

C. Manau¹
J.J. Echeverría²

1 Máster en Salud Pública Dental
Universidad de Michigan

2 Máster en Periodoncia
Universidad de Michigan,
Profesor Titular
Facultad de Odontología,
Universidad de Barcelona

Correspondencia:

Carolina Manau
Gral. Mitre, 174
08006 Barcelona
e-mail: jperio@teleline.es

RESUMEN

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) constituyen el mejor sistema conocido de evaluar nuevos fármacos o modalidades de tratamiento. Los ensayos de fase III pretenden demostrar beneficios tangibles y comprensibles para el paciente, representados por los «puntos finales de interés real». Sin embargo, utilizar estos resultados clínicos exige generalmente ensayos de larga duración con numerosos pacientes, lo cual no siempre es posible. En consecuencia, los ECAs incluyen habitualmente puntos finales alternativos o sustitutos, que permiten ensayos más cortos y con menos participantes. El uso de puntos finales alternativos adolece de ciertos inconvenientes, que deben ser cuidadosamente evaluados, pero pueden ser aceptados en estudios de fase II o exploratorios. En ECAs de fase III, sin embargo, sólo pueden utilizarse puntos finales sustitutos si están adecuadamente validados, es decir, si están directamente relacionados con el punto final de interés real y captan todos los efectos de los tratamientos estudiados sobre el resultado clínico tangible para el paciente.

¿Es siempre la evidencia científica sinónimo de beneficio para el paciente?

Aplicación clínica de la evidencia resultante de ensayos clínicos aleatorizados

PALABRAS CLAVE

Ensayo clínico aleatorizado; Ensayo exploratorio; Ensayo definitivo; Punto final sustituto; Punto final real.

ABSTRACT

Randomized clinical trials (RCT) represent the best known system to evaluate new drugs and treatment modalities. Phase III clinical trials are designed to show results which represent tangible benefits of interest for the patients. The use of these «true endpoints», however, often require long clinical trials including a large number of patients. Since this is not generally feasible, alternative or «surrogate» endpoints are used instead. They require shorter clinical trials with less participants. However, using surrogates often results in conflicting results. Thus, surrogates can be accepted in phase II RCT, whereas phase III RCT must include true endpoints or, as an alternative, adequately validated surrogate endpoints. Validated surrogates must correlate with the true endpoint and fully capture the effects of the

80 *treatments under investigation on the clinical outcomes.*

KEY WORDS

Randomized clinical trial; Exploratory trial; Definitive trial; Surrogate endpoint; True endpoint.

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) son el método científico estándar para evaluar nuevos agentes biológicos, fármacos, aparatos o procedimientos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades en humanos. Los primeros ensayos clínicos aleatorizados se publicaron hacia 1940 (Freiman y cols., 1978; Novak, 1994). Desde entonces los ECAs controlados se han ido implantando como la forma más efectiva de determinar la eficacia y seguridad de métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. Durante todos estos años se ha ido desarrollado un considerable volumen metodológico y estadístico con el objeto de garantizar la calidad y fiabilidad de los ECAs (Herson, 1989).

Evaluar nuevas modalidades de tratamiento exige cumplimentar varios estadios que confirmen o, en su caso rechacen, la efectividad y seguridad de su utilización en el paciente. En la investigación inicial el objetivo es identificar aquellos tratamientos que son biológicamente activos sin efectos secundarios evidentes. Se persigue obtener respuestas rápidas a bajo coste, para lo cual se diseñan ensayos en los que se evalúa el efecto de los nuevos agentes o procedimientos sobre marcadores biológicos de la enfermedad, como pueden ser niveles de lípidos en sangre, tamaño de un tumor, profundidad de sondaje periodontal, etc., en unos pocos sujetos que se siguen durante un corto período de tiempo. Estos ensayos se llaman ensayos exploratorios y se corresponden con los estudios de fase I y fase II según la terminología de la FDA (*Food and Drug Administration*). En la fase I o inicial de la prueba de un nuevo fármaco, el obje-

tivo es determinar si existe una dosis efectiva con mínimos efectos secundarios. Esta fase no requiere el uso de controles, y el producto se administra a voluntarios a dosis variables durante diferentes períodos de tiempo. Si se demuestra en esta fase inicial que el fármaco es eficaz, se pasa a la fase II en la que se determina la farmacocinética del nuevo fármaco y las relaciones dosis/respuesta. Esta fase se suele desarrollar sobre pacientes potenciales y su objetivo es conseguir una estimación lo más precisa posible de su efectividad. Los ensayos de fase I y II o exploratorios dan indicaciones o sugerencias sobre el beneficio potencial de los tratamientos, lo que se podría llamar «información prometedora», pero tienen un alto riesgo de conclusiones falsas, y por eso la evidencia procedente de ellos no debería repercutir en la práctica clínica, excepto en casos excepcionales (Hujoel, 1995; Ramon y Serra-Majem, 2000).

El ensayo de fase III se diseña para evaluar los beneficios clínicos y posibles efectos secundarios de un nuevo agente o procedimiento, y se considera la prueba definitiva de la utilidad de un agente. Los estudios de fase III se llaman también estudios definitivos, y son ECAs en los cuales se dedica el máximo esfuerzo a minimizar la posibilidad de falsas conclusiones, puesto que su objetivo es tener un impacto en la práctica clínica. Por último, en los ensayos de fase IV se incluyen todos los estudios realizados sobre un fármaco después de su comercialización (Hujoel, 1995; Ramon y Serra-Majem, 2000).

En los ensayos de fase III o definitivos, el punto final (objetivo) primario debe ser un efecto clínico relevante para el paciente, es decir, algo que el paciente comprenda y sea consciente de que le supone un beneficio tangible. En general lo que interesa al paciente es 1) la curación de la enfermedad; 2) aumentar la supervivencia; y 3) una mayor calidad de vida o bien reducir la morbilidad de la enfermedad sin reducir la supervivencia. Si esto lo extrapolamos a las enfermedades dentales y periodontales, el objetivo o punto final primario sería evitar la pérdida de dientes o mejorar la estética y la función. Los objetivos de este tipo se conocen en la literatura anglosajona como *true*

endpoints» o «*clinical endpoints*», que podrían traducirse como desenlaces o «puntos finales de interés real», o como «resultados clínicos finales». El problema del uso de «puntos finales de interés real» como variables de desenlace es que a menudo son sucesos raros o lejanos, lo cual obliga a que las muestras de los ECAs sean muy grandes y la duración del estudio muy prolongada. Esto es inconveniente y costoso, pero tiene ventajas, como es la posibilidad de una generalización de los resultados mucho más precisa debido al tamaño de la muestra y los criterios simples de inclusión, junto a una mayor posibilidad de detectar los efectos secundarios (Hujoel, 1995).

Como consecuencia de los inconvenientes del uso de puntos finales o resultados clínicos de interés real, se han desarrollado variables de desenlace que, siendo puntos finales alternativos o sustitutos, reflejen lo más fielmente posible los puntos finales de interés real («*true endpoints*»), y permitan así reducir la duración y el coste de los ensayos de fase III. Se define como punto final alternativo o sustituto («*surrogate endpoint*») de un ensayo clínico a una medición de laboratorio o un signo físico utilizado como sustituto del punto final clínico significativo o de interés real («*true endpoint*») que es el que mediría directamente el estado del paciente, su función y su supervivencia. A los puntos finales alternativos o de sustitución también se les denomina «resultados intermedios». Se supone que los cambios que el tratamiento provoca en la variable de desenlace alternativa o resultado intermedio reflejarán los cambios en la variable de desenlace con un verdadero significado clínico para el paciente (Fleming y DeMets, 1996).

Ejemplos de puntos finales sustitutos serían la disminución de los niveles de colesterol o de la presión sanguínea en estudios sobre enfermedades cardíacas, mientras que el punto final de interés real es la supervivencia del paciente, o su capacidad para ejercer una actividad física normal. No obstante, se ha observado que variables intermedias utilizadas como sustitutas del verdadero punto final no reflejaban adecuadamente a este último, haciendo que ensayos de fase III llevaran a aplicaciones clínicas erróneas de nuevos tra-

¿Es siempre la evidencia científica sinónimo de beneficio para el paciente? Aplicación clínica de la evidencia resultante de ensayos clínicos aleatorizados

tamientos. Hay que tener en cuenta que el hecho de que una variable esté relacionada con el punto final de interés real no necesariamente la convierte en una variable sustituta (Fleming y DeMets, 1996), de manera que hay que ser muy cauto a la hora de confiar en los resultados de ECAs supuestamente definitivos que no empleen puntos finales de interés real para el paciente.

Este trabajo tiene por objeto llamar la atención sobre la importancia de utilizar puntos finales de interés real, o de escoger puntos finales sustitutos adecuados, si se pretende que los resultados de los ECAs sean aplicables a la práctica clínica sabiendo que se está realizando el tratamiento que encierra el mayor beneficio real para el paciente. En un trabajo posterior, se abordará la aplicación de estos principios a los ECAs en odontología, especialmente en el campo de la periodoncia, donde las publicaciones referentes a la evaluación de la calidad de los ECAs son más numerosas.

EJEMPLOS DE ESTUDIOS EN LOS QUE UTILIZAR PUNTOS FINALES SUSTITUTOS NO ADECUADOS HA DADO LUGAR A FALSOS RESULTADOS

El ejemplo más clásico de la falta de fiabilidad de los puntos finales sustitutos es el caso de la reducción de la arritmia ventricular en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio. La arritmia ventricular se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de complicaciones y muerte súbita, por lo cual en los años 80, tres medicamentos que demostraron suprimir eficazmente las arritmias fueron introducidos en el tratamiento de un gran número de pacientes con arritmias muy graves tras un infarto, antes de que se completaran ECAs de larga duración que comprobaban los posibles efectos secundarios. La confianza en que una reducción de la arritmia reduciría la mortalidad era tan grande, que sólo en EE.UU. 200.000 personas por año recibieron los fármacos mencionados. Cuando se sugirió la necesidad de un ECA para demostrar la eficacia de la medicación, muchos médicos se indignaron, alegando que era poco ético privar a los enfermos del

82 grupo control de un tratamiento que se consideraba con seguridad que era beneficioso. Paradójicamente, los estudios de seguimiento demostraron que el número de muertes súbitas era el triple entre los pacientes a los que se les administraron las drogas antiarrítmicas que entre los que recibían el placebo (Ellenberg, 1991; Nowak, 1994; Fleming y DeMets, 1996).

Un factor de riesgo y predictor de mortalidad por enfermedades cardiovasculares es el nivel de colesterol en sangre. Por lo tanto, parece razonable asumir que todos los tratamientos encaminados a disminuir el colesterol reducirán la mortalidad. No obstante, un amplio meta-análisis sobre varios agentes para disminuir el colesterol demostró que, si bien se disminuía la mortalidad por enfermedad coronaria, el uso de estos agentes aumentaba la mortalidad por otras causas, con lo cual finalmente la mortalidad era mayor en los pacientes tratados que en los placebos. Esto no sucede con todos los fármacos para disminuir el colesterol, pero si no se hubiera realizado un estudio con un punto final de interés real (mortalidad), se seguirían administrando productos que aumentan la mortalidad global, tan solo por su efecto en la disminución de la colesterolemia (Fleming y DeMets, 1996).

Las mujeres postmenopáusicas pierden masa ósea y desarrollan osteoporosis, lo que aumenta el riesgo de fracturas. El uso de fármacos para aumentar la masa ósea y reducir la incidencia de fracturas es una práctica común, y entre estos fármacos se generalizó el uso de fluoruro sódico como estimulante de la formación de hueso. Un estudio sobre 200 mujeres con osteoporosis seguidas durante cuatro años, demostró que el tratamiento con fluoruro sódico aumentaba la densidad de hueso mineral en la columna lumbar en un 35% respecto al placebo. Sin embargo, las pacientes que recibían el fluoruro sódico presentaron fracturas vertebrales y de otros huesos con una frecuencia significativamente mayor que las que recibían el placebo. En consecuencia, el tratamiento, con un efecto claramente positivo sobre una variable de desenlace sustituta, presumiblemente en relación directa con el ambicionado resultado final de prevenir fracturas, tenía sin

embargo el efecto no deseado de aumentarlas (Fleming y DeMets, 1996).

En estudios sobre tratamientos del SIDA se ha utilizado como variable sustituta de la mortalidad y la aparición de complicaciones graves para el paciente, la disminución del conteo de células CD4 y el aumento de los niveles de virus. Aunque ciertamente ambas cosas ocurren al avanzar la enfermedad, eso no significa que un tratamiento que mejore esos indicadores de actividad biológica consiga también cambios en los efectos clínicos finales sobre el paciente, y de hecho, el aumento de la experiencia en ECAs sobre el SIDA e infección por VIH ha demostrado que cambios significativos en los conteos de CD4 no son predictores fiables de efectos a largo plazo sobre la enfermedad y la mortalidad (De Grutola y cols., 1996). A pesar de ello, la FDA ha aceptado varios fármacos para el tratamiento del SIDA/VIH en base al mencionado marcador biológico de la enfermedad, aceptándolo como punto final sustituto (Nowak, 1994).

¿PORQUÉ SE UTILIZAN RESULTADOS INTERMEDIOS EN LUGAR DE PUNTOS FINALES DE INTERÉS REAL O RESULTADOS CLÍNICOS?

Las razones para sustituir las variables de interés real por variables de desenlace intermedias o sustitutas, son múltiples y generalmente de índole práctica.

Puede suceder que el uso de resultados clínicos finales no sea factible por su rareza o distancia en el tiempo, de manera que frecuentemente se escoge un resultado intermedio por ser más fácil de medir de una forma estandarizada que el punto final de interés real. Por ejemplo, es más fácil medir la colesterolemia o la presión arterial que determinar las causas de muerte y confirmar que ha sido por enfermedad cardiovascular. Además, muchas veces las variables intermedias son cuantitativas, mientras que sus variables finales de interés real correspondientes son binarias, lo que significa que menos sujetos son necesarios para encontrar resultados significativos. También es más fácil medir efectos a corto plazo sobre variables como

la tensión arterial o el colesterol, que esperar varios años a estudiar la mortalidad (Boissel y cols., 1992).

En este sentido, es muy demostrativo el ejemplo dado por Wittes y cols. (1989) sobre la diferencia en duración y tamaño de la muestra según se utilice un resultado clínico de interés real o un punto final sustituto en estudios sobre el tratamiento del infarto de miocardio con agentes trombolíticos. Si el estudio se diseña para detectar las diferencias en mortalidad entre el grupo experimental y el placebo, serían necesarios 4.000 pacientes, y el tiempo de seguimiento sería de 5 años. No obstante, si se utiliza como punto final sustituto la recuperación de la fracción de eyección, que es la medida de la efectividad del corazón para bombear la sangre y que está disminuida tras el infarto, sólo se necesita seguir a 60 pacientes durante 2 a 4 semanas.

En estudios sobre cáncer, otra de las razones que pueden hacer recomendable el uso de los efectos intermedios de un tratamiento, en lugar de su efecto final sobre la prolongación de la vida, es que puede verse el efecto del tratamiento antes de que se vea alterado por el uso de tratamientos secundarios que se administran si el tumor progresa o hay recidivas (Ellenberg y Hamilton, 1989). Por ejemplo, en la leucemia de células peludas (*hairy-cell leukaemia*), la incidencia de la enfermedad es muy baja, unos 500 casos al año en EE.UU., y además la supervivencia suele ser larga, de 7-8 años. Actualmente hay dos tratamientos que parecen prometedores, y sería interesante probar el efecto en la supervivencia de cada uno por separado o de ambos en combinación. Si se utiliza el tiempo de supervivencia como punto final del ECA se necesitan muchos pacientes seguidos durante mucho tiempo, lo cual, dada la baja incidencia de la enfermedad, es imposible. Pero, además, si se observa que un paciente no responde a uno de los tratamientos, es necesario administrarle el otro como tratamiento secundario, con lo cual se crea una confusión a la hora de evaluar el tiempo de supervivencia, lo que puede motivar el uso de puntos finales sustitutos en este caso y en otros similares (Ellenberg y Hamilton, 1989).

En el caso de enfermedades como el SIDA, donde

la intensa investigación desarrollada ha llevado al descubrimiento de nuevas drogas con mucha frecuencia, es difícil que los pacientes acepten someterse al tratamiento con una de ellas, por largos períodos de tiempo, si no aprecian mejoría evidente, de manera que la presión para hacer ECAs relativamente breves es muy fuerte. En consecuencia, muchas instituciones apoyan una «flexibilización de los criterios de aprobación» de nuevos tratamientos, provocando aún más el uso de variables que sustituyen a los puntos finales reales (De Grutola y cols., 1996).

Pero sin duda una de las motivaciones más importantes para el uso de puntos finales sustitutos o intermedios es el coste de los ECAs de gran tamaño y larga duración. La reducción en el tamaño de la muestra puede ser el factor que determine si el ensayo es factible y si, en consecuencia, se podrá conseguir una fuente de financiación. Evidentemente, ello tiene una importancia capital, por lo que no se puede descartar el uso de puntos finales sustitutos validados. En consecuencia, el uso de puntos finales sustitutos ha permitido durante muchos años a la industria farmacéutica ahorrar tiempo y dinero en sus programas de desarrollo de nuevos medicamentos (Herson 1989).

RAZONES DEL FRACASO DE LOS PUNTOS FINALES SUSTITUTOS

Una de las razones más importantes del fracaso de los puntos finales sustitutos en representar el punto final de interés real, es que se usan puntos finales sustitutos cuya relación directa con el punto final real se supone y es biológicamente razonable, pero no ha sido nunca probada (Boissel y cols., 1992). Los ejemplos que se han dado anteriormente son claros exponentes de esta situación.

También es cierto que cuando se utiliza un factor de riesgo de una enfermedad (por ejemplo, la presión sanguínea en estudios sobre enfermedad coronaria) como sustituto de la mortalidad por dicha enfermedad en un ECA, hay que considerar que probablemente es necesario un período de tiempo largo hasta que la

reducción del factor de riesgo transmita el beneficio máximo al punto final verdadero. Además, el beneficio puede no ser suficiente como para compensar por el anterior aumento del riesgo. Por lo tanto, el efecto intermedio de reducción de la presión sanguínea puede no representar adecuadamente la disminución del riesgo de mortalidad (Prentice, 1989).

Por otra parte es frecuente confundir la correlación estadística entre el resultado clínico y las variables intermedias con una relación causa-efecto. Por ejemplo, puede suceder que un factor X sea la causa a la vez de un efecto clínico A y de un efecto intermedio B, pero lo haga a través de mecanismos distintos. Evidentemente, en presencia de X, A y B estarán correlacionados, pero un tratamiento que puede modificar el mecanismo por el que X causa A puede no tener ningún efecto en B, y por ello B no puede ser un punto final sustituto del efecto clínico A. Puede suceder también que el sustituto esté dentro de una de las vías del proceso patológico de la enfermedad. En este caso hay dos posibles fuentes de error: la primera, que el sustituto no se encuentre en la vía del efecto del tratamiento, o bien sea insensible a éste, con lo que no habrá efecto de la intervención sobre el sustituto pero sí sobre el punto final de interés real. La segunda fuente de error es que la intervención sólo influya en el resultado clínico a través de la vía donde se incluye el punto final sustituto. En este caso, el sustituto reflejará más el efecto de la intervención que el punto final de interés real, ya que este dependerá también de otras vías del proceso patológico de la enfermedad no captadas por el sustituto. Por último, puede ser que el tratamiento influya tanto sobre el sustituto como sobre el efecto clínico final por mecanismos que nada tengan que ver con el proceso de la enfermedad (Fleming y DeMets, 1996).

Otro problema sobreañadido es la detección de los efectos secundarios a largo plazo. Generalmente, el uso de puntos finales sustitutos permite ECAs de corta duración con relativamente pocos participantes, lo que implica que si los efectos secundarios son infrecuentes o se manifiestan al cabo de bastante tiempo, se queden sin valorar (Boissel y cols., 1992; Hujoel, 1995).

ELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE UN PUNTO FINAL SUSTITUTO ADECUADO

Determinar la fiabilidad de un punto final sustituto, y especialmente establecer su validez es una tarea complicada. Se puede anticipar la validez a partir de la evidencia procedente de ECAs sobre los efectos de los tratamientos a nivel de los puntos finales sustitutos y los puntos finales de interés clínico real, así como a través de una comprensión profunda de los mecanismos biológicos de los efectos del tratamiento (De Grutola y cols., 1996).

Diferentes autores han estudiado extensamente qué criterios debe cumplir un resultado intermedio para poder ser considerado un punto final sustituto adecuado. Prentice (1989) y De Grutola y cols. (1996), proponen que para ser un sustituto válido del punto final de interés real, la variable de desenlace debe tener una relación estadística clara con el punto final verdadero y capturar cualquier posible relación entre el tratamiento o intervención y la respuesta final de interés real, tanto por lo que se refiere a los efectos beneficiosos del tratamiento como a los efectos indeseables. Es evidente que el sustituto debe ser capaz de dar sin ambigüedades una información correcta sobre los efectos diferenciales de los tratamientos en el punto final real. Para ello no debe existir ninguna relación entre los tratamientos estudiados y el punto final real fuera de la vía fisiopatológica del punto final sustituto, ni tampoco debe existir ninguna relación entre el sustituto y los tratamientos que no se vea reflejada en el punto final real. El efecto de un tratamiento sobre el punto final de interés clínico real puede depender no sólo de los pretendidos efectos beneficiosos del tratamiento, sino también de efectos secundarios indeseados, que a menudo no son capturados por el resultado intermedio. Por ejemplo, en el estudio sobre tratamientos para reducir la mortalidad por enfermedad coronaria a través de una reducción de la colesterolemia, se observó que ésta se reducía en un 10%, y la mortalidad por enfermedad coronaria en un 9%. Sin embargo, la mortalidad global no disminuyó, puesto que los agentes para reducir el colesterol provocaron un aumento del 24% en

la mortalidad debida a causas distintas de la enfermedad coronaria. Aquí, el punto final sustituto representaba adecuadamente al punto final de interés real previsto –la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria– pero no capturaba los efectos secundarios de los tratamientos, con lo que finalmente no resultaba ser un sustituto adecuado.

En realidad, nunca se ha encontrado un punto final sustituto que capture absolutamente todos los efectos del tratamiento sobre el punto final de interés real, lo que obliga a recurrir a una estimación de la proporción del efecto del tratamiento explicada por el marcador biológico utilizado como punto final sustituto parcial. Calcular esta proporción es inviable si no se conocen todos los mecanismos de acción de un tratamiento y si no pueden medirse exactamente, por lo que la estimación de la proporción del punto final real capturada por el punto final sustituto es a menudo incorrecta (De Grutola y cols., 1996; Lin y cols., 1997).

En resumen, para que un marcador biológico se pueda considerar un sustituto adecuado del punto final de interés real, debe cumplir los siguientes puntos (Boissel y cols., 1992): 1) ser más sencillo de medir y ocurrir con mayor frecuencia que el resultado clínico correspondiente; 2) que haya una relación cuantitativa y cualitativa entre el punto final sustituto y el real que esté bien establecida a través de estudios epidemiológicos relevantes; y 3) que se pueda estimar el beneficio clínico esperado a partir del punto final sustituto, y esta estimación se haya obtenido a partir de ECAs.

Una vez se ha validado un punto final sustituto como representante adecuado del efecto clínico de un tratamiento sobre una enfermedad, este sustituto puede considerarse válido para estudios sobre otros tratamientos que afecten a la enfermedad a través del mismo mecanismo fisiopatológico. En general, la mayoría de los puntos finales sustitutos que se utilizan en los ECAs no cumplen estas tres condiciones, ya que es infrecuente que haya suficientes datos disponibles para validar el sustituto. Ello resulta en el uso generalizado de nuevos tratamientos antes de que su relación riesgo/beneficio haya sido determinada correctamente. Por ello, siempre que sea posible se han de

evaluar los tratamientos en base a su efecto clínico real y no a través de variables intermedias.

85

¿PUEDE SER CORRECTO UN ECA QUE UTILICE PUNTOS FINALES SUSTITUTOS?

Los puntos finales sustitutos pueden y deben usarse donde son de mayor utilidad, es decir, en la evaluación de nuevas terapias prometedoras en ECAs de fase II, o exploratorios. Los resultados de estos estudios exploratorios sirven de guía para tomar decisiones respecto a si esa intervención o tratamiento justifica un ECA a gran escala y de larga duración, que sería un ensayo de fase III. En los ECAs de fase III, los puntos finales sustitutos pueden dar un mayor conocimiento sobre los mecanismos de acción de la intervención, pero el objetivo primario debe ser obtener evidencia directa de los efectos de la intervención en los resultados clínicos relevantes y la seguridad de los pacientes (Fleming y DeMets, 1996).

Los ECAs exploratorios son, en general, de corta duración, y estudian los efectos de los tratamientos sobre un número relativamente elevado de variables de desenlace que se supone están relacionadas biológicamente con el verdadero objetivo de los tratamientos (marcadores biológicos). La mayor parte de los ensayos en todas las áreas de la medicina son de tipo exploratorio, y su importancia es enorme para el desarrollo de nuevos enfoques de tratamiento. En los estudios exploratorios se pueden buscar efectos clínicos en general, utilizando variables de desenlace biológicamente relacionadas. Estos desenlaces, resultados o efectos elegidos en los estudios, son a menudo meras aproximaciones a los fenómenos de interés real. La exploración de los mecanismos biológicos es muy útil, pero adolece de una pérdida de enfoque sobre los beneficios tangibles para el paciente (Hujoel, 1995). En los estudios exploratorios se aceptan elementos de diseño y análisis que puedan enunciar un cierto sesgo, porque a través de estos estudios se procuran respuestas más rápidas a menor coste. Por el contrario, los ECAs de fase III o definitivos deben

Tabla 1 Tipos de ECAs sobre cáncer

Fase del ECA	Objetivo del ECA	Punto final usual
Fase I	Toxicidad de los fármacos; farmacocinética; máxima dosis tolerable	Grados de efectos secundarios; dosificación
Fase II	Identificar la actividad clínica del fármaco	Respuesta del tumor
Fase III	Comparar un tratamiento nuevo con el régimen estándar	Supervivencia del paciente

Fuente: Ellenberg y Hamilton, 1989.

tener 1) una hipótesis previa que guiará el diseño, análisis e interpretación del estudio; 2) un resultado que refleje con evidencia inequívoca beneficios tangibles para el paciente y que sea sensible a los objetivos del tratamiento; 3) un grado aceptable de precisión, tanto respecto al error tipo I o alfa como al error tipo II o beta; y 4) los mecanismos necesarios para reducir al máximo los sesgos. De todo ello, lo más importante para que la evidencia del ECA sea definitiva es que el resultado buscado a través del tratamiento refleje resultados clínicos que representen beneficios tangibles para el paciente (Hujoel, 1995). Tal como se ha mencionado previamente, beneficios tangibles para el paciente son aquellos aspectos que el paciente reconoce y desea como resultado del tratamiento.

No obstante, un ensayo que no demuestre evidencia definitiva no es un ECA incorrecto, siempre y cuando su objetivo no sea la aplicación clínica del tratamiento. En este sentido, Ellenberg y Hamilton (1989), presentan un esquema muy claro referente a los ECAs sobre tratamiento del cáncer (Tabla 1).

En resumen, es correcto utilizar marcadores biológicos como puntos finales sustitutos del efecto clínico de interés real, aunque no estén adecuadamente validados, si se trata de ECAs exploratorios, es decir, de fase I o II. Pero si el ECA es de fase III, sólo se puede utilizar un punto final sustituto si está adecuadamente validado y, además, cumple los criterios necesarios para reflejar el punto final de interés real y el beneficio tangible y comprensible para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;**43**:235-244.
2. De Gruttola V, Fleming T, Lin DY, Coombs R. Perspective: Validating surrogate markers - Are we being naive? *J Infect Dis* 1996;**175**:237-246.
3. Ellenberg SS. Surrogate endpoints in clinical trials. *BMJ* 1991;**302**:63-64.
4. Ellenberg SS, Hamilton JM. Surrogate endpoints in clinical trials: cancer. *Stat Med* 1989;**8**:405-413.
5. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled?. *Ann Intern Med* 1996;**125**:605-613
6. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. *N Engl J Med* 1978;**209**:690-694.
7. Herson J. The use of surrogate endpoints in clinical trials (an introduction to a series of four papers). *Stat Med* 1989;**8**:403-404.
8. Hujoel PP. Definite vs exploratory periodontal trials: A survey of published studies. *J Dent Res* 1995;**74**:1453-1459.
9. Lin D, Fleming T, De Gruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med* 1997;**16**:1515-1527.
10. Nowak R. Problems in clinical trials go beyond misconduct. *Science* 1994;**264**:1538-1541.
11. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;**8**:431-440.
12. Ramon JM, Serra-Majem Ll. Diseño experimental. En: Ramon JM. *Métodos de investigación en Odontología*. Barcelona: Masson, 2000, pág. 107-121.
13. Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med* 1989;**8**:415-425.