



## **El ensayo clínico pragmático**

14 de febrero de 2019

El diseño de un ensayo clínico (EC) es complicado. Sigue las pautas del método científico: observación, hipótesis nula, experimentos, resultados, rechazo o aceptación de la hipótesis, y vuelta a empezar. Hay multitud de diseños pero, generalmente, los cánones de un buen estudio implican que sea doblemente ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Así se diseñó el primer ensayo clínico que demostró que la estreptomycin era beneficiosa para el tratamiento de la tuberculosis, hace ya 72 años (A.B. Hill et al. Br Med J. 1948; 2: 769-783).

Como en el experimento de laboratorio, el EC estudia la eficacia de una determinada intervención. La variabilidad es inherente al concepto de vida y así, buscando una respuesta clara, en el laboratorio trabajamos con grupos de ratones, pongo por caso, de características similares. Tomamos dos grupos de 20 ratones transgénicos portadores de un gen mutado de la esclerosis lateral amiotrófica humana (ELA familiar), por ejemplo, el de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) con la mutación G93A. A los 3 meses de vida, estos animales comienzan a desarrollar una parálisis progresiva y mueren a los 5-6 meses; ello remeda la ELA humana. El experimento que estamos haciendo en mi laboratorio consiste en administrar un nuevo fármaco a un grupo de 20 ratones y el vehículo (placebo) a otros 20 ratones, todos de la misma edad, peso y procedencia, 10 machos y 10 hembras en cada grupo. Ni el investigador que administra los tratamientos ni el que analiza los datos saben qué solución se administra a cada grupo de ratones. La pregunta que nos hacemos es si el

compuesto activo va a retrasar la instauración de la parálisis y si, en consecuencia, aumentaría la supervivencia de los ratones tratados, con respecto al placebo.

Un ensayo clínico con pacientes de ELA podría tener el mismo diseño que el experimento de laboratorio. Sin embargo, la población de pacientes será mucho más heterogénea ya que tendrán edades distintas, peso y sexo distintos, como distintos son la edad de comienzo de la enfermedad y su origen en médula espinal, tronco del encéfalo o corteza cerebral motora. También los pacientes pueden padecer diferentes comorbilidades. Además, el curso de la enfermedad varía ampliamente; los pacientes mueren a los 3-5 años de su diagnóstico, pero otros viven 20 años o más, caso del astrofísico Stephen Hawking.

Convendrán conmigo que esta variabilidad limita la homogeneidad de los dos grupos de pacientes, tratamiento activo y placebo. A ello se añade la dificultad de reclutar pacientes que reúnan un largo listado de requisitos de inclusión, seleccionados de una muestra amplia de la que se eliminan otros muchos pacientes que caen dentro de otro largo listado de criterios de exclusión. En el caso de la ELA, dada esta variabilidad y el hecho de que los pacientes mueren pronto, la aplicación de esos estrictos criterios de inclusión y exclusión dificulta enormemente el reclutamiento de un número elevado de pacientes, lo que alarga considerablemente la ejecución de ese EC ideal cuyo diseño se aproxima al del laboratorio.



Para agilizar de alguna manera ese extenso periodo de investigación clínica de una nueva molécula en desarrollo, o para dar respuesta a una pregunta sobre el dudoso uso de un medicamento ya aprobado, para tratar una determinada enfermedad, podríamos recurrir al ensayo clínico pragmático (ECP) (S. Kalkman et al. Drug Discovery Today 2018; 23: 1919-1922). De “pragmático” dice el DRAE que es aquello que “tiene preferencia por lo práctico o útil”. Así, un ECP será tanto más pragmático cuanto más se acerque su diseño a los estándares de la práctica clínica habitual. El término pragmático también se aplica para el diseño de un EC que pretenda esclarecer el dudoso uso de un fármaco en una determinada enfermedad, caso del ejemplo que comento a continuación.

Sobre la base de que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentan la neuroplasticidad y la neurogénesis, se planteó su uso para tratar la depresión y la labilidad emocional que sufren los pacientes tras un episodio de ictus. Además, en estudios previos realizados con un exiguo número de pacientes se concluyó que la fluoxetina mejoraba la función motora tras 3 meses de tratamiento (Estudio FLAMA, Lancet Neural. 2011; 10: 123-130). Recientemente, se han conocido los resultados del denominado estudio FOCUS, que se planteó para corroborar o descartar esta hipótesis, incluyendo un gran número de pacientes (Lancet 2019; 393:265-274).

FOCUS es un ensayo clínico pragmático, multicéntrico, con dos grupos paralelos, controlado con placebo que reclutó 3.152 pacientes mayores de 18 años, en unidades de

ictus de 103 hospitales del Reino Unido. Tras 6 meses de tratamiento con 20 mg/día de fluoxetina oral, o con placebo, el estudio FOCUS concluye que el fármaco no mejora las variables funcionales. Se concluye también que la fluoxetina puede reducir la incidencia de depresión, aunque con un aumento del número de fracturas óseas.

Los autores del estudio FOCUS lo tildan de pragmático porque su diseño tiene algunas características relacionadas con la práctica clínica habitual y, sobre todo, porque su diseño pretende dar respuesta al dudoso uso, durante dos décadas, de la fluoxetina en pacientes de ictus.

¿Qué ocurre cuando los resultados del ECP no apoyan una determinada intervención clínica habitual, basada en estudios previos, caso de la fluoxetina en el ictus? Teóricamente, el neurólogo no debería continuar prescribiendo fluoxetina de manera sistemática a los pacientes que salen de alta del hospital, una vez superado el episodio de ictus. El estudio pragmático dicta que ello no parece ser cierto. Ahora, es al neurólogo al que toca decidir si cambia o no su hábito de prescripción posictus de la fluoxetina u otros ISRS.

Antonio G. García  
Catedrático Emérito de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando