

Los diseños de investigación en medicina asistencial

Investigación clínica controlada aleatorizada

Dr. Guillermo Carroli, Dr. Roberto Lede, Dr. José Belizán

Centro Rosarino de Estudios Perinatales

La historia del conocimiento sobre “la mejor alternativa de cuidado médico” muestra que consuetudinariamente el mismo se construyó mediante la información acumulada desde diseños observacionales, preferentemente descriptivos. Desde mitad del presente siglo, se ha operado una transformación de notable importancia, que es haber reconocido en la experimentación controlada la estrategia apropiada para evaluar los cuidados médicos y a esta evaluación se la considera uno de los más grandes logros de la biología.

El médico que se educa sin analizar la consistencia de los conocimientos que incorpora, está lejos de lo que la sociedad espera de él. Curiosamente, expone una actitud ambigua, pues por un lado es ávido de poseer el más completo y actualizado conocimiento específico, y por otro, no demuestra mayor preocupación en revisar los criterios con los cuales los adquiere. Así como se modernizan las técnicas médicas, también se modernizan las técnicas para conocer sus “verdaderos” efectos. Quien no las actualiza asistirá a un inevitable envejecimiento progresivo de sus conocimientos, aun cuando se halle en contacto con los más recientes.

No todas las conclusiones que se formulan sobre los efectos de los cuidados médicos otorgados a los pacientes tienen un adecuado respaldo científico.

El médico debe tener **capacidad crítica** como para analizarlas y descartar o cuestionar las elaboradas deficientemente o por estrategias que conlleven a excesivo riesgo de error, e incorporar sólo aquellas que sorteen las exigencias primordiales de la certeza científica.

El diseño conocido que mejor responde a estas exigencias es la **investigación clínica controlada aleatorizada (ICCA)**.

¿En qué consiste la investigación clínica controlada aleatorizada (ICCA)?

- Se la considera un **diseño de Investigación** pues implica un desarrollo de actos en pos de un conocimiento, que posee un control asignado para permitir la comparación de los efectos.
- **Clínica**, pues involucra a sujetos humanos.
- **Controlada**, ya que implica disponer el delineamiento previo de todas sus etapas.
- **Aleatorizada**, pues los tratamientos en prueba se asignan al azar a cada participante.

Es posible decir que la ICCA es una metodología desarrollada específicamente para evaluar las acciones médicas.

¿Cuál es el valor de una ICCA?

El principal argumento por el cual se sostiene que la ICCA es el diseño epidemiológico de elección reside en que dada la asignación aleatorizada de cuáles de los participantes recibirán cada una de las formas de cuidados en prueba, las variables pronósticas, conocidas y desconocidas, estarán equilibradamente distribuidas en los grupos. Ello es consecuencia del procedimiento de asignación, ya que aleatorizar es la mejor forma conocida de obviar (o minimizar) los sesgos de selección y de variables de confusión.

Este sistema de asignación de los cuidados médicos bajo prueba conformará dos grupos de pacientes perfectamente comparables en todas sus características, que sólo se diferencian en el cuidado recibido. Por ende, las diferencias de resultados que se constaten serán debidas al cuidado recibido y no a ignoradas disimilitudes entre los grupos.

Ningún otro diseño posee un poder tan elevado para conformar grupos similares de

pacientes; por lo tanto, las conclusiones derivadas de una ICCA bien planteada y ejecutada tienen una “fuerza” notoriamente mayor que las alcanzadas por cualquier método.

Es oportuno efectuar una ICCA para evaluar toda nueva propuesta de la intervención médica, así como merecerían serlo la mayoría de los cuidados médicos en aplicación actual.

La ICCA es un estudio sólido, aunque por lo general largo y costoso, y para que su ejecución se vea plenamente justificada, debe asegurarse que estén satisfechos aspectos tales como:

- Responder a una pregunta importante: sólo por ello se justifica adoptar un diseño tan laborioso.
- Hacerlo fehacientemente: sólo se justifica ejecutarla si están dadas todas las condiciones para que la respuesta sea confiable.
- Abordar un problema frecuente: si no es así, la ICCA no es necesaria para la comunidad y por ende no se justificaría su ejecución.
- Explorar intervenciones aplicables: si se trata de una forma de cuidados que resulta de muy compleja o difícil aplicación, la investigación de la utilidad de esa forma de cuidados no tendría mayor trascendencia, ya que su aplicación sería restringida.
- Poseer puntos finales netos: solamente con puntos finales no proclives a las subjetividades pueden obtenerse respuestas confiables.
- Inclusión no restringida: las exigencias para la incorporación de participantes (criterios de selección) deben ser lo menos restrictivas posibles, a fin de que las conclusiones que se alcancen posean la mayor representatividad.
- Efecto esperado moderado: si el efecto esperado de la intervención a probar es muy notorio (p. ej.: >50%) será superfluo efectuar una ICCA para reconocerlo. En cambio, si el efecto es de escasa magnitud (p. ej.: <15%), para su demostración se necesitarán muchos centenares de participantes, cuestionándose entonces la factibilidad de la prueba, así como la utilidad clínica del efecto menor al 15% (recordar que significación estadística no es igual a significación clínica). Investigadores confiables:

los antecedentes del equipo de trabajo son importantes para pronosticar la calidad de la ejecución y la confiabilidad de la publicación. Colaboradores interesados en participar: la colaboración entusiasta es uno de los mejores antidotos contra errores de ejecución y, por ende, hará a la calidad del trabajo final.

La ICCA que se basa en premisas como las expuestas posee todas las condiciones como para generar una respuesta confiable a la hipótesis formulada.

Validez de una ICCA

Dado que el efecto esperado de las intervenciones es, en general, sólo moderado, es relevante que el diseño posea potencial como para evitar los errores que se introducen a consecuencia de los sesgos (desviaciones) sistemáticos de moderada magnitud o por azar. Esta potencialidad depende de la llamada **validez intrínseca de la ICCA**.

La aplicabilidad de los resultados dependerá de su **validez extrínseca**.

Validez intrínseca

Comprende los conceptos que hacen al control de los errores metodológicos. Esto significa evitar los sesgos sistemáticos y los errores por azar. Cuatro estrategias apuntan a salvaguardar al experimento de los sesgos sistemáticos:

1) Asignación de la intervención

La fuente más importante del sesgo sistemático es la selección de cuáles de los participantes recibirán una u otra de las formas alternativas de la intervención en estudio. Ya se comentó que la aleatorización es la forma más eficaz de obviarlo, pero la mera asignación aleatorizada (“randomizada”) no es suficiente, sino que requiere que el método utilizado resulte seguro (no factible de alteraciones voluntarias), impredecible (por ello no resultan eficientes los métodos en los cuales es posible conocer cuál tratamiento le será asignado al próximo paciente), y que la inclusión del participante sea registrada antes de efectuar la asignación (para que no sea posible excluir al paciente si el tratamiento asignado no resulta preferido al ejecutor).

La introducción de sesgos de selección alterará la comparabilidad de los grupos.

2) Enmascaramiento de la intervención

El conocimiento del tipo de intervención que se está aplicando (la de prueba o la de control), tanto por parte de la paciente como de quien la aplica, puede alterar el comportamiento de los individuos involucrados. En toda ICCA debe intentarse el enmascaramiento ("ciego") de la intervención, si bien ello no resulta siempre posible, pues depende de características propias de los cuidados a probar.

3) Enmascaramiento de la evaluación

Al estar el evaluador en conocimiento de cuál cuidado se aplicó, se corre el riesgo de que la evaluación de los efectos resulte desviada (sesgada) por razones de prejuicios de quien la realiza (evaluación ciega).

4) Análisis acorde con la asignación

Los análisis finales deben incluir a todos los participantes aleatorizados, manteniendo a cada uno en el grupo que le fuera asignado, sin considerar la intervención recibida. Habrá quienes no reciban en forma completa la intervención asignada por no desear continuar a posteriori de su ingreso, por no tolerarla, por considerarla inapropiada el médico tratante, etc. La medida general del efecto debe incluir estas circunstancias prácticas, propias de la vida real, en la cual se desenvolverá la aplicación del tratamiento en el futuro.

Este proceder es imprescindible para no alterar la comparabilidad de los grupos. No cumplimentarlo implica desconocer las propiedades de la aleatorización. Es decir, se implementa un método riguroso y confiable de asignación, para perder sus efectos en el momento de implementar la intervención. Es importante puntualizar que las ICCA se efectúan con un espíritu pragmático, que evalúa los resultados de aplicar una política de intención de tratamiento, más que estimar los efectos de cada tratamiento en particular. Cuantos más sean los participantes que hayan recibido el cuidado asignado, mayor será la consistencia de las conclusiones, hablando ello además de la aplicabilidad de la intervención.

5) Tamaño muestral apropiado

Los errores que se introducen por azar se controlan incluyendo en el experimento la cantidad necesaria de pacientes que reduzca el error aleatorio en la estimación del efecto, a una medida máxima previamente estipulada por los investigadores. La cantidad necesaria de participantes surge del llamado cálculo del tamaño muestral.

Las conclusiones provenientes de la ICCA que incorporan las estrategias mencionadas resultan razonablemente confiables, no así las que proceden de estudios que las han desconocido o distorsionado.

La importancia de estos tópicos es tan notable, que es posible afirmar que el médico asistencial debería descartar de sus lecturas los experimentos que no las cumplimenten.

Obviamente, para ello debe informarse y comprender los principios que regulan la investigación. Si no dispone de este conocimiento está en riesgo de otorgar igual peso a las conclusiones elaboradas con diseños de disímil potencial para alcanzar la certeza científica.

Validez extrínseca

Son los criterios que hacen a la repercusión futura de la investigación y al beneficio que representará para la comunidad destinataria final de toda actividad.

Reducidas exigencias para el ingreso de participantes, es decir que éstos resulten representativos de la mayor parte de la población pasible del cuidado en estudio, y **simplicidad en los procedimientos** son los criterios que aseguran la aplicabilidad y difusión de los resultados, con el consiguiente beneficio a la comunidad.

Las intervenciones evaluadas en grupos de pacientes altamente seleccionados hacen que las conclusiones alcanzadas sólo sean válidas en poblaciones de características similares, que en razón de las exigencias planteadas, son una porción limitada de la población, con lo que la repercusión de sus resultados se ve minimizada.

Resultado de una ICCA

Las evidencias surgidas de una ICCA informan primariamente sobre la dirección del efecto observado (protector, perjudicial o nulo) y secundariamente, sobre su magnitud.

El primer interrogante médico es si el cuidado no es nocivo (“primum non nocere”) luego, si es beneficioso.

Esto lo responde la dirección del efecto, que suele ser consistente entre las diversas ICCA bien diseñadas y ejecutadas, referidas al mismo tema.

La **magnitud del efecto** es de menor importancia relativa que la dirección del efecto, ya que es frecuente observar que varíe de una ICCA a otra, siendo por lo tanto un dato menos consistente.

La magnitud de un efecto favorable desempeña un papel preponderante a la hora de evaluar la ecuación costo-beneficio de la intervención.

Dado que la ICCA observa prospectivamente la evolución de las cohortes de participantes conformadas, permite el cálculo del riesgo de adquirir el daño al estar sometido a una de las formas de cuidados comparadas (riesgo absoluto) y por ende, a la diferencia absoluta (diferencia de riesgo) o relativa (riesgo relativo) existente entre ambas.

En una ICCA bien diseñada y ejecutada, los resultados corregidos para las diversas variables de confusión que se hayan considerado tienden a reafirmar los resultados crudos, ya que la virtud de este procedimiento experimental reside justamente en crear poblaciones comparables.

Existen indicadores específicos que permiten estimar la repercusión de la intervención, ya sea expresando la hipotética reducción del daño (riesgo atribuible porcentual poblacional) o calculando la cantidad de pacientes que es necesario tratar para evitar el daño.

Discusiones en torno a las ICCA

Actualmente, se admite que la ICCA es el diseño más poderoso para revelar los

efectos de los cuidados médicos. No por ello su aceptación y comprensión es masiva, ya que existen diversas restricciones a su difusión.

La más fuerte de ellas es, probablemente, la que resulta del desconocimiento de sus propiedades y de las falencias de las demás formas de adquirirlos. Ello lleva a que el médico asistencial sea remiso a incorporar a su práctica los resultados procedentes de estos estudios.

Las diversas objeciones éticas esgrimidas contra estos experimentos exhiben su frecuente insolvencia cuando se toman en cuenta los efectos nocivos que han producido innumerables intervenciones médicas respaldadas por investigaciones ineficientes.

Existen formas para asegurar la adecuada protección de los participantes y es deber de los investigadores agotar las instancias para lograrlo. Los protocolos de la ICCA deben contar con la inevitable aprobación de comités de ética idóneos, que supervisen el cumplimiento de todos los postulados del Acuerdo de Helsinki. Una ICCA será antiética si se decide la utilización de un placebo estando en conocimiento de que se daña al “no hacer”, o si se utiliza como control un tratamiento que es reconocidamente inferior. Conducir una ICCA sobre un tema que ya tiene acabadamente demostrados los beneficios o perjuicios que provoque es claramente reprochable, pues se expondrá innecesariamente a una nueva serie de pacientes (los que no reciban el tratamiento ya demostrado como mejor).

La ICCA es la participación de pocos en el beneficio de muchos. Esto se llama “utilidad social”. Plantea el dilema de actuar según los derechos del paciente individual o según el beneficio que luego se extenderá a toda la comunidad. El concepto de “utilidad social” no es compatible con el rol del médico frente al paciente individual, pero el paciente individual se beneficiará con la experiencia recogida hoy.