

El «ciego» en los ensayos clínicos ¿importa?

Luz María Letelier S^{1,2,3}, Juan Jorge Manríquez M¹,
Juan Carlos Claro G^{oA}¹.

*Blinding for clinical trials.
Does it matter?*

En artículos previos de esta Sección de la *Revista*, hemos mostrado la importancia de que los clínicos que leen la literatura médica, sean capaces de reconocer la validez de los estudios publicados¹, basándose en criterios simples, pero ampliamente reconocidos².

El objetivo del análisis crítico de la validez interna de un estudio es asegurar que los investigadores minimizaron la posibilidad de sesgo, manteniendo la igualdad entre los grupos en estudio desde el inicio hasta el final de éste, de modo que la única diferencia entre ellos sea la intervención evaluada¹. Así, cualquier diferencia en los resultados puede ser atribuida a la intervención y no a posibles sesgos. La randomización de los pacientes al ingreso a un estudio, permite que éstos se distribuyan al azar y, si el número de individuos es suficiente, generalmente se lograrán 2 grupos similares y balanceados respecto de factores pronósticos. Sin embargo, aunque logremos la igualdad de los grupos al inicio del estudio, ¿cómo aseguramos que esta igualdad se mantenga durante el desarrollo del estudio?

DEFINICIÓN DE «CIEGO»

Se entiende por «ciego» (*blinded or masked*) el desconocimiento de la intervención que están recibiendo los grupos estudiados, por parte de los participantes de un estudio. Actualmente, con el advenimiento de estudios multicéntricos complejos, los participantes no son sólo los pacientes y su médico, sino que, además de los pacientes y los clínicos tratantes, participan quienes recolectan los datos, quienes deciden si ocurrió o no el evento en estudio (adjudicadores de eventos) y quienes analizan los datos³⁻⁵. Los 4 últimos participantes suelen ser diferentes personas en un mismo estudio. En la Tabla 1 detallamos los distintos integrantes de un estudio clínico y las potenciales ventajas del «ciego» en cada uno de ellos.

Si bien el término «ciego» es ampliamente utilizado, para los términos «simple ciego», «doble ciego» y «triple ciego» se demostró que existen variadas interpretaciones entre investigadores, editores de revistas biomédicas y textos sobre métodos de investigación^{4,6}. Es así como, actual-

¹Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Servicio de Medicina, Hospital Sótero del Río, Santiago de Chile.

Tabla 1. Ventajas potenciales de la utilización de «ciego» en estudios clínicos.

Participantes	Ventajas
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificar el efecto placebo de la respuesta a la terapia. • Mayor adherencia al tratamiento y menor probabilidad de abandono del estudio.
Investigadores	<ul style="list-style-type: none"> • Menor probabilidad de traspaso de actitudes positivas o negativas a los pacientes, en relación a la intervención.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor probabilidad de utilizar cointervenciones.
<ul style="list-style-type: none"> • Recolectores de datos 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor probabilidad de retirar pacientes del estudio.
<ul style="list-style-type: none"> • Adjudicadores de eventos 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor probabilidad de sesgo en la evaluación de la respuesta a la intervención, especialmente cuando ésta es subjetiva.
<ul style="list-style-type: none"> • Analistas de datos 	

mente, se recomienda que en vez de denominar al estudio como simple, doble o triple «ciego», se describa quienes de los múltiples participantes fueron «ciegos», es decir desconocían la intervención que recibían los grupos en estudio.

Una confusión común al interpretar un estudio como «ciego», es el término «ocultamiento» (*concealment*) de la secuencia de randomización. El «ciego» se refiere al desconocimiento de la intervención recibida durante el desarrollo del estudio, en cambio el «ocultamiento» se refiere al desconocimiento del grupo a que será asignado el paciente al momento de la asignación a los grupos por parte del investigador que enrola los pacientes. Imagine un estudio clínico que pretende comparar el tratamiento endoscópico versus tratamiento con beta-bloqueadores para prevenir sangrado por várices esofágicas. En esta situación se podrían randomizar los pacientes y ocultar la secuencia de randomización, pero difícilmente se podrá evitar que los pacientes y los investigadores desconozcan la intervención recibida (endoscopia o beta-bloqueadores). Así, hay estudios con randomización oculta, pero abiertos (no «ciegos») durante su desarrollo como este ejemplo. A la inversa, puede haber estudios «ciegos» durante su desarrollo, pero sin ocultamiento de la secuencia de randomización.

Aunque el término «ciego» se asocia comúnmente a estudios clínicos randomizados (ECR), no es exclusivo de éstos, ya que estudios de cohorte o estudios transversales de diagnóstico, pueden utilizar el «ciego» en varias etapas del proceso de investigación^{3,5}.

IMPORTANCIA DEL «CIEGO» EN LA VALIDEZ DE UN ESTUDIO

Si una adecuada randomización logra balancear los grupos al inicio del estudio, ¿será realmente necesario que además sea «ciego»?

Algunos estudios metodológicos han establecido que los ECR no «ciegos» tienden a sobreestimar el efecto de las intervenciones⁷.

La principal ventaja del «ciego» radica en mantener la igualdad de los grupos durante la ejecución del estudio, al reducir el riesgo de sesgo de información que puede surgir bajo la influencia física o psicológica del conocimiento de las intervenciones recibidas, por los grupos entre los participantes de un estudio⁸. Los clínicos reconocemos el efecto placebo que tienen muchas de las intervenciones que aplicamos a nuestros pacientes. Así, si los pacientes de un estudio saben que están recibiendo una intervención que no tiene efecto probado, su percepción de síntomas o los eventos reportados puede ser diferente de lo reportado por los pacientes que creen estar bajo una intervención beneficiosa. A su vez, si los tratantes saben que sus pacientes están recibiendo un placebo podrían conscientemente o inconscientemente recomendar otras terapias (co-intervenciones) que podrían alterar los resultados.

Por otra parte, el «ciego» puede mejorar la adherencia de los pacientes a las intervenciones asignadas, disminuyendo las pérdidas en el seguimiento^{5,6} que es otro punto importante a considerar en la validez de un estudio.

No obstante, la relevancia del «ciego» en términos de la validez de un estudio, depende directamente del tipo de variable (*outcome*) en

estudio. Así, en trabajos que evalúan variables subjetivas como la calidad de vida o alivio del dolor, el incluir «ciego» en el diseño es más determinante en la validez del ensayo que en otros donde se evalúen resultados más objetivos o «duros», como puede ser el efecto de un fármaco sobre la mortalidad general^{3,5,6}.

¿CÓMO SE LOGRA QUE UN ESTUDIO SEA «CIEGO»?

En estudios sobre la eficacia de nuevos fármacos, el «ciego» se logra a través del uso de placebos, agentes inactivos administrados a los pacientes en el grupo control. El placebo debe ser similar en presentación, forma, color y sabor, al fármaco utilizado en el grupo intervenido. En estudios que comparan dos fármacos conocidamente efectivos para determinada patología, el «ciego» puede lograrse mediante el uso de 2 placebos, método conocido como doble simulación (*double dummy*)³, en que cada paciente recibe uno de los tratamientos

activos y un placebo que simula el otro tratamiento activo.

También pueden usarse placebos en estudios no farmacológicos, como es el caso de comparaciones de procedimientos como ultrasonografía o acupuntura⁵. En estudios que comparan terapias médicas versus quirúrgicas o terapias psicológicas versus no tratamiento, la implementación del «ciego» para los pacientes y tratantes es difícil o imposible por razones éticas⁸. No obstante, muchas veces es posible lograr que al menos quienes deciden si ocurrió o no el evento en estudio puedan desconocer la intervención recibida por cada grupo. En este caso serían «ciegos» los adjudicadores de eventos y quienes analizan los datos.

CONCLUSIÓN

El «ciego» es un elemento fundamental para la validez interna de estudios clínicos pues permite mantener la igualdad de los grupos y disminuir la aparición de sesgos durante la ejecución del estudio.

REFERENCIAS

1. PANTOJA T, LETELIER LM, NEUMANN I. El análisis crítico de la información publicada en la literatura médica. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 513-5.
2. GUYATT GH, RENNIE D. *Users' Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago: AMA Press, 2002.
3. DAY S, ALTMAN D. Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* 2000; 321: 504.
4. DEVEREAUX PJ, MANNING BJ, GHALI WA, QUAN H, LACHETTI C, MONTORI V ET AL. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA* 2001; 285: 2000-3.
5. SCHULZ K, CHALMERS I, ALTMAN D. The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 254-9.
6. SCHULZ K, GRIMES D. Blinding in randomized trials: hiding who got what. *Lancet* 2002; 359: 696-700.
7. SCHULZ K, CHALMERS I, HAYES R, ALTMAN DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-12.
8. BANG H, NI L, DAVIS C. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials* 2004; 25: 143-56.