

VII

ENSAYO CLÍNICO EN UN SOLO PACIENTE

Como se comenta en el Capítulo I (véase *Variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos*, pág. 4), cuando se prescribe un tratamiento a un paciente determinado, se toma una decisión de resultado incierto. El nuevo estado tras su aplicación puede ser una mejoría o un empeoramiento; también puede ocurrir que el estado clínico no se modifique. Si el médico, el paciente o ambos juzgan que el nuevo estado es más deseable que el anterior, concluyen que el tratamiento fue eficaz.

No obstante, por una serie de razones comentadas en el Capítulo II (véanse *La observación clínica y el razonamiento causal, Evaluación de los resultados de estudios de casos y series de casos*, pág. 11), la conclusión de médico y paciente podría ser errónea, debido a varias posibles razones: la enfermedad puede haber evolucionado de manera espontánea y el paciente se habría recuperado igualmente sin tratamiento, los síntomas observados en la visita anterior pueden haber sido valores extremos pasajeros con tendencia a "regresar a la media", puede haber habido efecto placebo de la propia medicación administrada, paciente y médico pueden haber sido influidos por la esperanza de mejoría, o bien el paciente puede haber minimizado los síntomas y exagerar la recuperación con el fin de agradar o no defraudar al médico (véanse también *Efecto placebo, Falacia post hoc, ergo propter hoc* y *Regresión a la media* en el Glosario).¹

Como se ha visto en el Capítulo III, por su naturaleza aleatorizada, por asegurar el enmascaramiento y por la definición y validación de las variables medidas, un ensayo clínico controlado bien diseñado evita los posibles razonamientos erróneos señalados anteriormente. Sin embargo, los ensayos clínicos son experimentos comparativos de grupos, que dan escasa información sobre los factores pronósticos asociados a las respuestas terapéuticas beneficiosas en cada paciente; además, no siempre están bien diseñados y ejecutados (véase el Capítulo IV). Además, como se ha visto en el Capítulo V, los pacientes de la práctica habitual y las condiciones en las que son visitados y seguidos se asemejan remotamente a los de la mayoría de ensayos clínicos, porque tienen cuadros en general menos evolucionados, presentan menos comorbilidad, no son de las mismas edades y sexos, y a menudo tienen valores y esperanzas personales diferentes de los que se miden en ensayos clínicos (véanse también *Efectividad*, *Eficacia*, *Ensayo clínico pragmático* y *Validez externa* en el Glosario). Por otra parte, algunas enfermedades raras no tienen tratamientos de eficacia bien establecida en ensayos controlados, y éstos, debido a la baja incidencia de la enfermedad, serían de ejecución improbable o compleja.²

Cuando intenta ejercer una medicina basada en pruebas, el médico se encuentra pues frente a una paradoja: por una parte sabe que no se puede fiar de sus impresiones personales "no controladas", pero por la otra tampoco puede fiarse de los resultados de los ensayos clínicos para tomar decisiones terapéuticas.

El ensayo clínico en un solo paciente (véase *Ensayo clínico de n=1* en el Glosario) consiste en modificar de manera sistematizada el tratamiento de la enfermedad de un paciente durante una serie de períodos predeterminados. Su objetivo es confirmar o rechazar la efectividad del tratamiento en aquel paciente en particular. Puede tener varios tipos de diseño, que siempre incluyen los elementos clave de la aleatorización, el doble enmascaramiento y la medición no sesgada de los resultados.

Métodos

Generalmente se comparan períodos de tratamiento por pares (véanse *Ensayo clínico secuencial* y *Ensayo clínico cruzado* en el Glosario), de modo que, así como en el ensayo clínico convencional la unidad experimental en cada grupo es el paciente aleatorizado, en el ensayo $n=1$ la unidad equivalente es el período de tratamiento aleatorizado.³ Para hacer un ensayo clínico en un solo paciente, es necesario que este reciba un tratamiento durante uno de los períodos de cada par; durante el otro período del mismo par recibe el tratamiento alternativo, o bien placebo. El orden de los tratamientos en cada par de períodos se determina al azar, y en la mayoría de las situaciones es preciso asegurar el enmascaramiento de médico y paciente (es decir, comparar los tratamientos en condiciones de doble ciego).

Los elementos del diseño de un ensayo clínico en un solo paciente son análogos a los de un ensayo clínico convencional. Lo diferente es el objetivo: mientras que en el ensayo clínico convencional el objetivo es conocer la eficacia global de una intervención en un grupo de pacientes, en el ensayo $n=1$ el objetivo es saber si la intervención es efectiva en un paciente en particular.⁴ Naturalmente, es crucial respetar los principios básicos del ensayo clínico: asignación aleatoria, enmascaramiento y relevancia y medición no sesgada de las variables clínicas medidas. Estas últimas pueden ser de cualquier naturaleza (sintomáticas, físicas o bioquímicas), e incluso pueden ser acordadas con el paciente, de modo que es posible individualizar el tratamiento según sus preferencias.³ De hecho, cuando médico y paciente deciden hacer un ensayo $n=1$, tienen que ponerse antes de acuerdo sobre los tres a cinco parámetros o síntomas que van a ser evaluados; en la práctica habitual se tiende a olvidar las preferencias de los pacientes.³ Si es necesario, un monitor médico puede tener acceso a la información sobre los tratamientos asignados, y puede detener el ensayo en cualquier momento.⁵

A menudo las deducciones de las observaciones de los ensayos $n=1$ son tan obvias que no necesitan un análisis estadístico complicado.⁶ Si se evalúan variables categóricas, se puede aplicar la distribución binomial; si son continuas se puede aplicar una prueba de t de Student¹ (véanse *Distribución binomial*, *Distribución de Poisson*, *Distribución normal*, *Prueba de la t de Student*, *Variable categórica* y *Variable continua* en el Glosario). Como se ha dicho anteriormente, en un ensayo $n=1$ la unidad experimental es el período de tratamiento; dado que este debe ser limitado con el fin de no alargar indebidamente la duración del ensayo, el tamaño de muestra resultante será pequeño, con lo que existe un riesgo de pasar por alto una diferencia real en la respuesta (error de tipo II). No obstante, es conveniente comparar este riesgo de error de tipo II con el riesgo opuesto, consistente en concluir erróneamente que un tratamiento es beneficioso (error de tipo I); de hecho, el error de tipo I es el más frecuente cuando, en la práctica clínica habitual, se determina el tratamiento idóneo por prueba y error sin aleatorización ni enmascaramiento.⁷

Aplicaciones

El ensayo clínico $n=1$ es especialmente útil para evaluar el tratamiento sintomático de enfermedades para las que no se conoce una intervención cuya eficacia haya sido bien establecida en ensayos clínicos convencionales (generalmente enfermedades raras) o para la que se ha registrado amplia variabilidad interindividual en la respuesta. También es útil para la evaluación del tratamiento de síntomas subjetivos crónicos que por su naturaleza y variabilidad fisiopatológica son difíciles de estudiar en ensayos con grupos (por ej., cefalea, dispepsia no ulcerosa, dolor articular, dolor muscular, signos neurológicos y psiquiátricos, etc.), o de síntomas importantes para el paciente

tratado en particular, pero que no han sido evaluados en ensayos clínicos. También es útil para evaluar el tratamiento de pacientes que no han respondido típicamente a intervenciones convencionales y de eficacia bien establecida. El problema estudiado debe ser crónico y estable, con síntomas repetidos reversibles, que puedan ser descritos en una escala categórica o continua, ser fácilmente reconocibles y evaluables por el paciente, y responder de manera más o menos inmediata al tratamiento (véase la tabla 8); además, éste no debe producir en principio efectos prolongados tras su detención.^{1-3,7}

Se han descrito con detalle ensayos $n=1$ sobre teofilina y bromuro de ipratropio en el tratamiento crónico del asma,¹ cimetidina en la dispepsia no ulcerosa,⁷ analgésicos y AINE en artrosis,⁸⁻¹⁰ amitriptilina en fibromialgia,¹¹ opiáceos en disnea que no responde a otros tratamientos,¹² metronidazol en paciente con ileostomía,¹³ propranolol y amitriptilina en el síncope vasovagal,² espiramicina en criptosporidiosis en un paciente con sida,¹⁴ y otras. En la tabla 8 se indican otras situaciones en las que se han evaluado efectos terapéuticos con este diseño. Nótese que muchas de ellas son de definición poco precisa, y no obstante muy reales en la práctica habitual.^{1,2,7-10,15} Otra aplicación del ensayo $n=1$ puede ser evaluar la posibilidad de retirar una medicación crónica tomada por el paciente.

También se ha propuesto su realización en estudios de fase II y de fase III, para determinar si un fármaco tiene realmente un efecto del que se duda, identificar efectos indeseados, establecer pautas óptimas de dosificación y caracterizar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del nuevo fármaco.^{7,16}

Limitaciones

La práctica de los ensayos $n=1$ plantea problemas de factibilidad, sobre todo relacionados con el tiempo necesario para su diseño y desarrollo, y con el enmascaramiento de las medicaciones. Estas limitaciones han sido poco evaluadas por las unidades de ensayos clínicos $n=1$ con experiencia.¹⁻³ En la experiencia de uno de estos grupos, un ensayo con 4 a 6 períodos de tratamiento necesita una dedicación de 15 a 20 h entre médico y farmacéutico; un 50% de este tiempo se dedica a la preparación del ensayo, y un 30% a las visitas del paciente.³

Pueden ser evaluados en ensayos clínicos $n=1$ los pacientes y las situaciones en los que el cuadro clínico es básicamente estable y el tratamiento no es curativo, sino sintomático.³ Se deben poder comparar las opciones de dos en dos (o más), y el efecto del tratamiento debe poder ser evaluado de manera simple y fiable. Aparte de los posibles problemas logísticos que puede plantear la realización de un ensayo clínico $n=1$ (que pueden ser considerables fuera de un hospital), es evidente que en muchas situaciones no es posible aplicar este diseño, porque el cuadro clínico no es estable, porque los síntomas no son fácilmente evaluables por el propio paciente, o, con mayor frecuencia, por las dificultades logísticas que este tipo de estrategia entraña. En cualquier caso, las

conclusiones de un ensayo clínico en un solo paciente no son generalizables a todos los pacientes con la misma enfermedad o síntoma.¹⁷

Tabla 8. Ejemplos de enfermedades y síntomas estudiados en ensayos clínicos en un solo paciente.

Dispepsia no ulcerosa	Artrosis
Inflamación en ileostomía	Artritis reumatoide
Dolor abdominal	Fibromialgia
Asma	Miositis
Tos crónica	Polimialgia reumática
Disnea que no responde a otros tratamientos	Sínovitis
Criptosporidiosis en paciente inmunodeprimido	Síndrome de fatiga crónica
Esquizofrenia	Dolor crónico
Déficit de atención en paciente adulto	Hipotensión ortostática
Ansiedad	Angina estable
Insomnio	Enfermedad de Raynaud
Amnesia senil	Edema idiopático
Movimientos distónicos	Fiebre mediterránea familiar
Mioclona nocturna	Dermatitis atópica
Enfermedad de Ménière	Cefalea crónica
Temblor	Cistitis intersticial

A pesar de estas limitaciones, el ensayo $n=1$ tiene un valor potencial extraordinario como método de sistematización de la actividad clínica: en realidad, en la práctica habitual no es tan raro probar más de un tratamiento diferente en diferentes períodos en un mismo paciente crónico.

Ética

El objetivo de los ensayos $n=1$ es encontrar el mejor tratamiento para un paciente determinado. En el ensayo clínico convencional a menudo se presupone que los posibles riesgos e incomodidades para los participantes se

compensarán en el futuro con un potencial efecto beneficioso para otros pacientes. En el ensayo n=1 este problema no se plantea. De hecho, algunos autores consideran que los ensayos n=1 no necesitan ser aprobados por un comité ético.^{1,2,6,7}

Bibliografía

1. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy - randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986;314:889-92.
2. Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, Rosenbloom D, Adachi JD, Newhouse MT. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med* 1990;112:293-9.
3. Larson EB, Ellsworth AJ. n-of-1 trials: increasing precision in therapeutics. *ACP Journal Club* 1993;119(suppl 1):A16-A17.
4. Campbell MJ. Commentary: n of 1 trials may be useful for informed decision making. *BMJ* 1994;309:1045-6.
5. Anónimo. Single-patient trials. *Lancet* 1986;1:1254-5.
6. Anónimo. Randomised controlled trials in single patients. *Drug Ther Bull* 1998;36:40.
7. Johannessen T. Controlled trials in single subjects. 1. Value in clinical medicine. *BMJ* 1991;303:173-4.
8. March L, Irwing L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-6.
9. Hawkey CJ. n of 1 trials in osteoarthritis. Study was conceptually and statistically biased. *BMJ* 1995;310:666-7.
10. Senn S, Bakshi R, Ezzet N. n of 1 trials in osteoarthritis. Caution in interpretation needed. *BMJ* 1995;310:667.
11. Jaeschke R, Adachi JD, Guyatt GH, Keller JL, Wong B. Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N of 1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1991;18:447-51.
12. Robin ED, Burke CM. Single-patient randomized clinical trial: opiates for intractable dyspnea. *Chest* 1986;90:888-92.
13. McLeod RS, Cohen Z, Taylor DW, Cullen JB. Single-patient randomized clinical trial: use in determining optimum treatment for patient with inflammation of Kock continent ileostomy reservoir. *Lancet* 1986;1:726-8.
14. Woolf GM, Townsend M, Guyatt GH. Treatment of cryptosporidiosis with spiramycin in AIDS. An "N of 1" trial. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:632-4.

15. Larson EB, Ellsworth AJ, Oas J. Randomized clinical trials in single patients during a 2-year period. *JAMA* 1993;270:2708-12.
16. Guyatt GH, Heyting A, Jaeschke R, Keller J, Adachi JD, Roberts RS. N of 1 randomized trials for investigating new drugs. *Contr Clin Trial* 1990;11:88-100.
17. Lewis JA. Controlled trials in single subjects. 2. Limitations of use. *BMJ* 1991;303:175-6.