

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL ORIGINAL

GUÍA CLÍNICA PARA DISEÑAR Y LLEVAR A CABO UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO CONTROLADO EN UN ÚNICO PACIENTE (ECA N=1)

Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, Keller J. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988 Sep 15;139(6):497-503.

Abstract

A la hora de determinar el tratamiento óptimo para un paciente, los ensayos clínicos sobre terapia son susceptibles de numerosos sesgos. Además, los **Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECA)** a gran escala habitualmente solo pueden proporcionar una información parcial, y no han sido llevados a cabo, o no pueden ser llevados a cabo, para un gran número de situaciones clínicas. Sin embargo, los ECA en un Único Paciente (ECA N=1) en algunas circunstancias pueden proporcionar una solución a este dilema. En los ECA N=1 se somete al paciente aleatoriamente a varios períodos de tratamiento. En una mitad del cada período se trata al paciente con el tratamiento estudiado y en la otra mitad con el tratamiento alternativo o con placebo, y el orden de ambos debe ser asignado aleatoriamente. Además, tanto el paciente como el clínico están “cegados” a la asignación de los tratamientos. Las variables de medida deben ser monitorizadas de igual modo en cada par de todos los períodos, para estimar al final las diferencias entre ambos tratamientos. Habitualmente, este tipo de ECA es útil para enfermedades crónicas estables en las que el tratamiento propuesto tiene un inicio acción rápido de acción y deja de actuar en poco tiempo una vez se deja de administrar. La monitorización de los objetivos del tratamiento habitualmente incluye determinaciones cuantitativas de los síntomas del paciente mediante el uso de simples diarios o cuestionarios. Los períodos con cada par de tratamientos se continúan hasta que la efectividad del tratamiento se prueba o se refuta. Se requiere la cooperación de un Servicio de Farmacia para la elaboración y enmascaramiento de ambos tratamientos, y además para conducir el ensayo clínico. El análisis estadístico de los resultados puede ayudar a interpretar los resultados. El enfoque práctico de este artículo permitirá a los clínicos diseñar y llevar a cabo su propio ECA N=1.

Introducción

A menudo los médicos, cuando deben decidir el tratamiento óptimo para un paciente, no pueden confiar en los resultados de ECA, bien porque aún no se ha realizado el oportuno para esta situación concreta, bien porque los resultados de los que si se han llevado a cabo no son aplicables para este paciente en concreto.

Bajo estas circunstancias los clínicos típicamente llevan a cabo el tradicional “ensayo terapéutico”, en el cual administran al paciente un tratamiento, esperando que el curso clínico determine si el tratamiento es efectivo y duradero. Sin embargo muchos factores pueden llevar a error a los médicos con ese modo de “evaluar”, entre los que cabe citar el efecto placebo, la historia natural de la enfermedad (regresión a la media), las expectativas del paciente y de los clínicos sobre los efectos del tratamiento, y el deseo tanto del paciente como del clínico de no decepcionarse mutuamente.

Se pueden evitar estos escollos mediante medidas que permitan la expresión al natural, manteniendo las salvaguardas para que tanto el clínico como el paciente desconozcan cuándo se administra el tratamiento o el placebo (“cegados”). Estas medidas son rutinarias en los ECA a gran escala, que implican a docenas o cientos de pacientes. Describimos aquí nuestra propuesta para transferir estas medidas con el fin de evaluar la terapia en pacientes individuales.

En publicaciones anteriores nosotros hemos detallado la justificación y el enfoque general de una ECA N=1 (1). Aunque estos experimentos sobre un único sujeto son métodos bien establecidos en psicología (2-4), sólo recientemente se han aplicado a la práctica médica (1, 5). Nuestra experiencia en más de 50 de estos ECA, junto con el gran número de consultas que hemos atendido respecto a su utilización, nos ha convencido de que tales ensayos pueden ser aplicados ampliamente en la práctica médica. De acuerdo con esto, en este artículo vamos más allá de nuestra descripción previa del método, proporcionando suficientes detalles para permitir a los clínicos diseñar y llevar a cabo su propio ECA N=1.

Aunque hay muchas formas de llevar a cabo un ECA N=1, el método más ampliamente aplicable que hemos encontrado se puede describir como sigue:

- Un médico y un paciente se ponen de acuerdo para comprobar la efectividad de un tratamiento (la terapia experimental) para reducir o controlar los síntomas, signos u otras manifestaciones (los objetivos del tratamiento) de la enfermedad de paciente.
- El paciente se somete entonces a varios períodos. El paciente recibirá uno de los dos tratamientos sucesivamente en cada una de las dos mitades del período, teniendo en cuenta que el orden debe ser aleatorizado mediante una moneda u otro método que asegure que en cada período se tiene la misma probabilidad de ser aplicada una u otra terapia.
- Siempre que sea posible, tanto el médico como el paciente estarán “cegados” para el orden de asignación de los dos tratamientos en cada período.
- Los objetivos (los resultados buscados o esperados) del tratamiento se monitorizan (a menudo, el propio paciente mediante un diario preestablecido) para documentar el efecto del tratamiento que esté siendo administrado.
- Se repiten los pares de tratamiento hasta que el médico y el paciente están convencidos de que la terapia experimental es efectiva, produce daño o no tiene efecto sobre los objetivos del tratamiento.

Guía para realizar un ensayo clínico Aleatorizado N=1

Para ayudar a los clínicos a implementar un ECA N=1, a continuación describiremos cada paso con cuestiones que deben ser respondidas antes de proceder con el siguiente paso, recogidas a modo de esquema en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Guía para realizar un Ensayo Controlado Aleatorizado N=1

1º ¿Está indicado un ECA N=1 para este paciente?

¿Realmente es dudosa la efectividad del tratamiento?

Si el tratamiento es efectivo, ¿es aplicable a largo plazo?

¿Está el paciente decidido a colaborar en el diseño y el desarrollo del ECA N=1?

2º ¿Es factible en este paciente un ECA N=1?

¿Tiene el tratamiento un inicio de acción rápido?

¿El tratamiento deja de tener efecto rápidamente después de cesar su administración?

¿Es posible lograr una óptima duración del tratamiento?

¿Pueden ser determinados y medidos objetivos del efecto del tratamiento?

¿Se pueden establecer criterios sensibles con el fin de parar el ensayo clínico?

¿Es necesario previamente un período de rodaje corto sin cegamiento?

3º ¿Es factible el ensayo clínico en mi lugar de trabajo?

¿Contaré con la colaboración de un Servicio de Farmacia en este proyecto?

¿Se han descrito estrategias para llevar a cabo la interpretación de los datos obtenidos?

4º ¿Es ético el ensayo clínico?

1º ¿Está indicado un ECA N=1 para este paciente?

Puesto que los ECA N=1 son innecesarios en algunos procesos (como en enfermedades autolimitadas) y no aplicables frente a algunos tratamientos (intervenciones quirúrgicas), es importante determinar inicialmente si está realmente indicado este estudio para el paciente y el tratamiento en cuestión. Si es apropiado, la respuesta para cada una de las siguientes cuestiones debería ser "Sí".

¿Realmente es dudosa la efectividad del tratamiento?

Uno o varios ECA pueden haber mostrado que el tratamiento es altamente efectivo (6-11). Sin embargo, si aun así la respuesta no alcanzó a una proporción sustancial de los sujetos dentro de tales ensayos clínicos, puede ser apropiado un ECA N=1. A la viceversa, es innecesario un ECA N=1 si un paciente exhibe una respuesta tan intensa al tratamiento que tanto el clínico como el paciente están convencidos de que funciona.

Con estas premisas los ECA N=1 se reservan para las siguientes situaciones:

- 1) Cuando ni los clínicos ni los pacientes confían en que un tratamiento proporcione realmente beneficios.
- 2) Cuando el clínico no sabe si un tratamiento que aún no se ha aplicado funcionará en un paciente concreto.
- 3) Cuando el paciente insiste en tomar un tratamiento que el clínico piensa que no es útil o es potencialmente dañino, y con simples palabras no es capaz de cambiar la opinión del paciente.
- 4) Cuando un paciente está experimentando síntomas que el clínico y el paciente sospechan que son efectos adversos de una medicación, pero esto es dudoso.
- 5) Cuando ni el clínico ni el paciente están seguros de la dosis óptima de una medicación o una terapia sustitutiva (tiroxina en un paciente con hipotiroidismo).

Si el tratamiento es efectivo, ¿es aplicable a largo plazo?

Un ECA N=1 puede no merecer la pena si la condición subyacente del paciente es autolimitada y el tratamiento solo se administrará durante un corto período de tiempo. Estos ensayos clínicos son más útiles para patologías crónicas en las cuales probablemente la terapia de mantenimiento se administre durante largos periodos de tiempo.

¿Está el paciente decidido a colaborar en el diseño y el desarrollo del ECA N=1?

Un ECA N=1 solo está indicado cuando los pacientes pueden comprender por completo el experimento y autónomamente quieren participar. Por su naturaleza, el ECA N=1 es un proyecto cooperativo entre clínico y paciente.

2º ¿Es factible en este paciente un ECA N=1?

El clínico puede desear determinar la efectividad del tratamiento en un paciente, pero la patología del paciente o el tratamiento pueden no prestarse a la aplicación de este tipo de ensayo clínico. De nuevo, para demostrar que el ECA N=1 es factible la respuesta a cada una de las siguientes cuestiones debe ser "Sí".

¿Tiene el tratamiento un rápido inicio de su acción?

Un ECA N=1 es mucho más sencillo de realizar cuando un tratamiento, si es efectivo, comienza a actuar en horas. Aunque puede realizarse este ensayo clínico con fármacos con

períodos de latencia largos, (penicilamina en artritis reumatoide o antidepresivos tricíclicos), el requerimiento de un período de tratamiento muy largo puede llegar a ser prohibitivo.

¿El tratamiento deja de tener efecto rápidamente después de cesar su administración?

Los tratamientos cuyos efectos cesan abruptamente una vez que son retirados son los más apropiados para un ECA N=1. Si el tratamiento continúa actuando durante un largo tiempo, una vez que se ha dejado de administrar, puede ser necesario un tiempo de lavado prolongado. Si dicho período de lavado es mayor de unos pocos días, la aplicabilidad de este tipo de ensayo clínico está comprometida. De forma similar, los tratamientos con potencial de curar la patología subyacente o, al menos, de dar lugar a un cambio permanente en los objetivos del tratamiento, tampoco son susceptibles de ser analizados mediante estos ensayos clínicos. Esto es así, por ejemplo, para la mayor parte de las intervenciones y tratamientos en áreas como la psicoterapia y la terapia ocupacional. El ECA N=1 puede ser modificado en estas situaciones, pero tales modificaciones están más allá del alcance de esta guía.

¿Es posible lograr una óptima duración del tratamiento?

Aunque periodos de tratamiento cortos aumentan la factibilidad de un ECA N=1, es posible que dichos periodos tengan que ser largos para que sea válido. Por ejemplo, si una terapia activa precisa unos días para alcanzar su efecto máximo y unos días para dejar de ser activo una vez que cesa su administración, se requieren periodos de tratamiento de suficiente duración para evitar la distorsión producida por ese retraso en el pico de actividad y se requieren periodos de "lavado". Así, en nuestro ECA N=1 sobre teofilina en el tratamiento del asma, los periodos de tratamiento son de al menos 10 días (3 días para permitir al fármaco equilibrarse o ser aclarado y 7 días para monitorizar la respuesta del paciente al tratamiento).

Ya que muchos ECA N=1 analizarán la capacidad de un tratamiento determinado para prevenir o bloquear ataques o exacerbaciones de alguna enfermedad (por ejemplo, migrañas o convulsiones), cada período de tratamiento debe ser suficientemente largo para incluir un ataque o exacerbación, si es lo que va a suceder. Una regla empírica para determinar esto es la "Regla del Inverso de 3", que nos dice que, si un evento ocurre una vez al día de media, necesitamos 3 días para estar seguros con un 95% de confianza de que al menos va a ocurrir un evento. De esta forma, en un paciente con fiebre mediterránea familiar, que tiene una crisis febril cada 2 semanas de media, éste precisará un periodo de tratamiento de 6 semanas de duración.

Además, el clínico puede no desear que el paciente tome la responsabilidad de cuándo realizar el cruce de un período de tratamiento a otro, o puede que necesite realizar un examen médico al paciente al final de cada período. Así, el calendario oficial del clínico y las consideraciones en cuanto a los desplazamientos (disponibilidad) del paciente pueden dictar la duración de cada período de tratamiento.

¿Pueden ser determinados y medidos objetivos del efecto del tratamiento clínicamente?

Los objetivos del tratamiento, o mediciones de los resultados en salud, por lo general van más allá de un conjunto de signos físicos (ej. la rigidez o el temblor de parkinsonismo y la distensión de la vena yugular y los crepitantes pulmonares de una insuficiencia cardiaca congestiva), de un test de laboratorio (ej. la medición de los niveles de glucosa o la velocidad de sedimentación globular), o de una medición del rendimiento del paciente (ej. determinación del pico de flujo espiratorio), pues éstos constituyen sólo una medición indirecta del pronóstico y de la calidad de vida del paciente.

En la mayoría las situaciones no sólo es posible, sino además preferible, valorar los síntomas del paciente, su bienestar y calidad de vida directamente. Los principios de la medición de la calidad de vida pueden ser aplicados de forma sencilla a los ECA N=1 (12-14). Se pregunta al paciente los síntomas o problemas que más le preocupan y después se decide cuáles de esos síntomas responden con más probabilidad al tratamiento experimental. Este sensible conjunto de síntomas o problemas forma parte del diario autoinformado o cuestionario del paciente.

Por ejemplo, un paciente con limitación crónica del flujo aéreo identificó su problema como la intensificación de la disnea al subir escaleras, flexionar su tronco o pasar la aspiradora. Un paciente con fibromialgia (sobre el que vamos a volver más adelante) identificó la fatiga, las molestias y dolores, la rigidez matinal y las alteraciones del sueño como los objetivos del tratamiento para su enfermedad.

El cuestionario puede ser presentado en varios formatos: un diario con anotaciones cada día para algunos y un sumario semanal para otros. Para algunos objetivos los pacientes pueden cuantificar sus síntomas con una escala analógica, que consiste en una línea recta en la que se puedan situar la cuantificación del objetivo medido, como por ejemplo, desde ningún grado de disnea a un grado máximo de disnea. Para otros objetivos y pacientes a veces es más fácil graduar los síntomas desde su ausencia hasta la presencia de síntomas severos (ej. sin disnea, disnea moderada, disnea severa). No es difícil construir un cuestionario sobre un síntoma, y esto permite al paciente y al clínico colaborar en la cuantificación de los síntomas sobre que a menudo descansa el análisis de los ECA N=1.

Sea cual sea el formato elegido para medir los objetivos del tratamiento, nuestra experiencia nos ha enseñado que los pacientes deberían calificar cada uno de los objetivos al menos dos veces durante cada período de estudio. La identificación de la información del paciente y la calificación de los objetivos del tratamiento pueden, a menudo, ser combinados en un formulario de una página, como por ejemplo el de la **Figura 1**, que examina la efectividad de ketanserina para el síndrome de Raynaud de un paciente. Además de éste, hay disponibles otros cuestionarios para otros síntomas (15, 16).

La medida de los síntomas del paciente puede incluir también los efectos secundarios del tratamiento. Se puede utilizar un diario del paciente o cuestionario para medir náuseas, alteraciones gastrointestinales, mareos y otros efectos secundarios comunes. Esto es especialmente importante porque un efecto secundario puede llevar a la pérdida del “cegamiento” del ensayo clínico. En un ECA N=1 diseñado para determinar si los síntomas del paciente son debidos a efectos adversos de una medicación (fatiga causada por el antihipertensivo), los efectos secundarios se convierten en el objetivo primario del tratamiento.

Figura 1: Formulario de recolección de datos para un ECA N=1

Hoja de recogida de datos del Ensayo aleatorizado controlado N=1

Médico:

Paciente:

Sexo: 1) Varón, 2) Mujer, Fecha de nacimiento:

Diagnóstico:

Ocupación:

Medicaciones actuales:

Medicación de estudio en el ensayo: ketanserina. Dosis:

Duración de cada período de estudio: 2 semanas.

Preguntas para síntomas, período 1, par 1:

1. ¿Cuántos episodios de síndrome de Raynaud ha tenido usted en la última semana?

Primera semana:
Segunda semana:
2. ¿Cuánto duraron, en promedio, los ataques en comparación con sus episodios habituales?
1) Muy duraderos, tanto o más tiempo que lo que nunca habían durado
2) Muy duraderos, casi tanto tiempo que lo que nunca habían durado
3) Más duraderos que lo habitual
4) Tan duraderos como lo habitual
5) No tan duraderos como lo habitual
6) Menos duraderos que lo habitual
7) Muy poco duradero, tanto o más breves que lo que nunca habían dudado
Escriba la mejor puntuación de esta escala para cada semana:
Primera semana:
Segunda semana:
3. ¿Cuán severos, en promedio, fueron los ataques en comparación con sus episodios habituales?
1) Muy malos, tanto o más severos que lo que nunca habían sido
2) Muy malos, casi tan severos como lo que nunca habían sido
3) Más severos que lo habitual
4) Tan severos como lo habitual
5) No tan severos como lo habitual
6) Menos severos que lo habitual
7) Muy leves, tanto o más leves que lo que nunca habían sido
Escriba la mejor puntuación de esta escala para cada semana:
Primera semana:
Segunda semana:

¿Se pueden establecer criterios sensibles con el fin de parar el ensayo clínico?

Una de las ventajas de no especificar el número de períodos de estudio del tratamiento es que el clínico y el paciente pueden parar el ensayo clínico en cualquier momento. Por ejemplo, si en el primer período hay una enorme diferencia en la medición del objetivo entre la intervención y el control, el clínico y el paciente pueden pararlo inmediatamente. Por el contrario, si la diferencia entre intervención y control es mínima en el primer período, el clínico y el paciente podrían necesitar tres, cuatro a aún más períodos para concluir si el tratamiento es efectivo o no.

Si, por otro lado, se desea llevar a cabo un análisis estadístico formal de los datos del ECA N=1, este análisis se verá fortalecido considerablemente si el número de pares de tratamiento es especificado inicialmente (esta cuestión es discutida más adelante en la sección de interpretación de los resultados).

Tanto si se especifica como si no de antemano el número de períodos, se aconseja que como mínimo haya dos antes de finalizar el ensayo clínico. Pues con un solo período habrá falsos positivos (creyendo que el tratamiento es efectivo cuando no lo es) o falsos negativos (creyendo que el tratamiento no es efectivo cuando en realidad sí que lo es). Por esto se recomienda a los clínicos que resistan la tentación de romper el “cegamiento” hasta que estén suficientemente seguros de que están listos para terminar el estudio.

¿Es necesario un período previo de rodaje sin “cegamiento”?

Puede hacer ganar mucho tiempo llevar a cabo un previo período de rodaje con el fármaco activo “sin cegar”, es decir en el que tanto el paciente como el clínico saben cuál es el que se administra. Después de todo, si no se aprecia respuesta al tratamiento durante este período abierto, o si ocurren efectos adversos intolerables, un ECA N=1 podría ser infructuoso o imposible. Por ejemplo, nosotros preparamos un ECA N=1 doble ciego con metilfenilato en niños

con hiperactividad y nos encontrarnos solamente con un dramático incremento de la agitación en los 2 primeros días del primer periodo de estudio, durante el cual el paciente había recibido el fármaco activo, con lo que el estudio terminó abruptamente. También se puede utilizar un período de rodaje abierto para determinar la dosis óptima de la medicación.

3º ¿Es factible el ensayo clínico en mi lugar de trabajo?

Los clínicos pueden responder que sí a esta cuestión y aún no estar seguros sobre cómo proceder. En la siguiente sección describimos el mecanismo que asegurará la factibilidad de un ECA N=1 en la práctica.

¿Contaré con la colaboración del Servicio de Farmacia en este proyecto?

Un ECA N=1 que incorpora todas las mencionadas salvaguardas frente a sesgos y malas interpretaciones requiere la colaboración entre el clínico y un farmacéutico o el Servicio de Farmacia. Se requiere la preparación de placebos con idéntica apariencia, sabor y textura que el fármaco activo. Ocasionalmente una marca farmacéutica puede suministrar tales placebos. Sin embargo, más a menudo los clínicos necesitarán que los farmacéuticos locales readapten la medicación activa; por ejemplo, si viene como una píldora, podría ser reducida a polvo y reintroducida en una cápsula. Porque cápsulas idénticas servirán como placebo, si se rellenan por ejemplo con lactosa o almidón de maíz. Aunque lleva tiempo, la preparación de los placebos no es difícil para los farmacéuticos familiarizados con la galénica que disponen de un encapsulador. El farmacéutico también será el encargado de elaborar el calendario de la aleatorización (que no requiere nada más que lanzar una moneda para cada periodo de pares de tratamientos), de modo que el paciente y el clínico se mantengan “cegados” a la asignación de los tratamientos. Además el farmacéutico puede proporcionar información sobre el período de inicio de acción, el período de lavado necesario, y ayudar a decidir la duración de los períodos de estudio. A fin de establecer si el paciente toma la medicación concienzudamente a lo largo del ensayo clínico, el farmacéutico puede también ayudar a monitorizar la adherencia al tratamiento mediante el recuento de las pastillas, y también la absorción del fármaco, si está familiarizado con la farmacocinética como para determinar en suero los niveles del fármaco.

¿Se han descrito estrategias para llevar a cabo la interpretación de los datos obtenidos?

Una vez que los datos se han recogido cuidadosamente, ¿cómo se interpretarán? Una forma de hacerlo es mediante un gráfico de los datos y un examen visual de los resultados. Este tipo de evaluación ha sido ampliamente empleada en la literatura sobre psicología en diseños sobre un único paciente y fuertemente propugnada por algunos participantes en este tipo de estudios. La inspección visual de los resultados es sencilla y fácil. Pero su principal desventaja es que está abierta a sesgos.

Una alternativa es utilizar un test de significación estadística. El más sencillo de ellos, la “prueba de los signos” (17), basada en la probabilidad de que un paciente elija el tratamiento activo de cada par de periodos de tratamiento. Esta situación es análoga a la posibilidad de que salga cara repetidamente en una serie de lanzamiento de una moneda. Por ejemplo, la posibilidad de que un paciente prefiera el tratamiento activo en lugar del placebo durante 3 períodos consecutivos de pares de tratamientos, si el tratamiento no es efectivo, sería: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8} = 0,125$. La desventaja de esta aproximación es la pérdida de poder estadístico: son necesarios cinco períodos de pares de tratamiento para que haya la posibilidad de que se alcancen niveles de significancia estadística suficientes.

Una segunda estrategia estadística es el test “t de Student”. El test *t* mejora el poder estadístico porque tiene en cuenta no sólo la dirección del efecto sino también su intensidad. Su desventaja es que hace asunciones adicionales que pueden no ser válidas. Y de éstas la que más preocupa es que las observaciones son independientes unas de otras, que un paciente tiene la misma probabilidad de sentirse bien o mal un día concreto independientemente de que se haya sentido bien o mal el día anterior. El impacto de esta autocorrelación en muchos ECA N=1 puede ser reducido si se usa la media de las mediciones de cada uno de los dos tratamientos en un período, pues esto es mejor que las mediciones individuales. El diseño de pares de tratamiento del ECA N=1 reducirá el impacto de cualquier autocorrelación.

Si utilizamos un test estadístico para interpretar los datos hay otro problema potencial. Si el clínico y el paciente usan los resultados del estudio para determinar cuándo terminar el ensayo clínico, el verdadero valor de *p* puede estar incrementado respecto al valor de *p* nominal. Por lo tanto, el número de períodos debería estar descrito antes de que el estudio comience.

En un “test *t* de datos emparejados” se ofrece una sola puntuación para cada par de períodos de tratamiento restando la puntuación media del período del placebo de la puntuación media del período del tratamiento activo. La diferencia constituye el test de datos emparejados; los grados de libertad son, simplemente, el número de pares menos 1. Los programas estadísticos están disponibles desde cualquier computadora con cualquier programa estadístico, que permitirá calcular el valor de *p* para la diferencia en poco rato.

En la **tabla 2** presentamos un ejemplo de resultados de un ECA N=1. Este ensayo clínico analizó la efectividad de amitriptilina 10 mg, administrada a la hora de acostarse, en un paciente diagnosticado de fibromialgia. Cada semana el paciente calculó la severidad de algunos síntomas mediante una escala tipo Likert de 7 puntos, entre los que se incluyeron: fatiga, molestias y dolores y alteraciones del sueño (una puntuación alta significa mejor estado). Se llevaron a cabo 3 períodos de pares de tratamiento y cada periodo duró 4 semanas.

Tabla 2. Resultados de un ECA N=1 en un paciente con fibromialgia.

Tratamiento	Puntuación de la severidad en cada período de tratamiento				Media
Par 1					
Activo	4,43	4,86	4,71	4,71	4,68
Placebo	4,43	4,00	4,14	4,29	4,22
Par 2					
Activo	4,57	4,89	5,29	5,29	5,01
Placebo	3,86	4,00	4,28	4,14	4,07
Par 3					
Activo	4,29	5,00	4,43	6,43	5,04
Placebo	3,71	4,14	4,43	4,43	4,18

* El fármaco activo es amitriptilina

* Puntuaciones más altas representan mejor resultado

El primer paso para analizar los resultados del estudio es calcular la puntuación media de cada período de tratamiento, lo que en la **tabla 2** se presenta en la última columna. En este caso, en cada par la puntuación favorece al tratamiento activo. La “prueba de los signos” indica que la probabilidad de que este resultado pueda ocurrir por el azar, si el tratamiento fuera no efectivo, es de $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$ ó 0,125.

Sin embargo, este análisis ignora la magnitud y la consistencia de la diferencia entre el tratamiento activo y el placebo. Un test *t* de Student de datos emparejados, tiene en cuenta estos factores. Lo único que se requiere es introducir los siguientes resultados en el programa de cálculo adecuado: 4,68 y 4,22, 5,01 y 4,07 y 5,04 y 4,18. El valor de la *t*= 5,12, con dos grados de libertad, y nos da un valor de *p*= 0,036. El resultado de este análisis apoya la hipótesis de que hay una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento activo, con lo que es improbable que sea debida al azar.

Período de tratamiento	Media de las puntuaciones con el medicamento placebo	Media de las puntuaciones con el medicamento placebo	Diferencia entre las medias
Período 1º	4,68	4,22	-0,4625
Período 2º	5,01	4,07	-0,9375
Período 3º	5,04	4,18	-0,86
Media :	4,91	4,16	-0,75
Media de las puntuaciones con el medicamento placebo	Media de las puntuaciones con el medicamento placebo	Media de las "diferencias de medias" (IC 95%) test <i>t</i> Student emparejados	<i>p</i> de la Media de las "diferencias de medias"
4,91 (4,41 a 5,41)	4,16 (3,97 a 4,34)	-0,75 (-1,39 a -0,12)	0,036

Es posible que clínicos y estadísticos no estén muy de acuerdo con nuestra forma de aproximarnos al análisis de los datos de un ECA N=1. En cualquier caso, la utilización de este tipo de ensayos clínicos para mejorar el cuidado del paciente no depende del análisis estadístico de los resultados. Aún en el caso de no se utilice el análisis estadístico, la estrategia de aleatorización, el doble ciego y la cuantificación de los resultados, cuando se acompañan de una inspección visual cuidadosa de los datos, nos permitirá una mucha mayor valoración de la efectividad del tratamiento de la que es posible en el mejor de los casos en la práctica clínica.

4º ¿Es ético el ensayo clínico?

¿El ECA N=1 es una cuestión clínica o de investigación? Si consideramos que es una cuestión clínica, ¿es de la clase de procedimiento clínico que, de forma análoga a una prueba diagnóstica invasiva, requiere consentimiento informado escrito? Pensamos que el ensayo clínico en un paciente único debería ser incorporado a la práctica clínica habitual. Pero, como todas las innovaciones médicas, requiere un período de experimentación y estudio antes de que sea aceptado por los clínicos y por los comités éticos.

Sin embargo, es importante hacer varias consideraciones éticas. Creemos que los pacientes deben ser plenamente informados de la naturaleza del estudio en el que están participando y que no debería ser un elemento de decepción el uso de placebos como parte del estudio. Se debería obtener un consentimiento informado. Los pacientes deberían ser conscientes de que pueden finalizar el ensayo clínico en cualquier momento sin que esto ponga en peligro la atención sanitaria o la relación con su médico. Finalmente, el seguimiento debería ser lo bastante estrecho como para prevenir cualquier consecuencia deletérea por la utilización o la retirada de una terapia.

Discusión

Los clínicos pueden incorporar alguno de los principios de los ECA N=1 dentro de su práctica sin adoptar de forma rigurosa lo desarrollado aquí. La medicación puede ser repetidamente retirada o reintroducida en una forma abierta o no cegada. Los síntomas y los hallazgos físicos pueden ser cuidadosamente cuantificados. Sin embargo, sin el adicional formato del doble ciego, tanto el efecto placebo como el efecto de las expectativas del médico y del paciente pueden sesgar los resultados.

Los ECA N=1 son factibles como parte de la práctica clínica rutinaria. Sin embargo, llevar a cabo esto requiere que se dedique tiempo y energía adicional al paciente y a la organización del estudio, por lo cual los clínicos muy ocupados pueden concluir que los requerimientos de tiempo son prohibitivos para llevarlo a cabo. Por ello, para los clínicos de nuestro área hemos establecido un servicio de asistencia al desarrollo de ECA N=1, que funciona en dos sentidos. Para los que desean implicarse directamente en uno pero no disponen de tiempo suficiente, nuestro servicio de asistencia determina el diseño del estudio, prepara el cuestionario y otros formularios requeridos y se encarga del análisis formal. De esta forma, los clínicos llevan a cabo el ensayo clínico revisando el estatus del paciente al final de cada uno de los pares que constituyen un período de tratamiento. Alternativamente, el clínico puede remitir directamente al paciente a nuestro servicio, especificando la patología, el régimen de tratamiento y los posibles objetivos del tratamiento. De esta forma, nuestro servicio de asistencia lleva a cabo el ensayo clínico y a continuación deriva el paciente y los resultados al clínico solicitante.

Los ECA N=1 se utilizan en nuestro área para determinar los requerimientos de medicación en situaciones especialmente desafiantes, como: a) en una mujer joven con fiebre mediterránea familiar, que había iniciado una terapia con colchicina, de cuya efectividad se dudaba; b) un varón con síndrome de Menière, en aparente remisión después de haber sido iniciado un tratamiento con fenitoína; o c) en la investigación de tratamientos experimentales, como por ejemplo trimbutida en el síndrome de colon irritable. Además, uno de los miembros de nuestro equipo (Gordon Guyatt) utiliza rutinariamente este método para determinar la necesidad de broncodilatadores inhalados u orales en pacientes con EPOC y asma; y otro (Johnatan Adachi) los utiliza antes de la administración de forma crónica de amitriptilina a pacientes con fibromialgia.

Los ECA N=1 tienen gran potencial para incrementar tanto la calidad de los cuidados médicos como el uso juicioso de medicación potencialmente dañina en pacientes con enfermedad crónica. Creemos que la utilización de esta guía clínica hará posible que la realización de ECA N=1 sea posible, altamente informativa y amena.

Una curiosa paradoja -Alan Gregg (1890-1957): *“Somos jóvenes cuando esperamos la variedad, y de hecho cualquier cosa que promete variedad o busca el cambio tiene juventud. Es una curiosa paradoja que deseamos estabilidad para nuestros planes y exigimos el cambio por el bien de nuestras almas”.*

Referencias

1. Guyatt GH, Sackett D, Taylor DW et al: Determining optimal therapy - randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 889-892
2. Kratchwill TR (ed): *Single Subject Research: Strategies for Evaluating Change*, Acad Pr, Orlando, Fla, 1978: 316
3. Barlow DH, Hersen M: *Single Case Experimental Designs: Strategies for Studying Behavior Change*, 2nd ed, Pergamon, New York, 1984: 419
4. Kazdin AE: *Single-Case Research Designs: Methods for Clinical and Applied Settings*, Oxford U Pr, New York, 1982: 368

5. McLeod RS, Taylor DW, Cohen Z et al: Single-patient randomised clinical trial: use in determining optimum treatment for patient with inflammation of Kock continent ileostomy reservoir. *Lancet* 1986; 1: 726-728
6. Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D et al: How to keep up with the medical literature. I. Why try to keep up and how to get started. *Ann Intern Med* 1986; 105: 149-153
7. Idem: How to keep up with the medical literature. II. Deciding which journals to read regularly. *Ibid*: 309-312
8. Idem: How to keep up with the medical literature. III. Expanding the volume of literature that you read regularly. *Ibid*: 474-478
9. Idem: How to keep up with the medical literature. IV. Using the literature to solve clinical problems. *Ibid*: 636-640
10. Idem: How to keep up with the medical literature. V. Personal computer access to the medical literature. *Ibid*: 810-824
11. McKibbon KA, Haynes RB, Fitzgerald D et al: How to keep up with the medical literature. VI. How to store and retrieve articles worth keeping. *Ibid*: 978-984
12. Kirshner B, Guyatt GH: A methodological framework for assessing health indices. *J Chronic Dis* 1985; 38: 27-36
13. Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX: Measuring diseasespecific quality of life in clinical trials. *Can Med Assoc J* 1986; 134: 889-895
14. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M et al: Should study subjects see their previous responses? *J Chronic Dis* 1985;38: 1003-1007
15. Woodward CA, Chambers LW: *Guide to Questionnaire Construction and Question Writing*, Can Public Health Assoc, Ottawa, 1983
16. Sudman S, Bradburn NM: *Asking Questions: a Practical Guide to Questionnaire Design*, Jossey-Bass, San Francisco, 1982
17. Conover WJ: *Practical Nonparametric Statistics*, Wiley, New York, 1971: 121-126