



El Ensayo Clínico

**DR. JUAN CARLOS
RAMIREZ LARRIVIERY**

Tipos de estudios epidemiológicos



Decriptivos:

1. Base poblacional:

- Estudios ecológicos

2. Base individual:

- Transversales / prevalencia
- Series de casos
- Casos único

Analíticos:

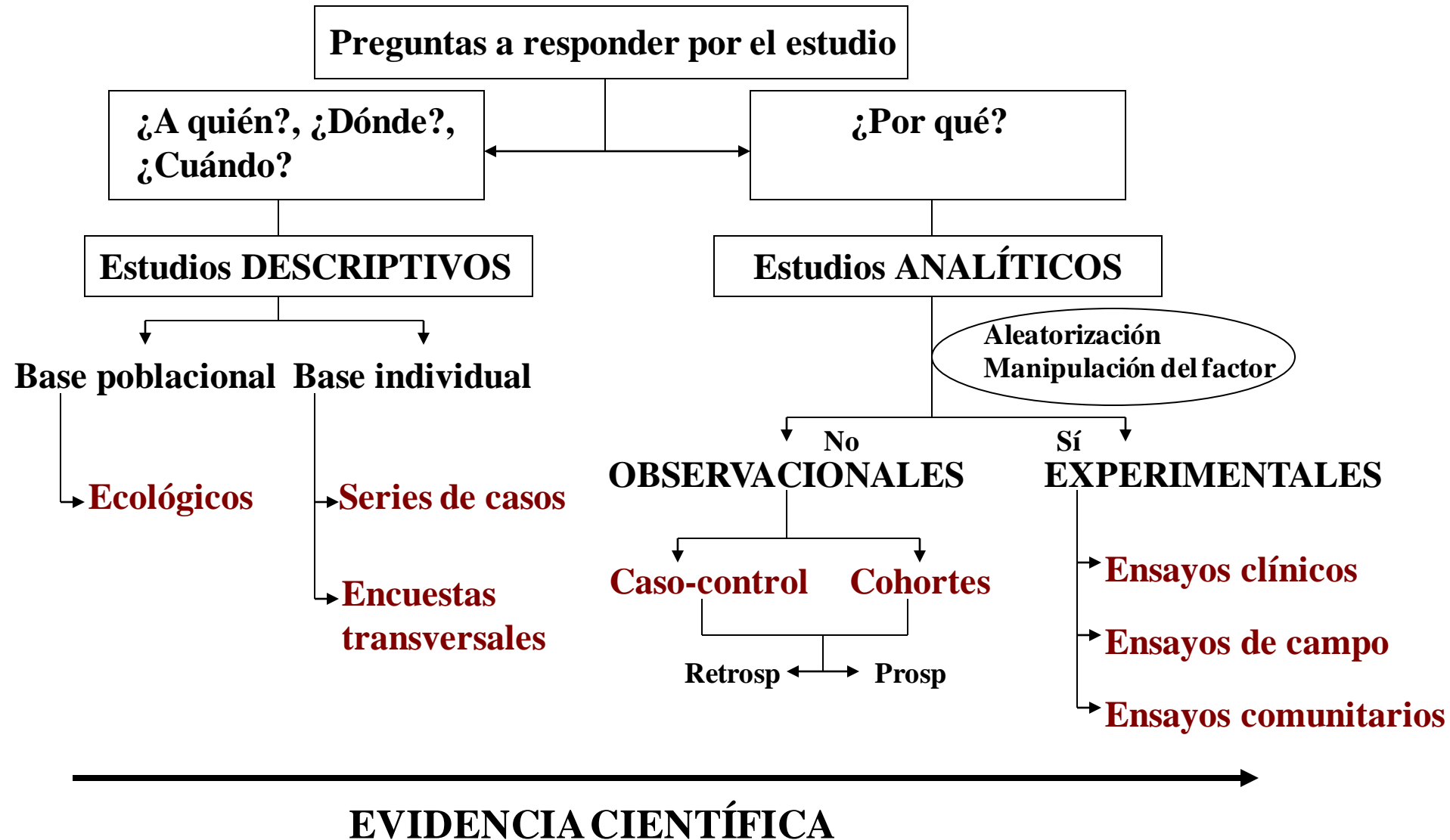
1. Observacionales:

- Estudios de casos y controles
- Estudios de cohortes

2. Experimentales:

- Ensayo clínico
- Ensayo de campo
- Ensayo comunitario

Calidad de la evidencia científica: Tipos de diseño



Definición



Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que a través de su aplicación en seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad

Es un estudio prospectivo que intenta comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones, versus un control, en seres humanos con una condición médica.

Es manipular intencionalmente la variable independiente (la causa) para ver que ocurre con la variable dependiente (el efecto)

Tipos de Ensayos



Experimentales

**Manipulación
Aleatorización**

Cuasi-experimentales

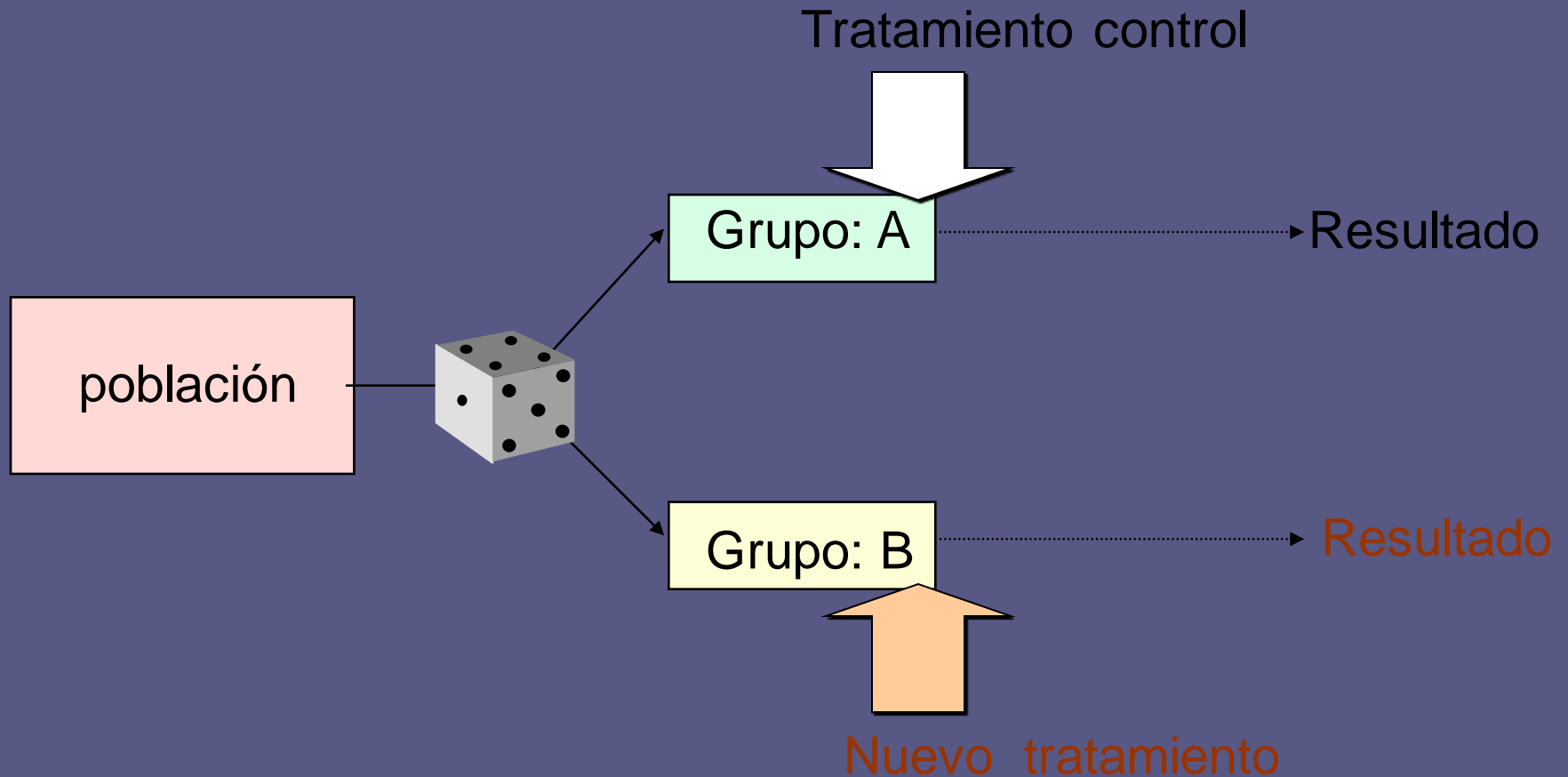
**Manipulación
No aleatorización**

No experimentales

**No manipulación
No aleatorización**

ECA

ensayos clínicos controlados aleatorizados



Características del ensayo clínico



Los elementos más importantes del EC son:

MANIPULACIÓN:
que sólo difieran en la intervención que estamos estudiando

mínimo dos grupos,
uno de ellos el de control

ALEATORIZACIÓN:
que las poblaciones sean lo más similares posibles

Clasificación de los EC:

**Terapéuticos (o de prevención secundaria):
sobre población enferma**



**Fase I
Fase II
Fase III
Fase IV**

**Preventivos (o de prevención primaria):
sobre población sana**

- **ECA fase I:**
 - Primera administración en humanos
 - Muestra: inferior a 100 (gte hombres jóvenes)
 - Objetivo: buscar la dosis máxima tolerada y se suelen medir aspectos farmacocinéticos
- **ECA fase II:**
 - Primera admistración en enfermos
 - Muestra: 100 a 200
 - Objetivo: comparar con mejor tratamiento (o placebo en su defecto) para establecer relación preliminar de eficacia/toxicidad y dosis óptima
- **ECA fase III:**
 - Administración en enfermos
 - Muestra: cientos o miles de pacientes
 - Objetivo: relación eficacia/toxicidad
- **ECA fase IV** (estudios de farmacovigilancia):
 - Seguimiento del fármaco tras su comercialización
 - Muestra: cientos o miles de pacientes
 - Objetivo: detectar eficacia/toxicidad a largo plazo; pte efectos adversos con frecuencia < 1:1000

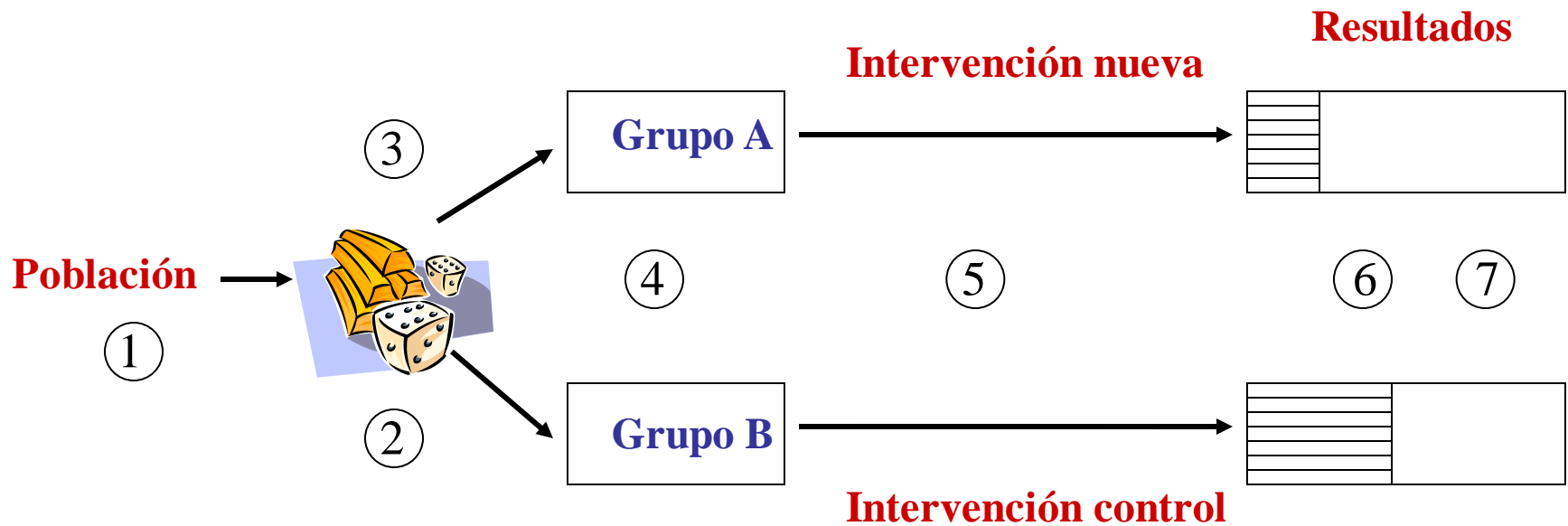
Ventajas



- **Desarrollar, aprobar e introducir nuevos fármacos y tratamientos.**
- **Determinar la seguridad y eficacia de los nuevos agentes.**
- **Aprender formas para prevenir la enfermedad.**
- **Diagnosticar precozmente una patología.**
- **Mejorar la calidad de vida de los enfermos.**

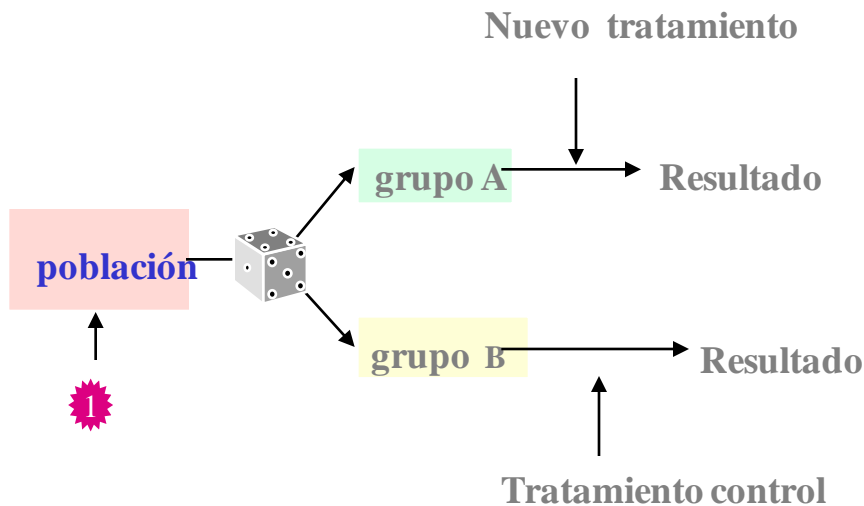
Fundamentos y metodología del ensayo clínico: 7 pasos a seguir





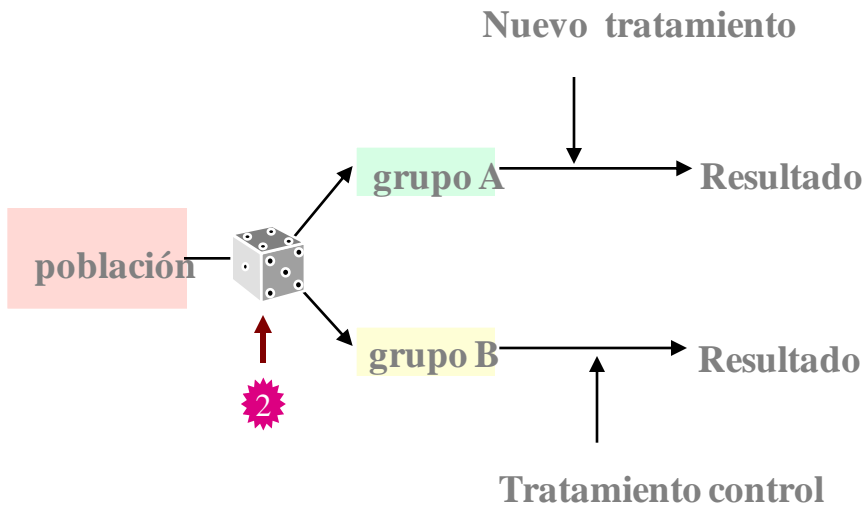
- 1.- Pregunta clínica estructurada
- 2.- Aleatorización
- 3.- Secuencia de aleatorización oculta
- 4.- Enmascaramiento
- 5.- Seguimiento completo
- 6.- Resultados: análisis por intención de tratar
- 7.- Resultados: expresión

1.- La pregunta estructurada



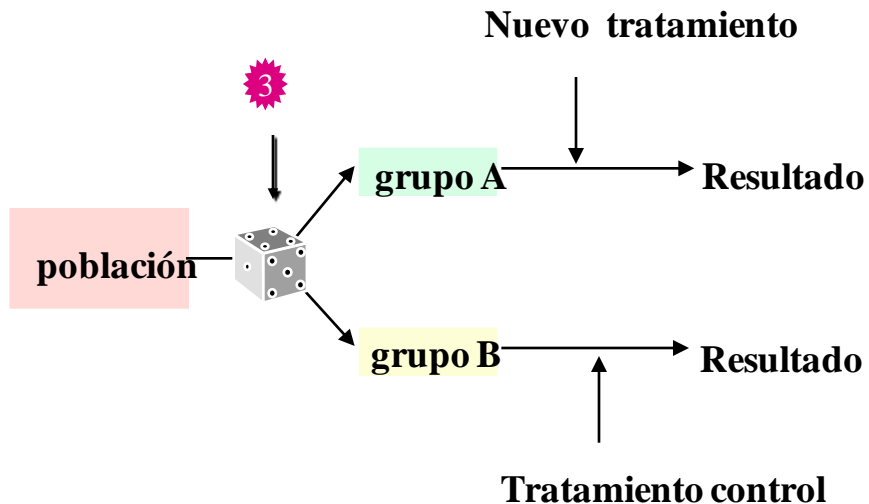
- Permite saber si el ensayo puede responder a nuestra pregunta clínica.
- Se diseña para responder a una pregunta formulada **a priori**.
- Preferible enfoque a **una pregunta concreta** y no a muchas diferentes.

2.- Aleatorización



- En muestras grandes tiende a equiparar las características basales de los grupos
- ...Tanto las observables como las **desconocidas**.

3.- Secuencia oculta aleatorización



- Ideal: comunicación indirecta o a distancia entre investigador y central de aleatorización.
- Evita: **tendencia** (consciente o no) a incluir ciertos pacientes, **(st f los de mejor pronóstico)** en el tt^o experimental.

• ***Previene el sesgo de selección !***

Medidas de ocultación de la aleatorización

Medidas de ocultación **apropiadas:**

Esquema aleatorio centralizado

Envases numerados o codificados

Sistema informatizado en el centro de investigación o codificado

Sobres de asignación (especificando detalles)

Medidas de ocultación **confusas:**

Uso de sobres

Asignación aleatoria correcta (pero sin detalles)

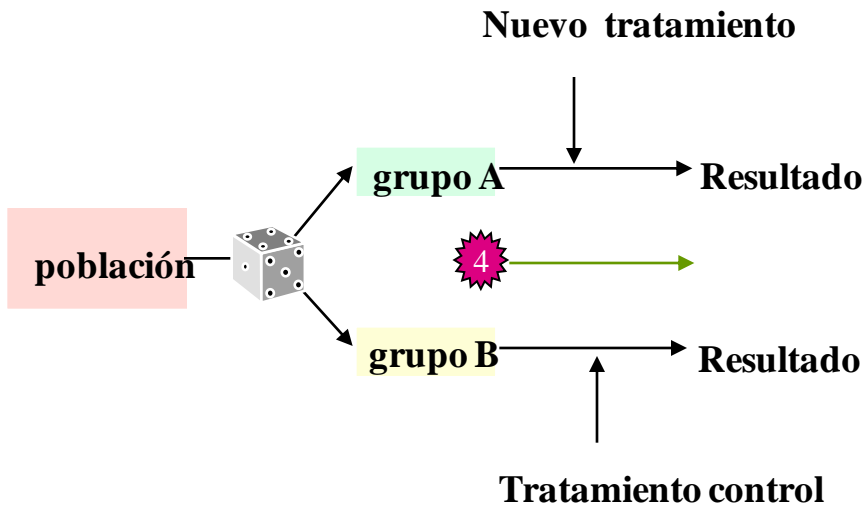
Medidas de ocultación **inapropiadas:**

Alternancia

Número de historia, fechas de nacimiento, días de la semana, etc

Procedimiento de asignación totalmente transparente

4.- Cegamiento (enmascaramiento)



- Evita las **cointervenciones** diferenciales y la **evaluación subjetiva** de los resultados.
 - A veces: no es posible (pe. en cirugía, etc.)
- ...intentar al menos en la evaluación de resultados.

- ***Previene el sesgo de detección !***

Beneficios del cegamiento

Pacientes:

- Menor posibilidad de una respuesta (física o psíquica) debida al tto
- Mejor cumplimiento
- Menor posibilidad de que busque cointervenciones adicionales
- Menos probable de que abandone el estudio

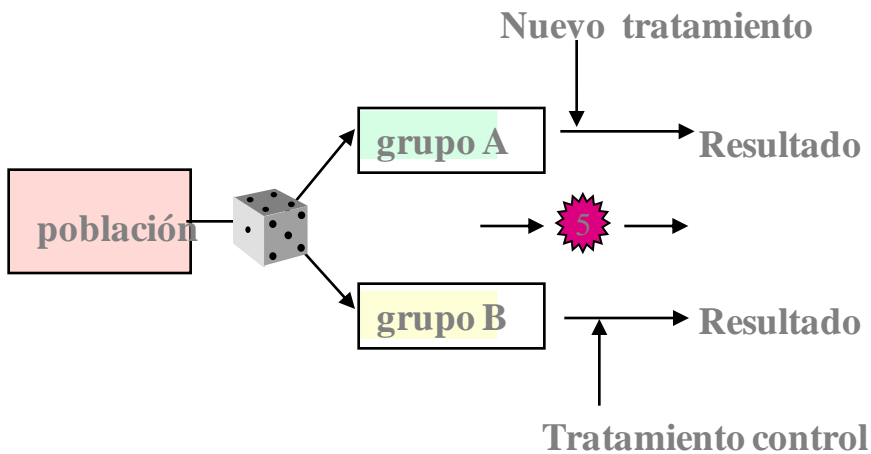
Investigadores:

- Menor posibilidad de que transfieran sus preferencias o actitudes a los pacientes
- Menor probabilidad de administración diferencial de cointervenciones
- Menor probabilidad de ajustar dosis o retirar pacientes de manera diferenciada
- Menor probabilidad de animar o desanimar a los participantes para que continúen en el estudio

Evaluadores:

- Menor posibilidad de una evaluación sesgada de las variables (pte de las subjetivas)

5.- Seguimiento completo



- El resultado de los **pacientes perdidos** podría haber cambiado el resultado global del estudio.
- Más grave si hay una \neq imp. en el nº de pérdidas en los dos grupos.
- Análisis de sensibilidad

• ***Previene el sesgo de desgaste !***

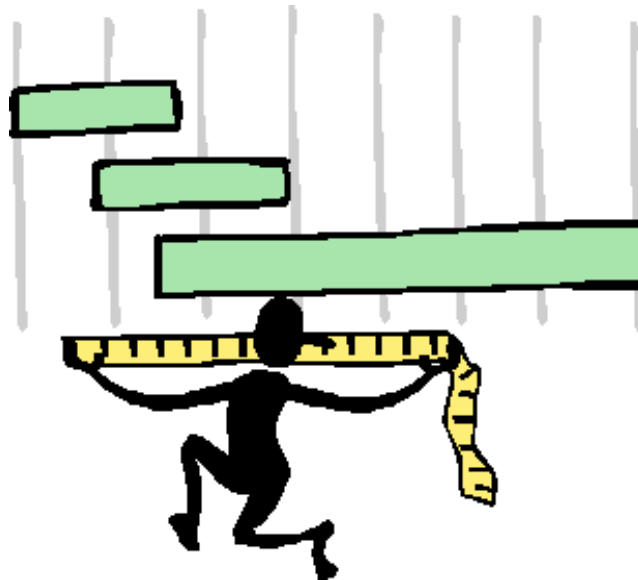
Estrategias del manejo de las pérdidas

- **1. Rechazar el estudio**
- **2. Exclusión**
- **3. Análisis por tratamiento**
- **4. Análisis por intención de tratar**

7.- Expresión de los resultados

La “p”
y

el “IC”



Valor de p:

- $P < 0.05$ valor convencional
- Indica que la diferencia detectada tiene menos del 5% de posibilidades de que se haya producido por azar
- Arbitrariamente se le atribuye el valor de que la diferencia encontrada “es estadísticamente significativa”

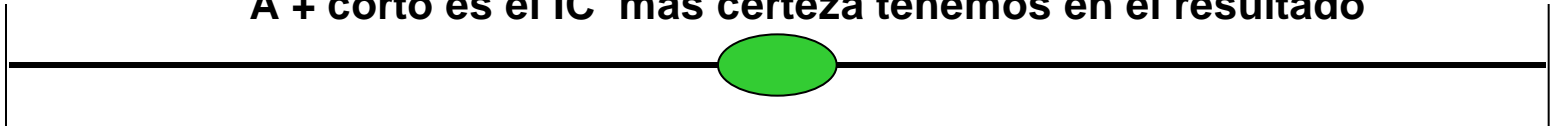
¡¡ No indica para nada que la diferencia sea clínicamente importante !!

Mejor utilizar IC

- **95% IC (intervalo de confianza)**

**Rango dentro del cual está el valor real
(con un 95% de confianza)**

A + corto es el IC mas certeza tenemos en el resultado



Si el IC cruza la línea del 1 (=> no efecto terapéutico), la intervención podría no ser beneficiosa y, en cambio, tener efectos perjudiciales.

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot		RA:	Riesgo Absol.
Experim.	3	97	100	3/100	0.03	RA exp.
Control	5	95	100	5/100	0.05	RA ctrl.

$$3 \times 95 = 285$$

$$5 \times 97 = 485$$

Riesgo Relativo (RR)

- ¿Cuanto es un 3% respecto 5%?
 $0,03 / 0,05 = 0.6$ (60%)

RAR: Reducción Absoluta de Riesgo
 $0.05 - 0.03 = 0.02$

¿Cuanto se ha reducido el riesgo?

$$RRR = RAR / RA \text{ ctrl}; \quad 2\% / 5\% \sim 40\%$$

Odds (suerte, probabilidad)

- ¿Cuanto es 3 respecto 97?; $3 / 97 = 0,031$
- ¿Cuanto es 5 respecto 95?; $5 / 95 = 0,053$

Odds Ratio (OR)

$$0,031 / 0,053 = 0.058$$

>> Interpretable como RR si prevalencia baja

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot	RA:	Riesgo Absol.
Experim.	3	97	100 3/100	0.03	RA exp.
Control	5	95	100 5/100	0.05	RA ctrl.

↓
RAR: Reducción Absoluta de Riesgo
 $0.05 - 0.03 = 0.02$

↓
NNT: Nº Necesario a Tratar
 $1 / \text{RAR}; 1 / 0.02 = 50$

Si de 100 he salvado 2; para salvar a 1 ¿cuantos hubiera tenido que tratar?

Nº de personas que se necesitaría tratar
 para producir, o evitar, la aparición de un evento determinado

por ejemplo: Nº de niños con asma persistente que han de recibir el nuevo tratamiento para prevenir 1 ingreso

RR, RRR, RAR y NNT

Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
Control	Exp				
Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT

RR, RRR, RAR y NNT

RR : riesgo relativo

%RRR : % de reducción del riesgo relativo

RAR: reducción absoluta del riesgo

NNT: número necesario a tratar

	Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 32	0 ' 67	0 ' 44	2

RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0'65	0'21	0'32	0'67	-0'44	2



65%



21%

RR, RRR, RAR y NNT

Medida	Evento		R _{exp} /R _c	RRR	RAR	1/RAR
	Control	Exp				
	R _c	R _{exp}	RR			NNT
Muertes	0'65	0'21	0'32	0'67	-0'44	2

Hay aprox. la tercera parte de muertes en el grupo experimental que en el control

65%

21%

RR, RRR, RAR y NNT

La disminución relativa de mortalidad es de 67,8%

Medida	Control	Exp	Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0'65	0'21	0'323	0'678	-0'44	2

65%

21%

RR, RRR, RAR y NNT

Medida	Evento		R _{exp} /R _c	RR	RRR	RAR	1/RAR
	Control	Exp					
Muertes	0'65	0'21	0'323	0'678	-0'44	2	

Hay un 44% menos de muertes en el grupo experimental que en el control

65%

21%

RR, RRR, RAR, NNT

Por cada 2 pacientes que trate con el fármaco experimental evitaré 1 muerte más que si tratara con el fármaco control

Medida	Evento		R _{exp}	RR	RRR	RAR	1/RAR
	Control	Exp					
	R _c	R _{exp}					NNT
Muertes	0'65	0'21		0'323	0'678	-0'44	2

65%

21%

Relación entre resultados y verdadera diferencia

CONTRASTE DE HIPOTESIS

Decir que SI hay diferencia
... cuando NO LA HAY

		Verdadera Diferencia	
		Diferencia (Ho falsa) Presente	Verdadera (Ho verdadera) Ausente
Conclusión de la prueba estadística	Resultado diferente (tto OK) Rechazamos Ho	No error (correcto)	Error tipo I (α)
	Resultado no diferente Aceptamos Ho	Error tipo II (β)	No error (correcto)

Decir que NO hay diferencia
... cuando SI LA HAY

Precisión y validez (interna y externa) del ensayo clínico



**Meta investigación:
agudeza en la
medición**

The diagram consists of a central rectangular box on the left with a blue border. From the top-right corner of this box, a blue arrow points diagonally upwards and to the right. From the bottom-right corner of the box, a blue arrow points diagonally downwards and to the right. These two arrows point towards two separate text blocks on the right side of the image. The top block is labeled 'PRECISIÓN' and the bottom block is labeled 'VALIDEZ'. Both labels are in red, and their definitions are in blue.

PRECISIÓN:
carencia de ERROR
ALEATORIO

VALIDEZ:
carencia de ERROR
SISTEMÁTICO

	Error aleatorio (PRECISIÓN)	Error sistemático (VALIDEZ)
Estrategias en la fase de análisis	Calcular la significación estadística o los intervalos de confianza	Tener buen criterio: leer un texto de epidemiología clínica (ver bibliografía)
Estrategias en la fase de diseño	Aumentar el tamaño de la muestra o incrementar la precisión	Mejorar el diseño

a) Validez interna

Es la respuesta a la pregunta:

¿son correctas las conclusiones del estudio para los pacientes que están siendo estudiados?

Para conseguir una buena calidad se deben minimizar los:

- **Errores aleatorios: por azar**
- **Errores sistemáticos (o sesgos): por diseño o medición imperfectos**

SESGOS potenciales en los EC (1)

- **Asignación a los grupos de tratamiento:**

- Asignación no aleatoria
- Asignación pseudoaleatoria
- Falta de ocultación de la asignación

- **Enmascaramiento:**

- Falta de enmascaramiento o enmascaramiento incompleto del observador
- Falta de enmascaramiento o enmascaramiento incompleto del paciente
- Análisis estadístico no enmascarado

- **Seguimiento de los participantes:**

- Insuficiente descripción de los retirados y los abandonados

- **Análisis estadístico:**

- Análisis que no respeta la asignación a los tratamientos
- Aplicación de técnicas estadísticas incorrectas
- Análisis de subgrupos sobrevalorados

SESGOS potenciales en los EC (2)

- **Otros aspectos del diseño:**

- Uso de variables intermedias o “subrogadas”, en lugar de variables clínicas
- Ensayos cruzados

- **Aplicabilidad:**

- Insuficiente aplicación de sistemas de monitorización y de garantía de calidad
- Ensayos unicéntricos en lugar de multicéntricos
- Publicación en revistas de menor difusión
- Ensayos financiados por la industria farmacéutica publicados en suplementos de revistas médicas

Algunos errores sistemáticos y su solución

- **Sesgo de selección:**
 - Diferencias sistemáticas de los grupos a comparar
 - **Solución: ASIGNACION ALEATORIA Y OCULTA**
- **Sesgo de realización:**
 - Diferencias en la atención sanitaria proporcionada independiente de la intervención en estudio.
 - **Solución: CIEGO**
- **Sesgo de desgaste:**
 - Diferencias sistemáticas en el tratamiento de las pérdidas.
 - **Solución: Descripción explícita de lo ocurrido con las pérdidas ITT - Análisis de sensibilidad.**
- **Sesgo de detección:**
 - Diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados
 - **Solución: CIEGO**

b) Validez externa

Es la respuesta a la pregunta:

¿son aplicables las conclusiones del estudio para mis pacientes?

Es el grado en que los resultados y conclusiones de un estudio clínico pueden ser aplicados (extrapolados o generalizados) a otros contextos

IMPORTANTE:

Cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, *outcomes* (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (**PEcOt**). Esos elementos de un estudio nunca serán idénticos en cualquier otra situación. Por eso cuanto más generales o amplios hayan sido en el estudio, en más diferentes contextos serán aplicables sus conclusiones