

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina
UNAM

Dra. Laura Moreno Altamirano

Facultad de Medicina



Ensayo clínico controlado o ensayo terapéutico controlado introducción

- Es la base científica más sólida y confiable para la evaluación de diferentes alternativas de acción o maniobras terapéuticas es el **Ensayos Clínico Controlado (ECC)**



Ensayo clínico controlado o ensayo terapéutico controlado

Introducción

- ❑ Actualmente no es posible aceptar supuestos beneficios de una intervención si éstos no han sido adecuadamente probados con un ECC
- ❑ En muy contadas ocasiones es factible aceptar resultados de una intervención sin necesidad de realizar un ECC



OBJETIVO

- Dar respuestas concretas a preguntas de investigación clínica relacionadas con la evaluación de las intervenciones terapéuticas.
- Tanto para conocer sus beneficios potenciales como sus efectos negativos.
- Para llevar a cabo análisis de costos.



JUSTIFICACIÓN

Los resultados que se pretenden obtener deber ser

- ❑ **Trascendentes**
Que garanticen un avance terapéutico

- ❑ **Factibles**
Que se cuente con el suficiente número de pacientes, recursos materiales, financieros y de tiempo.

- ❑ **Éticos**



Definición

- ❑ Estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, experimental, aleatorio, ciego y en ocasiones estratificado.
- ❑ Tiene la finalidad de comparar el efecto y el valor de una intervención en contra de un grupo control o testigo



Definición de criterios

- ❑ **Prospectividad.** Garantiza que la respuesta sea observada sólo después de la intervención.
- ❑ **Comparatividad.** Permite que grupos semejantes “iguales”, que difieren en la condición de intervención y no intervención, sean comparados con el fin de relacionar causalmente la respuesta de la intervención



Definición de criterios

- ❑ **Experimental.** Se refiere la existencia de una intervención controlada por parte del investigador, es decir, interfiere en el fenómeno estudiado.
- ❑ **Longitudinal.** Hace referencia al seguimiento de la población, es decir, a la medición de la o las variables estudiadas en más de dos ocasiones.



Solidez de los ECC

- Aleatorización
- Cegamiento
- Estratificación



Aleatoriedad

- ❑ Es la mejor manera de garantizar que todos los factores positivos o negativos, conocidos o desconocidos, sean distribuidos de manera homogénea entre los grupos a comparar.
- ❑ Permite eliminar sesgos en la aplicación de la intervención

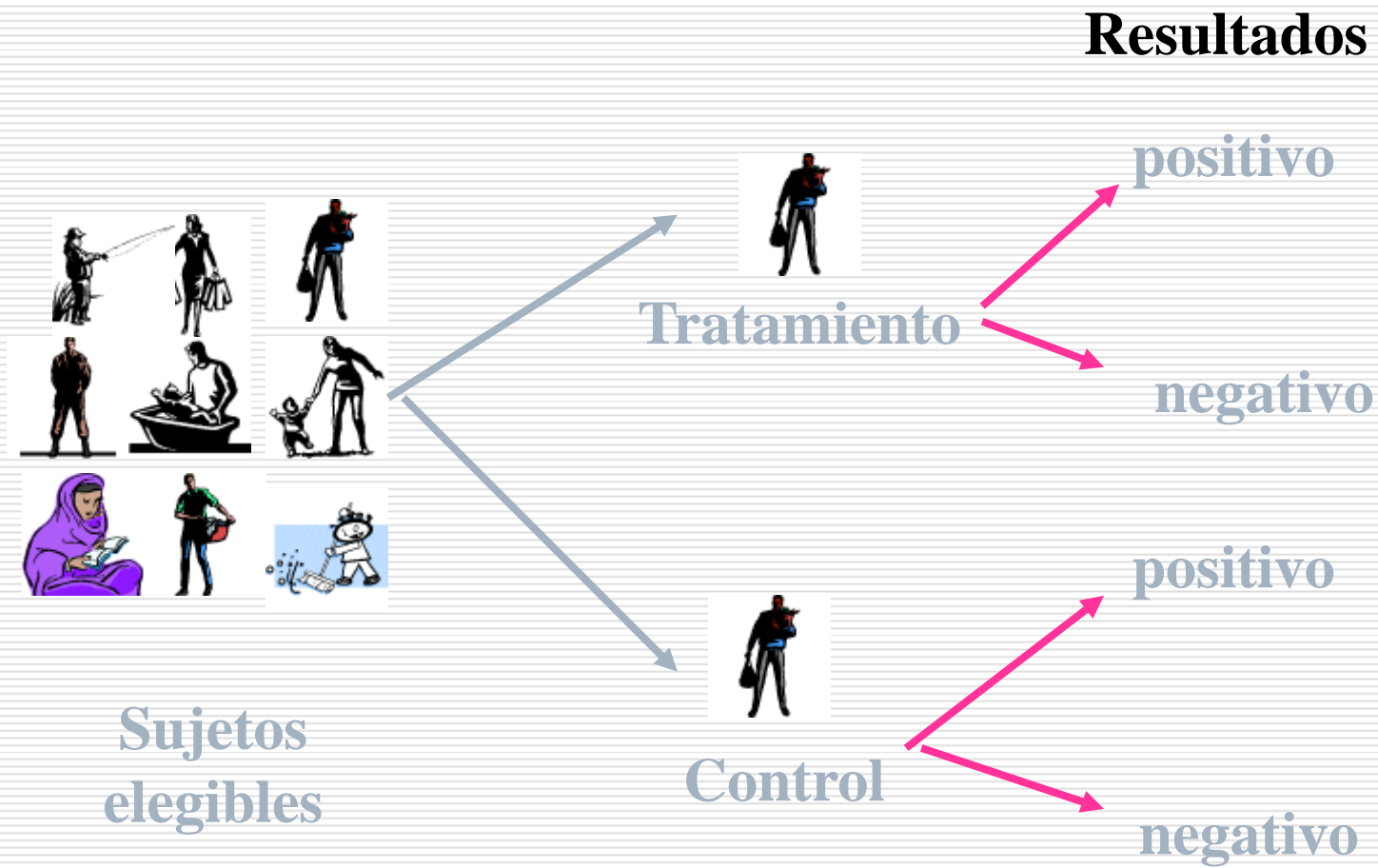


Aleatoriedad o Sorteo

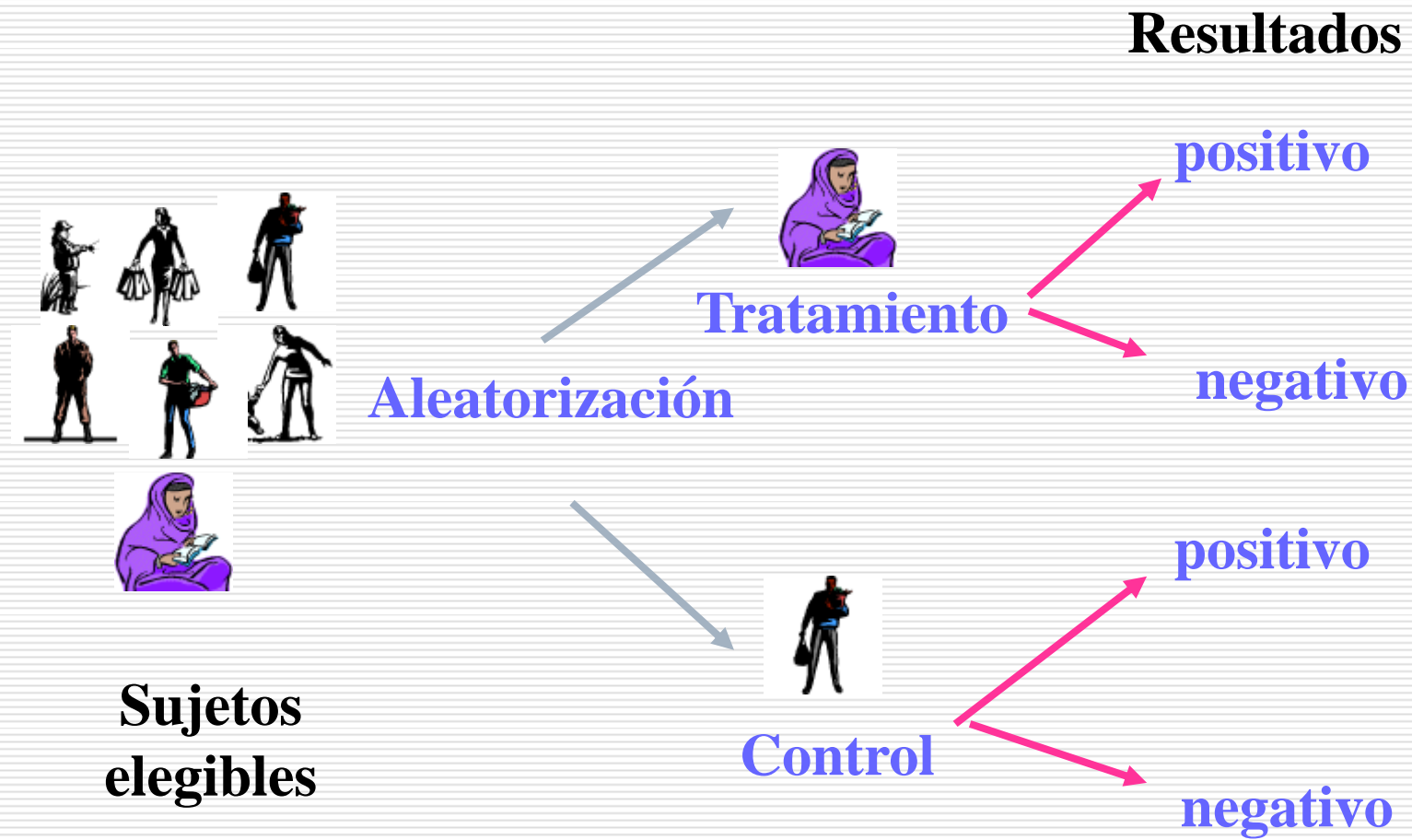
- ❑ **Tiene dos finalidades básicas.**
- ✓ Que las características inherentes a cada sujeto se distribuyen al azar sin que intervenga el investigador para hacer la selección de los pacientes o tratamientos
- ✓ Elimina la posibilidad de predecir el resultado.



Asignación de sujetos sin Aleatorización



Asignación Aleatoria



Métodos de sortero o Aleatorización.

Tabla de números aleatorios

Los cuáles están distribuidos de manera que el investigador siga una dirección según sean nones o pares.

Programas estadísticos en computadora



Condición

- Que los sujetos de los grupos por estudiar sean semejantes, es decir, que sean comparables



Estratificación

- Control de factores que pueden afectar el resultado de la intervención
- Garantizar la homogeneidad en los grupos de intervención y evitar sub o sobrevaloración de la maniobra en estudio.
- En conveniente cuando el tamaño de muestra es pequeño
- Se estratifica con la finalidad de evitar SESGO.

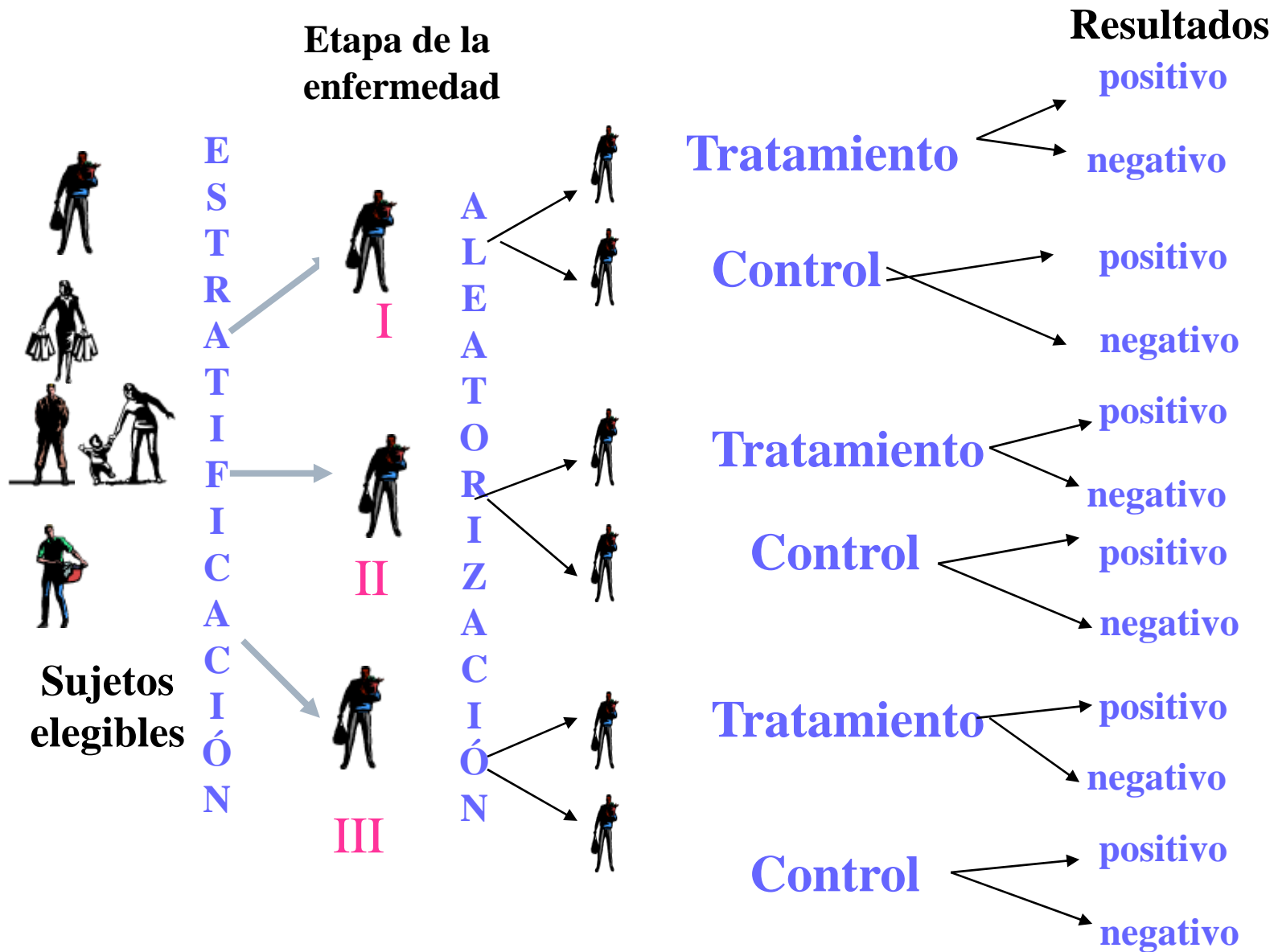


Estratificación

- Se estratifica por edad, sexo, pronóstico de la enfermedad, estadio de la enfermedad, etc
- Aún a pesar de la aleatorización hay factores que contribuyen a modificar el resultado



Asignación Aleatoria



Cegamiento

- Desconocimiento por parte de los participantes en el estudio sobre el tipo específico de intervención.
- Evita sesgos de evaluación
- Distribuye el efecto placebo entre los grupos en estudio
- Puedes estar cegados:
 - ✓ Investigador/evaluador
 - ✓ Paciente
 - ✓ Analista



Administración a ciegas

- ❑ El cegamiento no se refiere únicamente al desconocimiento por parte del **paciente** y **médicos** en cuanto a tipo de tratamiento.
- ❑ Es aplicable a quien realiza la evaluación de los resultados, tanto clínicos como **estadísticos**, que bajo estas circunstancias sólo se guiarán por los números de los casos.



Administración a ciegas

- ❑ Se refiere a la manera de aplicar los tratamientos e intervenciones.
- ❑ Se realiza con la finalidad de distribuir de modo equitativo el efecto placebo que todas las intervenciones pueden tener.



¿Cuándo no es posible el cegamiento?

- Intervenciones quirúrgicas
- Tratamientos de distinta forma de administración
- Hay que considerar uso de “dobles placebos”



Efecto placebo

- Se observa que tanto los clínicos como los pacientes cuando saben que se está aplicando un tratamiento activo, el deseo de curación del paciente y el de éxito del médico surten el efecto placebo.
- Iatrogénicas**
- Ética**



Lo primero es...
NO HACER DAÑO



Nuevos medicamentos

Investigación básica

- Síntesis de medicamentos
- Estudios preclínicos**

Teratógeno

Reproducción

Dosis letal

Farmacología



Nuevos medicamentos

Desarrollo

Fase clínica I

Farmacocinética

Farmacodinámica

Fase clínica II

Eficacia

Dosis



Nuevos medicamentos

Fase clínica III

ECC

Seguridad

Eficacia

Fase Clínica IV

Fármacovigilancia



¿Cuándo realizar un ECC?

- En la fase III**, cuando se han cumplido las etapas preclínicas y clínicas de los estudios farmacológicos
- Para contestar preguntas clínicas sin respuesta
- Cuando los estudios previos tienen fallas metodológicas



Fases de la investigación farmacológica

Fase de la investigación	Se realiza en	Objetivos
Farmacología experimental o etapa pre-clínica	En dos o tres especies inferiores	Evaluar efectos sobre: reproducción, teratogénesis, toxicidad, dosis letal media, carcinogenicidad
Etapa clínica I	Seres humanos voluntarios sanos	Farmacocinética Farmacodinamia
Etapa clínica II	Seres humanos: enfermos Serie de casos	Evaluación terapéutica
Etapa clínica III	Seres humanos ECC	Eficacia y seguridad



Hipótesis

- **Hipótesis de trabajo:** es más efectivo el esquema de quimioterapia A que el esquema de quimioterapia B.
- $H_0 =$ **hipótesis nula**
- $H_0 = A \neq B$

$H_0 =$ no hay diferencia entre los esquema de quimioterapia A y B.

No hay diferencias estadísticamente significativas.



Hipótesis estadística

- Si al final del estudio se rechaza la hipótesis nula, significa que **sí hay DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS**, al nivel propuesto por el investigador.

$P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$



Errores

❑ Error tipo I (Alfa)

Asegurar erróneamente que **SÍ** existen diferencias estadísticamente significativa cuando en realidad **NO** las hay

❑ Error tipo II (Beta)

Asegurar erróneamente que **NO** existen diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad **SÍ** las hay



Metodología

SELECCIÓN DE PACIENTES

Definir claramente los criterios de inclusión, selección y de eliminación

Definir los criterios de éxito y fracaso

Método de aleatorización

Tiempo de cegamiento

Si se rompe el código de aleatorización como resolver.



Diseños de ECC

Estudio en paralelo.

Cada grupo recibe una alternativa distinta.

Estudio de tipo cruzado.

El mismo sujeto recibe de manera alterna los dos tratamientos, convirtiéndose en su propio control.



Diseños de ECC

□ Estudio pareado.

Por pares, un grupo recibe el tratamiento activo y el control el placebo o alternativo, la administración debe ser al mismo tiempo para ambos.

□ Secuencial.

Diseño abierto

No se fija antes el número de pacientes

Entran en parejas

Se distribuyen a los tratamientos en forma aleatoria



Variables

❑ **SOCIODEMOGRAFICAS**

Edad, sexo, estado civil

❑ **BIOLOGICAS**

Peso y talla

❑ **DE INTERES PARA EL ESTUDIO**

Diagnóstico, etapa evolutiva de la enfermedad, presencia de signos y síntomas, apego al tratamiento



Tamaño de la muestra

- ❑ Se basa en las diferencias que se pretenden mostrar entre el grupo experimental y el grupo control.
- ❑ Entre **más grande sea la diferencia** que se intente probar, **menor será el tamaño** de muestra.
- ❑ Y entre **menor sea la diferencia** esperada, la magnitud de la **muestra será mayor**.



Aspectos éticos

- Declaración de Helsinki
- Comité de ética
- Consentimiento bajo información



Consentimiento bajo información

El consentimiento bajo información se refiere a la autorización que un paciente otorga a un médico para que éste lo someta a un procedimiento médico o quirúrgico, de diagnóstico o de investigación



Consentimiento bajo información

Se le explica al paciente que estará participando en un estudio experimental.

- Que la asignación de tratamiento se realizara de manera aleatoria.**
- Que ni el paciente ni su médico saben cuál es el tratamiento que le corresponde.
- Cuál es su enfermedad.**
- Cuáles son los efectos secundarios potenciales y la toxicidad de su tratamiento
- Que el paciente puede optar por no participar en el estudio, o bien abandonarlo en cualquiera de sus etapas, sin menoscabo de su tratamiento.**



Autonomía individual

- La **comprensión** del individuo sobre el procedimiento al que se someterá
- La **voluntad** para participar en él
- Derecho a **no participar**
- Derecho **al abandono**
- Derecho **al mismo trato**
- Confidencialidad**



Aspectos éticos

- ❑ **Los ECC tienen con base legal para su desarrollo, la Declaración de Helsinki, ratificada en subsecuentes reuniones sobre investigación y ética.**

- ❑ 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964.
- ❑ 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975
- ❑ 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983
- ❑ 18a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989



Aspectos éticos

- ❑ Al demostrar la superioridad de un tratamiento, la mitad de los sujetos que intervienen en estos estudios reciben un tratamiento inefectivo (inclusive un placebo).
- ❑ Esta es una de la mayores críticas a estos estudios.



Aspectos éticos

- Cuando la asignación al tratamiento no se realiza con bases clínicas, sino que descansa en el proceso de aleatorización. Suele suceder que el tratamiento presumiblemente efectivo no se administra a pacientes que tienen posibilidades de mejoría.



Niveles de evidencia de los estudios terapéuticos

Nivel	Estudios terapéuticos
1	Estudios clínicos controlados con bajas falsas positivas (alfa) y bajas Falsas negativas (beta). Estudios con alto Poder
2	Estudios clínicos controlados con numerosos resultados falsos positivos y falsos negativos.
3	Estudios clínicos no controlados, seguidos en el tiempo (cohorte)
4	Estudios clínicos no controlados, seguidos en el tiempo y comparados con patrones históricos
5	Serie de Casos sin Controles.

