

EDITORIAL

Cambios en los estudios de intervención clínica: cuando el bienestar de los pacientes se impone.

Los estudios de intervención o ensayos clínicos, constituyen diseños de investigación epidemiológica que permiten obtener resultados muy cercanos, por su significado, a aquellos generados mediante los experimentos controlados en investigación básica. Estos ensayos clínicos son en realidad estudios prospectivos en los cuales el investigador define si los sujetos en estudio son expuestos o no al factor en evaluación (una medida preventiva o un tratamiento específico). Si esta exposición se hace al azar y sobre una muestra lo suficientemente grande, los resultados que se pueden obtener tendrían una validez tal que permitiría establecer relaciones de causa-efecto en situaciones donde otros diseños de investigación tendrían serias limitaciones.

De manera general, los estudios de intervención pueden ser preventivos o terapéuticos. Los primeros, con enfoque hacia la prevención primaria, comprenden la evaluación de la eficacia de un medicamento o procedimiento para reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad entre aquellos que no la poseen aún (reducir la incidencia). Los segundos, enfocados a la prevención secundaria, se realizan en los pacientes con una enfermedad particular con el objeto de conocer la capacidad de una intervención para disminuir los síntomas, prevenir la recurrencia o disminuir la mortalidad por esa enfermedad.

En contraste con los estudios prospectivos observacionales, en los cuales el investigador es un ente pasivo (observador), en los ensayos clínicos, éste participa en la asignación de los pacientes a un tratamiento o procedimiento particular. Por tanto, bien sea por razones éticas o de viabilidad, deben existir suficientes "dudas sobre la eficacia" de la intervención a ser evaluada como para permitir que algunos sujetos no la reciban; de igual modo, deben haber suficientes "argumentos sobre el beneficio potencial" que justifiquen la exposición de los sujetos participantes a esta intervención.

Otro de los aspectos que debe considerarse al momento de diseñar el ensayo clínico comprende ciertas pautas para decidir si debe suspenderse o modificarse el estudio antes de lo programado. Para garantizar el bienestar de los participantes, una de las estrategias es el monitoreo independiente de algunos resultados provisionales. Esto, por supuesto, supone la participación de un comité de expertos independiente del grupo de investigadores que está conduciendo el estudio de intervención.

Queremos comentar dos casos muy recientes, uno terapéutico y otro preventivo, donde el bienestar de los participantes ha estado por encima del costo que significa suspender o modificar el estudio de intervención.

En un ensayo terapéutico, denominado ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), (Estacio R.O. y col.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-652), uno de sus objetivos fue comparar los efectos de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), el enalapril, con una dihidropiridina (antagonista de los canales de calcio) de acción prolongada, nisoldipina. Estos dos fármacos anti-hipertensivos fueron seleccionados debido a que ambos, especialmente los IECA, han demostrado ser agentes potencialmente efectivos para retardar la progesión de la nefropatía diabética. La presencia de eventos cardiovasculares asociados a mayor mortalidad fue considerada como punto secundario de finalización del estudio. Luego de aproximadamente 5 años y medio de estudio, en base a una advertencia de un comité independiente encargado del monitoreo de los resultados y de la seguridad de los participantes, los investigadores decidieron suspender el estudio en todos los pacientes con hipertensión asignados a nisoldipina, debido a la mayor incidencia de infartos del miocardio (25 en el grupo de nisoldipina y 5 en el grupo con enalapril) reasignándose todos los pacientes a enalapril.

El ensayo preventivo a considerar es un estudio multicéntrico iniciado en los EE UU en 1996, bajo el auspicio de uno de los Institutos Nacionales de la Salud (Instituto de Diabetes, Enfermedades Digestivas y del Riñón), a fin de evaluar en individuos a riesgo, con intolerancia a la glucosa, si mediante la utilización de fármacos (metformina o troglitazona) o mediante una modificación intensiva en el estilo de vida (dieta y ejercicio) puede retardarse la aparición de la diabetes tipo 2 y/o sus complicaciones cardiovasculares. En el mes de diciembre de 1997, la Administración Federal de Drogas y Alimentos de los EE UU (FDA, por sus siglas en inglés) recomendó aumentar la frecuencia en las pruebas de seguridad (enzimas hepáticas) para los pacientes con diabetes en tratamiento con troglitazona, después de analizar un reporte de insuficiencia hepática en 2 de los 600.000 usuarios del medicamento, externos al estudio preventivo. El seguimiento de los su-

jetos del estudio que recibieron medicamentos se hizo según lo establecido por la recomendación de la FDA. Sin embargo, en un comunicado especial del Instituto Nacional de la Salud de los EE UU emitido el 5 de junio de 1998, se reportó el desarrollo de insuficiencia hepática en uno de los 585 voluntarios que tomaban medicamentos, específicamente troglitazona, ameritando trasplante hepático y culminando con la muerte del sujeto. Esto fue evaluado por un panel independiente de expertos en enfermedades del hígado, quienes concluyeron que, a pesar de lo complejo del caso, la insuficiencia hepática estaba relacionada probablemente a hepato-toxicidad inducida por el medicamento. Este solo hecho originó la decisión de suspender el uso de este medicamento en el estudio, en beneficio de la salud de los participantes, a pesar de los costos operativos involucrados.

Lo ocurrido con troglitazona en este estudio preventivo no ha provocado que la FDA retire este medicamento en su indicación para individuos con diabetes ya establecida. De hecho, hay otros medicamentos bastante promisorios del mismo grupo de sensibilizadores de insulina (tiazolidinedionas) que también están en estudio, pero sus efectos sobre el hígado no se han definido completamente.

Es conveniente recordar lo ocurrido hace varias décadas con las biguanidas (otro tipo de sensibilizadores de insulina usados en el tratamiento de la diabetes tipo 2); el riesgo de acidosis láctica fue tan alto con buformina y fenformina que la FDA las retiró del mercado; fue tan sólo hace pocos años que aprobó el uso de metformina, la cual tenía varios años de uso en Europa y Latinoamérica.

Los planteamientos hechos con motivo de estos estudios clínicos nos invitan a reflexionar sobre la importancia de mantener el bienestar del paciente por encima de la operatividad o costos de cualquier ensayo clínico. Así mismo, nos llaman a ser cautelosos en el tratamiento de nuestros pacientes con medicamentos de reciente introducción en el mercado, por muy promisorios que sean sus mecanismos de acción y su efectividad a corto plazo.

Hermes Flórez y Paúl Casanova.