes según el grupo que pertenezcan. Si esto ocurre, puede

significar que a un grupo lo controle más que al otro o que administre cointervenciones diferentes a los distintos grupos de tratamiento.

4.3 El personal que evaluará los resultados deben también ser enmascarados, opuesto que si no se procede de esta manera, correremos el riesgo de que pueden proporcionarnos diferentes interpretaciones de los hallazgos marginales o diferentes estímulos a los pacientes en la ejecución de la pruebas de medición de los resultados, pudiendo de alguna de los dos maneras, distorsionar los resultados.

En síntesis, el enmascaramiento de las intervenciones hace prácticamente imposible descifrar cuál de los tratamientos en comparación era el administrado, evitando en esta oportunidad el sesgo de observación.

CASO ESPECIAL: Cuando el tratamiento que se está realizando no se pudiera enmascarar, porque las diferentes personas involucradas en la investigación conocen las intervenciones que estan siendo administradas, la medida de resultado final debe ser lo suficientemente poderosa, por ejemplo "la muerte" como para que la opinión subjetiva de la persona que realiza la medición no pueda influir sistemáticamente en los resultados.

5. Cointervenciones

Las cointervenciones que se realizan a cualquiera de los grupos de la investigación resultan ser un grave problema sobre todo cuando el enmascaramiento para el paciente y el personal encargado de la atención no se halla presente, por ejemplo en el caso en que alguna persona de la investigación sufre de un evento adverso se tendrá de forma inmediata que acudir a administrarle del principio químico necesario para su recuperación, esta situación en lo posible no debe ocurrir y si esto sucediera debe de forma obligatoria estar descrita en la sección de "Métodos" y deben ocurrir lo más infrecuentemente posible.

6. Pérdidas de Seguimiento

Todo paciente que ingresa a la investigación debe ser contabilizado y analizado en su conclusión. Si esto no se hace, o si un número sustancial de pacientes se reportan como "pérdidas de seguimiento, esto significa que son los pacientes en los cuales no se pudo evaluar el resultado a estudiar.

La validez de la investigación puede crear dudas, cuanto mayor sea el número de personas que se pierden, mayor será la probabilidad de que los resultados de la investigación se desvíen de la verdad. Esto es debido a que los pacientes que pierden tendrán probablemente un pronóstico diferente al de aquéllos que permanecen en la investigación. La desaparición puede deberse a que sufran resultados adversos (puede ser que mueran en su domicilio) o porque habiendo recibido el tratamiento están con buena salud y entonces no regresan a la investigación.

Entonces denominaremos a estos pacientes como "pérdidas de seguimiento" (siempre considerando que las pérdidas no sean excesivas), entonces aplicaremos que a todos los pacientes perdidos del grupo de tratamiento les fue mal, y que a todos los pacientes del grupo control les fue bien, y de esta manera.

7. Análisis según Intención de Tratamiento

Entre uno más de los problemas que debemos considerar está que los pacientes de la investigación clínica aleatorizada se olvidan algunas veces de tomar su medicamento, a veces rechazan su tratamiento e incluso toman otro medicamento. Una forma de salir al paso en esta situación sería el de excluir del análisis de la eficacia del tratamiento por ejemplo a aquellos pacientes que nunca recibieron el tratamiento que se les asigno. La forma de razonar de esta

manera implica que estamos sesgando nuestra ICA. Porque se dice que razonar de esa forma es incorrecta.

Revisemos: Las razones para que algunas personas no van a tomar su medicamento se relaciona frecuentemente con el pronóstico de la enfermedad. En la literatura se encuentra que una serie de ICAs, a aquellos pacientes que no cumplieron el tratamiento les fue peor que a aquellos que tomaron los medicamentos como se les indicó, aun cuando sus medicamentos eran placebos.

Cuando se excluye del análisis a los pacientes que no cumplen se dejarán de lado a aquellos que pueden estar destinados a tener un resultado mejor y entonces se destruye la comparación que brinda la aleatorización. Otra situación que se puede dar que algunas personas no tomarán su medicamento porque están demasiado enfermos o porque sufren el evento a estudiar (Paro cardiaco secundario a crisis alérgica) antes de tomar su medicamento. Si los investigadores incluyen estos pacientes, que están destinados a que les vaya mal, en el grupo control y no en el grupo de intervención.

Siempre se respetará de atribuir al paciente al grupo que le corresponde, y este principio de denomina "análisis según intención de tratamiento. Con esta actitud se preservará el valor de la aleatorización y entonces aquellos factores pronósticos que no conocemos y aquellos que conocemos, se distribuirán de forma equitativa en los dos grupos, y el efecto de la intervención comparable se deberá exclusivamente al tratamiento asignado.

Esta estrategia con la que se analizará a los pacientes nos brindará ventajas adicionales, como: nos permitirá contar con un estimador del efecto acorde con la realidad de la aplicación con la realidad de la aplicación en la práctica clínica o quirúrgica diaria.

Entonces concluimos diciendo que en ningún caso se deberá excluir a los pacientes del análisis o cambiarlos de grupo. Porque si se excluyen alguno de los pacientes del grupo al que fue asignado, luego de la aleatorización, se producirá una falsa comparabilidad entre los grupos, dando como efecto una validez interna de la investigación falsa.

En cualquier caso de que alguna muestra "se pierda" se debe analizar en su grupo y mantener como resultado para las estadísticas totales.

8. Grado de validez de la Investigación

Para estar seguros que el grado de validez de la investigación ambos grupos (intervención y de control) debe ser similares en todos los factores que determian los resultados clínicos de interés salvo en uno: si recibían terapia experimental. Esta información debe ser proporcionada por los investigadores mostrando en una tabla los factores pronósticos basales de las personas de los grupos de tratamiento y control, que generalmente serán evaluados previos al ingreso de los pacientes en el estudio. A pesar de que nunca sabremos si la similitud existe para los factores pronósticos desconocidos, tendremos confianza que ello ocurre cuando los factores pronósticos conocidos están bien balanceados.

8.1 Desbalance de factores pronósticos

La aleatorización no siempre va a producir grupos balanceados para los factores pronósticos conocidos. Por ejemplo cuando el número de pacientes en los grupos es pequeño, por el azar puede ocurrir que los pacientes de mejor pronóstico se ubiquen en uno de los grupos, a esto se denomina "desbalance de factores pronóstico". Cuando el tamaño muestral aumenta, dicha posibilidad disminuye (esto es análogo a arrojar la moneda muchas veces: uno no debe sorprenderse en ser siete caras en diez lanzadas de moneda, pero debería sorprenderse muchísimo si ve 70 caras en 100 tiradas de moneda).

Cuando e los grupos no son similares en los factores pronósticos basales, existen técnicas estadísticas que permiten ajustar los resultados del estudio para dichas diferencias. Lo que hay que resaltar es que debe haber una similitud de las características basales relevantes y en el caso de darse esta situación los investigadores deben realizar un análisis de ajuste para aquellas diferencias.

9. ASPECTOS ÉTICOS

La primera declaración sobre la ética de la investigación clínica fue consecuencia del conocimiento de los crímenes cometidos en los campos de concentración nazis durante la Segunda Guerra Mundial. La Declaración de la Asamblea Médica Mundial conocida como Declaración de Helsinki fue el primer documento que propuso criterios y medidas para proteger a los sujetos que participan en la investigación clínica. En la actualidad hay nuevos fenómenos que favorecen la aparición de posiciones favorables a revisar la Declaración de Helsinki. Por una parte, los elevados costes y la tremenda competencia industrial por desarrollar nuevos productos obligan a mejorar la eficiencia de todos los aspectos de la investigación; pero por otra parte el mercado no tolera bien el principio del compromiso moral que el investigador y a la vez médico debe tener con cada paciente o sujeto de investigación.

La primera condición que se debe cumplir para que un ensayo clínico se considere ético es que exista una duda razonable sobre la relación beneficio/riesgo que se puede obtener con cada una de las opciones comparadas.

La segunda condición debe ser que el ensayo esté bien diseñado. Si los resultados que va a producir la aplicación de un protocolo no van a poder ser interpretados de manera adecuada, por problemas de método que son ya reconocibles antes de comenzar el ensayo, no será ético exponer a los pacientes a los riesgos e incomodidades que supone su participación en él. El llamado Informe Belmont, elaborado por una Comisión del Congreso Norteamericano enunciaba los principios éticos básicos que deben animar la investigación clínica: el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia y la no maleficencia, y clasifica los cuatro principios básicos en dos niveles: en el primero se situarían los principios de no maleficencia y justicia y en el segundo los de autonomía y beneficencia. En los casos en los que pudiera haber un conflicto entre principios situados en diferentes niveles, tendrían prioridad las consideraciones relacionadas con los principios del primer nivel, sobre los del segundo.

10. Consentimiento informado

En numerosas publicaciones se considera el consentimiento informado por escrito como el procedimiento óptimo o "de referencia" que garantizaría los estándares éticos de un ensayo clínico, y se califica el consentimiento verbal como una forma subóptima. Un documento escrito ofrece sin duda mejor garantía de que se han seguido procedimientos estandarizados. Sin embargo, es preciso reconocer que la insistencia en que el consentimiento sea escrito se debe sobre todo a sus implicaciones legales: el paciente firma un contrato con posibles consecuencias económicas, pues existe un seguro y se prevén unas indemnizaciones. En diversos trabajos se ha comprobado que en la práctica el grado de comprensión y la libertad de los pacientes para consentir estaban lejos de la perfección. Las barreras culturales y emocionales entre una persona enferma y un médico/institución son inevitables, e independientemente de lo ética o compasiva que sea la actitud que se adopte, las condiciones óptimas son más la excepción que la regla, porque la asimetría de conocimientos y de poder que caracteriza la relación habitual entre cuidadores y pacientes no se resuelve con la firma de un documento. En este sentido, se debería considerar que la experimentación es una prolongación sin solución de continuidad de la

práctica "apropiada" o "recomendable" (lo que invita a pensar, por ej., en las circunstancias y ocasiones en las que, en la práctica habitual, se somete a los pacientes a pruebas diagnósticas o a tratamientos agresivos sin que medie ya no consentimiento, sino ni tan sólo una mera explicación de las razones de tales molestias). En la actualidad, en muchos ensayos de escaso interés clínico, los pacientes son de hecho invitados a participar en una investigación cuyos objetivos son obtener un nuevo conocimiento trivial (o a veces ni eso), o satisfacer demandas reguladoras, pero no mejorar directamente el cuidado de los enfermos. El investigador debe estar seguro de que podrá garantizar al paciente que la investigación es bien intencionada (principio de beneficencia) y que no supondrá riesgos excesivos (principio de no maleficencia). Es difícil imaginar una hoja informativa que afirme de manera no ambigua que el protocolo del estudio es malo y que no es de esperar que produzca información útil.

Situar el consentimiento informado como el componente más importante de los aspectos "éticos" de la experimentación es una actitud éticamente equívoca. Las palabras y argumentos de apariencia ética pueden dar un falso aire de responsabilidad, atención y respeto. La legislación y las regulaciones locales deberían concentrarse en calidades substanciales, como la autonomía, el grado de incertidumbre y la igualdad de probabilidades, así como el interés clínico y la adecuación metodológica del diseño del estudio. Los ensayos clínicos deberían respetar y reforzar las regulaciones actuales sobre el consentimiento en la medida en que favorezcan la autonomía de pacientes y cuidadores.

11. Fases de la ICA

Los estudios clínicos para probar nuevos tratamientos en alguna enfermedad incluyen una serie de pasos, llamados fases. Si un tratamiento nuevo obtiene resultados satisfactorios en una fase, se someterá a más pruebas en la fase siguiente. Durante las primeras fases (fases 1 y 2), en equipo de investigación se da cuenta de si un tratamiento nuevo es seguro, de sus efectos secundarios y de la mejor dosis. Se aseguran también de que el tratamiento tiene algún beneficio, como hacer más lento la evolución anormal de la enfermedad. En la fase 3, los investigadores estudian si el tratamiento funciona mejor que la terapia regular actual. Comparan también la seguridad del nuevo tratamiento con la seguridad de los tratamientos actuales. Los estudios en fase 3 incluyen a un gran número de personas, para asegurarse de que el resultado es válido.

Hay también estudios clínicos en fase muy temprana (fase 0) y en fase muy tardía (fase 4). Estos estudios son menos comunes. Los estudios en fase 0 son muy pequeños y ayudan a los investigadores a decidir si se debe probar una sustancia nueva en un estudio en fase 1. Los estudios en fase 4 se fijan en la seguridad y efectividad a largo plazo. Se llevan a cabo después de que un tratamiento nuevo ha sido aprobado y ya se encuentra en el mercado. A continuación se muestra el número de participantes que forman parte del estudio y el objetivo de las fases más comunes. Aunque las fases de los estudios se explican en el contexto de los estudios de tratamiento con medicamentos, los mismos conceptos se aplican a la mayoría de los estudios clínicos.

Fase 1

Objetivo: Encontrar una dosis segura.

- Decidir cómo se debe administrar el tratamiento nuevo (por vía oral, intravenosa, etc.).
- Observar el efecto del tratamiento nuevo en el organismo.

Fase 2

Objetivo:

- Determinar si el tratamiento nuevo tiene algún efecto en una enfermedad específica.

- Observar el efecto del tratamiento nuevo en el organismo.

Fase 3

Objetivo:

- Comparar el tratamiento nuevo (o el nuevo uso de un tratamiento) con el tratamiento regular actual.

Algunos investigadores diseñan estudios que combinan dos fases (estudios en fases 1 y 2 o en fases 2 y 3) en un mismo protocolo. En este diseño combinado, la transición continua entre las fases del estudio puede permitir que se respondan las cuestiones de la investigación de forma más rápida o con menos pacientes.

CONCLUSIONES

La Investigaciones Clínicas Aleatorizadas son un experimento clínico en el cual los investigadores asignan en forma aleatorizada (por el azar) a los pacientes elegibles en grupos (grupo control y grupo de tratamiento) para recibir o no una o más intervenciones, que metodológicamente deben ser comparadas. Los resultados son evaluados comparando los mismos en el grupo tratamiento y control.

Los investigadores deben evitar en el cien por ciento la ocurrencia de sesgos (es el error o desviación de forma sistemática en los resultados o inferencias. Desviación de los resultados o inferencias de la verdad, o proceso que permita tal desviación utilizando las estrategias adecuadas.

El Sesgo de selección y Sesgo de Confusión se evitan mediante la aleatorización.

El Sesgo de Observación y el Sesgo de Información se evitan mediante el enmascaramiento.

El Sesgo de Evaluación de la Medida de Resultados, se evitará mediante el enmascaramiento y determinando puntos finales fuertes.

El Sesgo de Análisis de Datos, se evitarán haciendo análisis según intención de tratamiento y análisis de todos los participantes.

REFERENCIAS

1. *Lamas GA, Pfeffer MA, Hamm P, Wertheimer J, Rouleau JL, Braunwald E. Do the results of randomized clinical trials of cardiovascular drugs influence medical practice? N Engl J Med 1992; 327:241-7.*
2. *De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (ed) Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 1993:83-105.*
3. *Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach.Chichester: Wiley, 1991:84-5*
4. *Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. N Engl J Med 1999; 341: 531-4.*
5. *Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet 2000:355:1064-9.*
6. *Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. N Engl J Med 1983;309:1358-61.*
7. *Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro J, Participants of the Veterans Administration Cooperative Study. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. N Engl J Med 1977;297:621-7.*
8. *The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina.N Engl J Med 1984;311:1333-9.*
9. *European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Lancet 1982;2:1173-80.*
10. *Coronary Artery Surgery Study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983;68:939-50.*
11. *Modell W. Clever Hans: the horse of Mr. von Osten. Clin Pharmacol Ther 1969;10:125-6.*

12. *Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983;309:396-403.*
13. *Gracia D. Fundamentos de bioética. Madrid: Eudema, 1989.*
14. *Tognoni G, Geraci E. Approaches to informed consent. Contr Clin Trial 1997;18:621-7.*
15. *Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994;331:394-8.*
16. *Clark PI,Leaverton PE. Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials. Annu Rev Public Health 1994;15:19-38.*
17. *Okada F. New versus old placebos. Ann Pharmacother 1994;28:1201.*
18. *Henry D, Hill S. Comparing treatments. BMJ 1995;310:1279.*
19. *Rothman,KJ. Placebo mania. BMJ 1996;313:3-4.*
20. *Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries.N Engl J Med 1997;337:853-6.*
21. *Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Smel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996;637-9.*