



ORIGINAL

## Como la vida misma. Ensayo clínico pragmático.

Molina Arias M.

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

### Resumen

El ensayo clínico pragmático es el que se realiza en condiciones similares a las de la práctica clínica con el objetivo de valorar el efecto global de una estrategia de tratamiento en el mundo real.

### Introducción



El ensayo clínico pragmático es el que se realiza en condiciones similares a las de la práctica clínica con el objetivo de valorar el efecto global de una estrategia de tratamiento en el mundo real.

Todos sabemos lo difícil que es poner un nuevo medicamento a disposición de las personas que pueden beneficiarse de él. Desde que se identifica una molécula que promete y a alguien se le ocurre que puede ser útil, hasta que se puede comprar en una farmacia transcurre un largo periplo que, en la actualidad, no suele durar menos de 10 o 12 años.

Durante este largo camino, el futuro fármaco, después de su fase inicial de desarrollo, entra en el espinoso camino de la fase preclínica, con estudios en modelos celulares o animales, seguido de un uso paulatino en seres humanos

para comprobar su toxicidad, su dosis ideal y su eficacia.

### Las fases del desarrollo de un nuevo fármaco

Así, los futuros fármacos pasan por una serie de fases. El primer contacto en humanos tiene lugar en los ensayos en fase I, en los que un número reducido de personas, habitualmente voluntarias, hacen de ratones de laboratorio para estudiar la farmacocinética y farmacodinámica del nuevo fármaco, junto con la seguridad de las dosis administradas.

Es en la fase II cuando el fármaco suele ser administrado por primera vez a pacientes que podrían ser candidatos al tratamiento. Estos estudios tratan de estudiar los beneficios y la dosis óptima respecto al grupo control.

Por último, antes del lanzamiento del medicamento y su comercialización, se realizan los ensayos de fase III. En estos ensayos, el fármaco se prueba de forma controlada frente a un placebo o el tratamiento habitual, en un número grande de pacientes. Su objetivo es determinar la eficacia, toxicidad y el riesgo-beneficio de la intervención para conseguir su autorización para la indicación estudiada.

Se calcula que cada año se identifican entre 5.000-10.000 moléculas prometedoras, de las que solo unas 10 llegan a los ensayos en humanos. Y aun así, cuando el medicamento acaba comercializándose y se usa de forma masiva, podemos encontrarnos con sorpresas relativas a su efectividad, seguridad y dificultades de uso.

### **La rigidez de los ensayos clínicos aleatorizados**

No es raro que, al usarse de forma masiva, se describa un efecto adverso que previamente no se observó en los ensayos de fase III durante la época del desarrollo del medicamento.

Parte de la culpa de que pasen estas cosas es de nuestro compañero inseparable: el azar. Imaginad un fármaco que desencadena una fildulastrosis por cada 50.000 pacientes que lo reciban. Si nosotros hacemos un ensayo de fase III con 500 pacientes tratados, la probabilidad de que podamos detectar al menos un caso de esta complicación está alrededor del 1%.

Lógicamente, no será raro que no nos demos cuenta del problema hasta que el medicamento se use de forma masiva. Y algunos pensaréis que el remedio es aumentar en número de los participantes de los ensayos de fase III, pero la cosa no es tan sencilla. Hay más consideraciones a tener en cuenta.

Los ensayos clínicos habituales se realizan en situaciones muy restrictivas. Suelen limitarse a una población muy seleccionada, de la que se excluyen habitualmente los pacientes más graves o con más riesgo de complicaciones, que muchas veces son los que más nos interesan a los clínicos. Además, todo el diseño está optimizado para estudiar el efecto aislado de la intervención en estudio. Esto está muy bien para evitar

sesgos y que la calidad metodológica del ensayo sea la adecuada, pero puede limitar enormemente la aplicabilidad de los resultados del ensayo a los pacientes de nuestro entorno clínico.

Así que, tras la fase III y la comercialización, necesitamos poder evaluar el nuevo fármaco en una situación más parecida a nuestra rutina de trabajo con nuestros pacientes habituales. Una situación que sea como la vida misma.

### **Los estudios observacionales no nos sirven**

Podría pensarse que un estudio observacional bien diseñado permitiría explorar la efectividad del fármaco en el día a día de la práctica clínica, sin alterar la vida habitual del paciente. Sus resultados serían más fáciles de generalizar a poblaciones más diversas. Sin embargo, ya sabemos que los estudios observacionales están sujetos a sesgos que pueden comprometer la validez de sus resultados.

Cuando comparamos los resultados de las dos ramas de un estudio observacional, la diferencia detectada puede deberse no solo al efecto de la intervención o exposición en estudio, sino también a otra multitud de factores que denominamos factores de confusión.

Si conocemos cuáles son estos factores de confusión, podremos ajustarlos durante la fase de diseño o de análisis del estudio. El problema es que siempre puede haber factores que desconozcamos y acabemos atribuyendo a nuestra intervención un efecto que puede estar causado o influido por una variable de confusión desconocida.

Aquí radica el gran mérito de la aleatorización, que tiende a distribuir de

forma homogénea los factores de confusión entre los dos grupos, tanto los conocidos como los desconocidos. Así, la diferencia que observemos al finalizar el seguimiento será debida a lo único que es distinto entre los dos grupos: la presencia o ausencia de intervención.

Vemos, pues, que no podemos prescindir de los ensayos clínicos, aunque sí que podemos modificar su diseño para que no sean tan estrictos.

### **El ensayo clínico pragmático: como la vida misma**

El ensayo clínico aleatorizado es el patrón de referencia de los diseños epidemiológicos. Como ya hemos dicho, suele realizarse sobre una muestra de participantes con unos criterios estrictos, que se reparten de forma aleatoria en dos grupos, intervención y control, para ver las diferencias entre los dos al final del estudio, que serán atribuibles a la intervención.

Pero debemos tener en cuenta que, además del efecto farmacológico de la intervención, esta puede tener efectos sobre la conducta de participantes e investigadores que, a su vez, puede influir en la forma en cómo se recogen los datos del estudio y en las conclusiones. Para tratar de minimizar estos efectos, que suelen denominarse efectos ajenos, los ensayos clínicos recurren al enmascaramiento.

Este tipo de enfoque recibe el nombre de explicativo, y es el habitual de los ensayos de fase III y de muchos de los ensayos postcomercialización. Son muy sólidos desde el punto de vista metodológico y se centran especialmente en el efecto “aislado” del fármaco. Su problema, ya lo hemos dicho, su menor validez externa o

aplicabilidad a la situación normal de la vida diaria.

Como alternativa al ensayo clínico explicativo surge el ensayo clínico pragmático, que no se centra tanto en el efecto aislado del fármaco, sino que trata de tener en cuenta también los efectos ajenos que hemos mencionado para obtener una estimación de la eficacia más amplia y que refleje mejor el uso en el mundo real.

### **Ensayo explicativo vs ensayo pragmático**

Ahora que ya conocemos los dos planteamientos, el explicativo y el pragmático, vamos a ver en qué se diferencian estos dos tipos de ensayo clínico. Digamos antes de comenzar que los dos planteamientos no son excluyentes, sino que constituyen los dos extremos de un continuo en los que los diseñadores del estudio podrán situarse en función de sus intereses.

Los tres aspectos que definirán un ensayo como más explicativo o pragmático serán la definición del tratamiento o intervención, la valoración de los resultados y la selección de los participantes en el estudio.

#### **Definición del tratamiento**

Los efectos ajenos que no son consecuencia directa de la intervención pueden homogeneizarse en los dos grupos en el enfoque explicativo o incluirse como efecto global de la intervención en el enfoque pragmático.

Imaginemos que probamos un nuevo fármaco. En la vida real, el paciente toma otros tratamientos, tiene estilos de vida diferentes, puede tener dificultad en costearse el tratamiento, etc. Todos estos factores pueden controlarse de forma estricta en un enfoque

explicativo, con lo que nos centraremos en el efecto del fármaco.

Por el contrario, el enfoque pragmático permite que la situación sea la real del paciente, con lo que valorará el efecto global de la intervención y de todo lo que la rodea. En este contexto, podríamos prescindir el enmascaramiento, con lo que añadiríamos el cambio en las actitudes que se pueden producir en el médico o en el paciente derivadas de usar el fármaco. Aunque en un estudio esto supone un aumento del riesgo de sesgos de información, es la situación real con la que nos enfrentaríamos en nuestra consulta.

### **Valoración de los resultados del estudio**

Esto tiene relación con la elección de la variable principal de resultado del ensayo.

El enfoque explicativo elegirá una variable con un mayor significado desde el punto de vista fisiopatológico. Esta podrá ser más fácil de interpretar y más objetiva, además de informar sobre características biológicas del fármaco en estudio. Sin embargo, podemos elegir un enfoque pragmático y seleccionar una variable de resultado más importante para la vida diaria del paciente.

### **Selección de los participantes**

Si queremos maximizar la probabilidad de demostrar el efecto de la intervención, optaremos por un enfoque explicativo. Seleccionaremos los participantes con unos criterios estrictos de inclusión y exclusión.

Si, por el contrario, buscamos obtener unos resultados que sean fácilmente generalizables a nuestros pacientes, estos criterios deberán ser menos

estrictos para que los participantes en el estudio se parezcan más a nuestros pacientes. Así, el estudio será más útil para la toma de decisiones en nuestra práctica clínica habitual.

### **Resumiendo**

Para ir terminando, podemos resumir el objetivo principal que está detrás de un enfoque pragmático a la hora de diseñar un ensayo clínico: valorar el efecto global de una estrategia de tratamiento en el mundo real.

Para esto será preciso aleatorizar participantes que sean similares a la población diana susceptible de recibir la intervención, establecer un diseño similar al de la práctica clínica habitual y elegir una medida de resultado que sea útil en la práctica diaria.

Pero no nos confundamos. El hecho de que un ensayo clínico tenga un enfoque pragmático no quiere decir que vaya a ser más fácil, rápido o barato de realizar que uno explicativo. La complejidad dependerá del tipo de enfermedad y del estado de desarrollo y tipo de intervención que queramos estudiar.

### **Nos vamos...**

Y con esto vamos a terminar por hoy.

Ya hemos dicho que pragmático y explicativo son los dos extremos de un continuo y que habitualmente ningún ensayo se podrá encasillar de forma estricta en ninguno de los dos extremos.

Tanto es así, que existen formas de cuantificar todos los aspectos que hemos desarrollado en esta entrada para dar un enfoque más o menos pragmático al estudio en su fase de diseño, como es el caso de la herramienta PRECIS-2. Pero esa es otra historia...

## Bibliografía

– Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (II). Fases. Aspectos legales. Evid Pediatr.2014; 10:71. ([HTML](#))

– Zuidgeest M, Goetz I, Groenwold R, Irving E, van Thiel G, Grobbee DE. Pragmatic trials and real world evidence – an introduction to the series. J Clin Epidemiol.2017; doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.12.023. ([PDF](#))

– Zuidgeest MG, Goetz I, Grobbee DE, Consortium WPotG. PRECIS-2 in perspective:

what is next for pragmatic trials? J Clin Epidemiol.2017. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.027. ([PubMed](#))

---

### Correspondencia al autor

*Manuel Molina Arias*  
[mma1961@gmail.com](mailto:mma1961@gmail.com)  
*Servicio de Gastroenterología.*  
*Hospital Infantil Universitario La Paz.*  
*Madrid. España.*

---

Aceptado para el blog en mayo de 2021