

VERSIÓN EN CASTELLANO DE

EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE

Estudios de equivalencia y no inferioridad en las CAM

Edzard Ernst

Departamento de medicina Complementaria, Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth, Exeter, Reino Unido

Tipo de artículo: Editorial

Referencia del artículo original:

Ernst, E., Equivalence and Non-inferiority Trials of CAM. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2004. 1(1): p. 9-10.

Link al artículo original (en inglés):

<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/content/full/1/1/9>

(c) The Authors (2004). Published by Oxford University Press. All rights reserved.
(c) Los Autores (2007) En Castellano

The online version of this article has been published under an open access model. Users are entitled to use, reproduce, disseminate, or display the open access version of this article for non-commercial purposes provided that: the original authorship is properly and fully attributed; the Journal and Oxford University Press are attributed as the original place of publication with the correct citation details given; if an article is subsequently reproduced or disseminated not in its entirety but only in part or as a derivative work this must be clearly indicated.

For commercial re-use, please contact journals.permissions@oxfordjournals.org

Journals Subscription Department

Oxford University Press
Great Clarendon Street
Oxford, OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0)1865 353907
Fax: +44 (0)1865 353485

POR DIVERSOS motivos, el valor de los ensayos controlados con placebo ha sido discutido desde la perspectiva de las terapias alternativas y complementarias (CAM) (Ref. 1), así como también desde otros ámbitos. Muchos clínicos tienen la impresión de que administrar placebo a pacientes que están sufriendo no es ético. De hecho, la Declaración de Helsinki propone el uso de ensayos controlados con placebo únicamente para aquellas enfermedades para las cuales no exista una terapia de eficacia comprobada (Ref. 2). Otras de las razones frecuentemente citadas en contra del uso del placebo en los ensayos clínicos controlados se refiere al hecho de que los pacientes encuentren difícil aceptar el placebo, que el efecto placebo contribuye de forma importante al efecto terapéutico global (el cual debería ser potenciado y no eliminado) y que el efecto placebo interacciona de una forma compleja con algunos efectos terapéuticos específicos*. Todo lo anterior convierte todo el concepto del ensayo controlado con placebo en una simplificación excesiva y carente de base científica (Ref. 1). Por otra parte, los estudios controlados con placebo son difíciles de llevar a cabo, y por lo tanto es obvio que los investigadores deberían buscar métodos diferentes.

Existen dos opciones que todavía preservan elementos metodológicos importantes (el uso del ciego y de la aleatorización como finalidad para comparar un tratamiento con otro) dentro de los ensayos clínicos rigurosos. Dichas opciones son el ensayo de no-inferioridad y el ensayo de equivalencia. Los ensayos de no-inferioridad ponen a

prueba la hipótesis de que un tratamiento no es peor que otro, mientras que los ensayos de equivalencia están encaminados a averiguar si un tratamiento no es ni mejor ni peor que otro. En las CAM, al igual que en muchas otras áreas de la medicina, suele ser relevante preguntarse si una terapia determinada es tan buena o eficaz como otra terapia utilizada para la misma enfermedad. Por ejemplo, en el cuidado del cáncer paliativo podría ser mucho más relevante conocer si la terapia de masaje proporciona el mismo beneficio en términos de calidad de vida que la aromaterapia, frente a determinar si el masaje es diferente respecto al placebo. Los ensayos de no-inferioridad y los ensayos de equivalencia están diseñados a responder ese tipo de preguntas y son por lo tanto muy útiles potencialmente en las CAM, así como en otras áreas de investigación en medicina.

A primera vista, los ensayos de no-inferioridad y los de equivalencia se asemejan bastante a los estudios convencionales. En ellos existe un grupo de comparación, pueden ser aleatorizados e incluso doble ciego. Sin embargo, existe una diferencia crucial: mientras que en los estudios convencionales el objetivo a evaluar es si existe una diferencia entre el tratamiento experimental y el tratamiento control, en los ensayos de no-inferioridad y en los de equivalencia el objetivo es averiguar si ambas intervenciones proporcionan resultados iguales o equivalentes (Ref. 3).

A pesar del hecho de que este tipo de estudios parecen diseñados de forma ideal para responder muchas preguntas de

***Nota del traductor:** el uso de placebo en los ensayos clínicos da lugar en ocasiones a desconfianza por parte de los pacientes, ya que no es fácil aceptar la posibilidad de que al participar en un estudio uno sea tratado con una sustancia que no contiene principio activo (placebo) y además no pueda conocer si está recibiendo el placebo o la sustancia activa (ensayo ciego). Ciertamente, el uso del placebo no está exento de controversias (para una revisión véase *Price DD, Finniss DG, Benedetti F.: A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought; Annu Rev Psychol. 2007 Jun 5*), dado que en determinado tipo de patologías la respuesta al placebo es muy elevada, lo que sugiere que no conocemos todavía en su totalidad los mecanismos autocurativos del organismo. De hecho, se ha postulado que existe una interacción entre estos mecanismos de autocuración (es decir, el "efecto placebo") y el propio efecto terapéutico del tratamiento activo.

investigación relevantes para las CAM, también presentan importantes inconvenientes. En primer lugar, el tamaño de la muestra de un ensayo típico de no-inferioridad o de equivalencia ha de ser sustancialmente mayor que el de un ensayo convencional típico. Para un ensayo convencional de superioridad, necesitamos definir qué vamos a considerar como clínicamente diferente (por ejemplo, una diferencia de 5 puntos en una escala con la finalidad de alcanzar un tamaño de muestra estimado). En el caso de un ensayo de no-inferioridad o de equivalencia, necesitamos definir qué vamos a considerar como clínicamente no-superior o equivalente. El sentido común nos dice que esto debería ser menos (por ejemplo, 2 puntos por debajo o por arriba en la escala), motivo por el cual el tamaño de la muestra de un ensayo de no-inferioridad o de equivalencia necesitará ser superior. La forma de analizarlos deberá ser asimismo diferente: los ensayos de no-inferioridad y los de equivalencia requieren intervalos de confianza. También es importante establecer de forma clara si estamos llevando a cabo un ensayo de equivalencia de forma estricta (es decir, nos interesa saber si el tratamiento no es mejor ni peor) o bien un ensayo de no-inferioridad (es decir, nos interesa saber únicamente si un tratamiento no es peor que otro). Las implicaciones pueden ser importantes, particularmente en el campo de las CAM en el que la financiación para la investigación es un aspecto clave (Ref. 4). Por ejemplo, mientras que para un estudio convencional controlado con placebo con, por ejemplo, 200 pacientes, es relativamente fácil encontrar financiación, si el número asciende a 400 pacientes las fuentes de financiación disminuyen significativamente.

El segundo lugar, la equivalencia o no-inferioridad solamente tienen sentido si el tratamiento con el que estamos comparando nuestra terapia (tratamiento comparador) posee ya una eficacia demostrada. Todavía peor, debemos asegurarnos de que estamos administrando en nuestro ensayo el tratamiento comparador de tal forma que su probabilidad de éxito sea máxima. Normalmente, esto significa utilizarlo en las mismas condiciones que aquellas en las que se demostró originalmente su efectividad, incluyendo la utilización de una muestra con características similares. En otras palabras, las dosis, los

criterios de inclusión y exclusión y otros aspectos metodológicos deberían ser los mismos que los de los estudios originales. Esto podría ser un problema en el caso de las CAM, donde generalmente el objetivo es tratar síntomas que oscilan en el rango leve a moderado, mientras que en un estudio típico de superioridad podríamos optar por excluir los síntomas leves-moderados.

Si el tratamiento comparador no posee una eficacia demostrada, establecer la equivalencia o la no-inferioridad entre el tratamiento experimental y el otro tratamiento podría ser interpretado de varias formas totalmente opuestas entre sí: o bien el tratamiento A es igualmente efectivo en comparación con el B, o bien es igualmente inefectivo en comparación con el B. En el último caso, el resultado carecería de relevancia (Ref. 5). Podemos extraer de aquí algunas implicaciones importantes para las CAM: aquellas situaciones en las que existe una opción de tratamiento de eficacia contrastada son escasas. La situación más común para las CAM es aquella en la que existen varias terapias (correspondientes todas ellas a las CAM) que vienen siendo utilizadas para una determinada patología, pero ninguna de ellas posee una eficacia ya contrastada. Algunos incluso han postulado que la ausencia de pruebas de eficacia es uno de los rasgos distintivos de las CAM (Ref. 6), en cuyo caso los ensayos de no-inferioridad o los ensayos de equivalencia que utilizan una forma de CAM vs. otra no parecerían una buena idea. Los ensayos de no-inferioridad y los de equivalencia en los que una forma de CAM se compara con una terapia ortodoxa, por otra parte, se enfrentan a algunos de los problemas mencionados anteriormente sobre los estudios controlados con placebo (por ejemplo, la reticencia de los pacientes a participar en este tipo de estudios).

¿Y qué hay de aquellos ensayos en los que se compara un tratamiento activo A con una terapia activa B cuyo diseño no es ni un ensayo de no-inferioridad ni uno de equivalencia? En los últimos años, ese tipo de ensayos han ganado la aceptación dentro de las CAM. ¿Qué nos han enseñado este tipo de ensayos? Si el tratamiento A ha resultado ser superior al tratamiento B, entonces eso es precisamente lo que nos está enseñando. Sin embargo, lo más frecuente es que

el tratamiento A no sea significativamente diferente al B, y los autores suelen utilizar ciertas expresiones para sugerir que esto significa que ambos tratamientos son "similares" o "iguales" o "equipotentes". Esa terminología está repleta de confusión. Lo único que este tipo de ensayos demuestran es que el resultado fue no concluyente y que por lo tanto no existe ninguna diferencia. Aunque en el lenguaje común esta diferencia de matiz nos parezca unanimidad, en términos estadísticos se trata de una diferencia considerable.

En conclusión, los ensayos de no-inferioridad y los de equivalencia parecen ser una alternativa atractiva a los estudios convencionales de superioridad controlados con placebo en el caso de las CAM. Es probable que asistamos a un importante crecimiento de este tipo de investigaciones. Sin embargo, es crucial asegurarnos de que posean un diseño adecuado y de que sus conclusiones son correctas. Aquellos estudios que se hacen llamar a sí mismos ensayos de no-inferioridad o de equivalencia sin serlo en realidad pueden conducir a importantes confusiones. ➤

REFERENCIAS

1. Heusser P. Probleme von Studiendesigns mit Randomisation, Verblindung und Placebogabe. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6: 89-102
2. World Medical Association. The Declaration of Helsinki (Doc 17.c). 2002
3. Jadad AR. Randomised controlled trials. A user's guide. 1998; London, UK BMJ Books
4. Ernst E. Funding research into complementary medicine: the situation in Britain. *Complement Ther Med* 1999; 7: 250-253
5. Yueh B. On equivalence trials and alternative medicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 403-404
6. Eisenberg DM, et al. Unconventional medicine in the United States. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-252

AGRADECIMIENTOS

Estoy agradecido a Anna Hart por sus comentarios sobre este manuscrito.

Journals Subscription Department Oxford University Press
Great Clarendon Street
Oxford, OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0)1865 353907
Fax: +44 (0)1865 353485

Consejo Editorial de eCAM

www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html