

## TEMAS DE NEUROLOGÍA

### ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS EN UN PACIENTE

Dres. Pablo Ioli, Andrés Barboza, Sergio Gonorazky

En más de una ocasión la evolución de un enfermo no se produce gracias a la medicación indicada sino a pesar de la terapéutica instituida.

El paciente puede mejorar pues esa es la evolución natural de su enfermedad, como ocurre por ejemplo en los accidentes isquémicos transitorios y el enfermo, la familia o el propio médico estar convencidos que la intervención terapéutica es la causa del éxito o, por el contrario, una evolución desfavorable puede ser atribuida a la enfermedad cuando ella es consecuencia del tratamiento. En epilepsia, por ejemplo, ante el aumento de la frecuencia o intensidad de las crisis en un paciente modificamos el esquema terapéutico y éste mejora para su satisfacción y nuestra vanidad, pero el éxito aparente bien puede ser consecuencia de un empeoramiento transitorio inicial con una mejoría posterior que solamente expresa un fenómeno de "regresión a la media". Es conocido el efecto placebo, aún en situaciones claramente objetivables como son las frecuencias de crisis epilépticas. Cuando tanto el médico como el paciente tienen ciertas expectativas en un tratamiento, la falta de cegamiento puede influenciar positivamente la interpretación de los signos y síntomas y, aún más, cuando el paciente observa el esfuerzo del médico por ayudarlo puede tender a no querer desilusionarlo sobrevalorando la recuperación y subestimando los síntomas negativos y los efectos adversos (sesgo por "obsecuencia"<sup>1</sup>).

Por supuesto que ninguno de estos fenómenos constituyen una novedad y son habitualmente manejados intuitivamente por el médico experimentado, pero la intuición es engañosa, sobre todo en situaciones complejas.

No siempre la mejor evidencia disponible nos permite responder si determinada terapéutica es beneficiosa o no para un determinado paciente. Puede ser que la mejor evidencia no sea la que nosotros exigimos, puede ser que los pacientes incluidos en él o los ensayos con alto nivel de evidencia no son del todo comparables al nuestro; también el estudio pudo ser

"negativo" (entiéndase el tratamiento evaluado no fue eficaz) pero quizás nuestro paciente se comporte como los "respondedores" dentro del ensayo.

Si queremos dar respuesta al interrogante respecto al beneficio de una terapéutica en un determinado paciente, una alternativa científica válida la constituyen los denominados ensayos clínicos aleatorizados en un paciente, conocidos como ECA N=1. Debe tenerse en cuenta que las conclusiones de este tipo de ensayos sólo son aplicables al paciente en el que se realiza la prueba y de ninguna manera son extrapolables a otros pacientes.

#### INDICACIONES Y CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ECA N=1

##### ¿Cuándo está indicado un ECA N=1?

En general conviene reservarlos a las situaciones<sup>2</sup> que se detallan en la tabla 1.

En algunos pacientes varias de estas situaciones se dan simultáneamente y, en neurología por ejemplo, los pacientes con cefaleas crónicas, dolor lumbar o neuropático, depresión, parkinsonismos u otros trastornos del movimiento pueden ser candidatos para este tipo de estudio.

##### ¿Qué condiciones son necesarias?

Más allá de que un ECA N=1 esté indicado, para que sea viable son aconsejables ciertas condiciones:

- a) El paciente tiene que comprender perfectamente

**Tabla 1.** El ECA N=1 está indicado para las siguientes situaciones.

- a) Cuando el facultativo tratante o el paciente desconfían del real beneficio del tratamiento en curso.
- b) El paciente insiste en recibir un tratamiento que él considera le ha sido subjetivamente beneficioso y lo médicos consideran que fue inefectivo.
- c) El paciente experimenta síntomas y tanto él como los médicos creen que corresponden a efectos adversos de un tratamiento actual (por otra parte, beneficioso), pero ninguno de los dos está seguro de ello.
- d) Ni el médico ni el paciente confían en la dosis óptima de una medicación o del tratamiento de reemplazo.

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.  
E-mail: pabloioli@yahoo.com.ar

cuál es la pregunta planteada y como va a estar diseñado el estudio para responderla.

b) Deberá estar en condiciones de colaborar activamente durante su desarrollo e incluso en la elaboración.

c) Deben establecerse claramente y con acuerdo del paciente criterios para suspender el ensayo.

d) Se recomienda en trastornos crónicos y no en cuadros autolimitados y se justifica el ensayo si el tratamiento sometido a evaluación se implementará durante un tiempo prolongado

Ciertas características de la terapéutica a prueba facilitan o entorpecen un ECA N= 1. El tratamiento a prueba debe ser idealmente de comienzo y finalización de acción corto. Se pueden evaluar tratamientos en los que el comienzo de la acción y/o el período de lavado sean prolongados, como por ejemplo los antidepresivos, pero la duración del estudio puede ser prohibitiva.

### ¿Cómo realizar un ECA N=1?

Para obtener una comparación de tratamientos, es recomendable realizar dos, tres o más pares de períodos de tratamiento organizados de manera tal que en cada uno se alterne al azar la terapia experimental con el control.

El paciente y los evaluadores deben estar ciegos a los tratamientos que se comparan para minimizar cualquier influencia en la respuesta en algún sentido. Para ello es necesario contar con un servicio de farmacia que pueda preparar comprimidos o cápsulas iguales para la droga en cuestión y el placebo. También hay que tener cuidado de enmascarar correctamente los efectos adversos a efectos de que no se rompa el cegamiento (como los colinérgicos con atropínicos en nuestro caso).

Los desenlaces a medir deben ser lo más simple y objetivos posible y varían de acuerdo a la dolencia del paciente, buscando síntomas o signos que no sólo sean fáciles de medir sino que representen las molestias principales del paciente. No se recomienda evaluar muchos síntomas y es aconsejable incluir un cuestionario de evaluación subjetiva.

Para todos los desenlaces medidos se debe tener una estrategia de interpretación adecuada, ya sea con análi-

sis estadístico o simplemente con gráficos que muestren la respuesta comparando un tratamiento con otro; los resultados pueden ser tan claros que son observables a simple vista.

### Trabajo en equipo

No hay forma de encarar un ECA N=1 si no es en equipo. El diseño y monitoreo pueden estar a cargo de una persona, pero el cegamiento implica al menos un evaluador y personal de enfermería, en caso que el paciente permanezca internado. Es fundamental el apoyo de un farmacéutico que haga las preparaciones de placebo y droga y organice recipientes con códigos para no revelar el ciego.

En fin, sin querer abundar más en los aspectos metodológicos, para lo cual hay bibliografía específica, el fundamento de cualquier ECA N=1 es obtener un beneficio para el paciente basado en un conocimiento lo más científico e individualizado posible. Por último, pero no por ello menos importante, el paciente debe conocer los tiempos, riesgos, beneficios, limitaciones e implicancias terapéuticas en él. Un consentimiento informado previo al inicio del ensayo con terminología adecuada al paciente e incluso eventual aprobación por el comité de ética de la institución son requisitos para establecer una base de confianza entre el paciente y el equipo médico.

Creemos también que los ECA N=1 son una buena forma de hacer "ciencia en casa", dado que en nuestro medio son pocos los que tienen la posibilidad de participar en el diseño de grandes estudios randomizados y doble ciego. Estos ensayos son una forma en miniatura de esos grandes ensayos y una buena manera de realizar investigación clínica en el consultorio o en internación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Guyatt GH, Sackett D, Taylor DW y col. Determining optimal therapy- Randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986; 314:889-92.
2. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología clínica: ciencia básica para la medicina clínica. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires; 1994: 226-48.*