

Todo lo que conviene saber sobre estudios de intervención terapéutica (el ENSAYO CLÍNICO)



Javier González de Dios

Servicio de Pediatría.

Hospital General Universitario de Alicante

Co-director de la revista “Evidencias en Pediatría”

Curso: ¿Cómo sobrevivir a la PBE?

Valencia, 26 marzo 2010

Tipos de estudios epidemiológicos



Experimentales

**Manipulación
Aleatorización**

Cuasi-experimentales

**Manipulación
No aleatorización**

No experimentales

**No manipulación
No aleatorización**

Decriptivos:

1. Base poblacional:

- Estudios ecológicos

2. Base individual:

- Transversales / prevalencia
- Series de casos
- Casos único

Analíticos:

1. Observacionales:

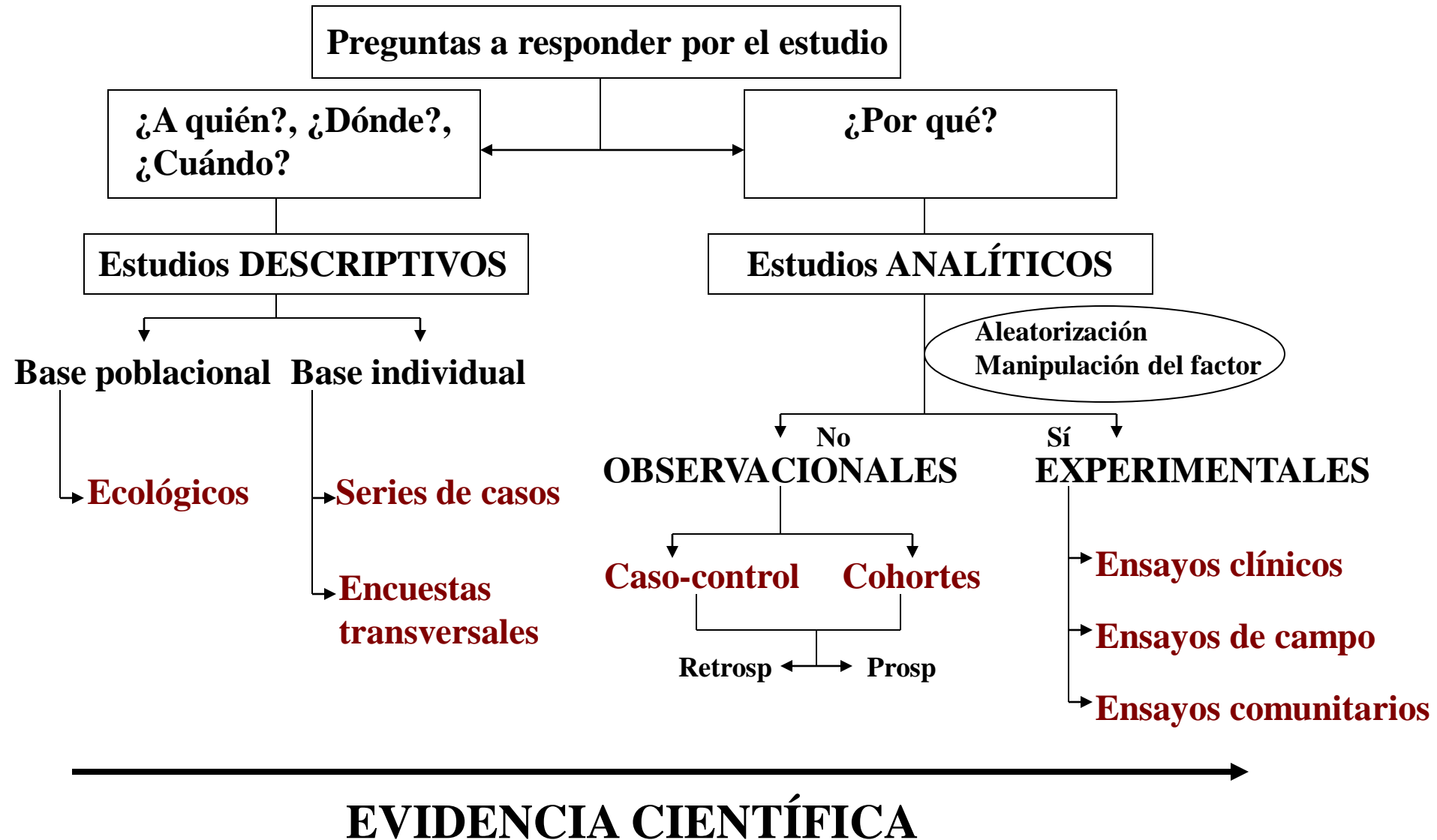
- Estudios de casos y controles
- Estudios de cohortes

2. Experimentales:

- Ensayo clínico
- Ensayo de campo
- Ensayo comunitario

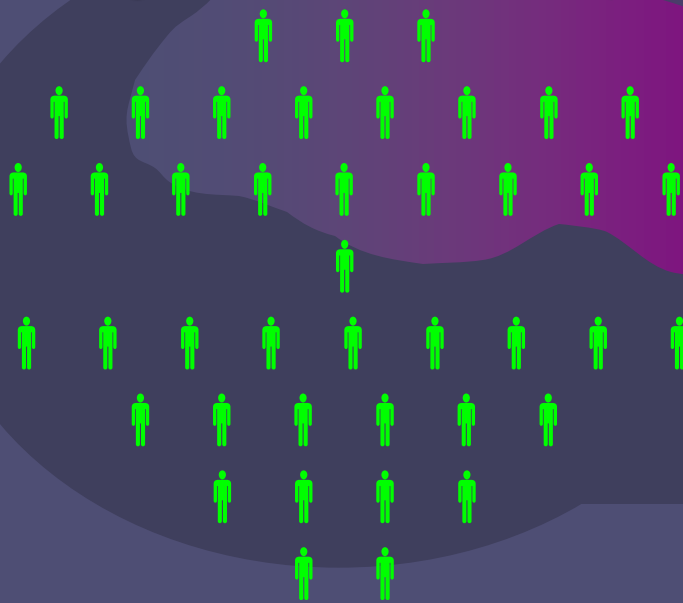
Calidad de la evidencia científica-

TIPOS DE DISEÑO:



Estudios de cohortes

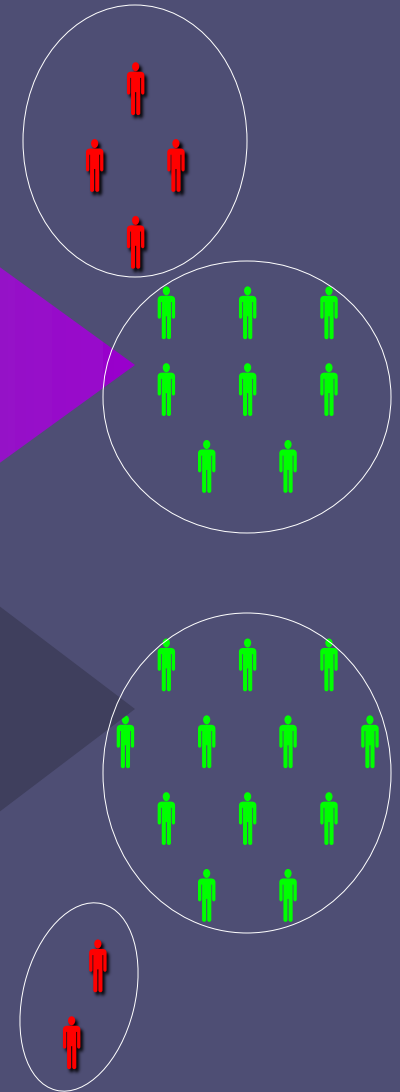
Población en Riesgo.



Expuestos

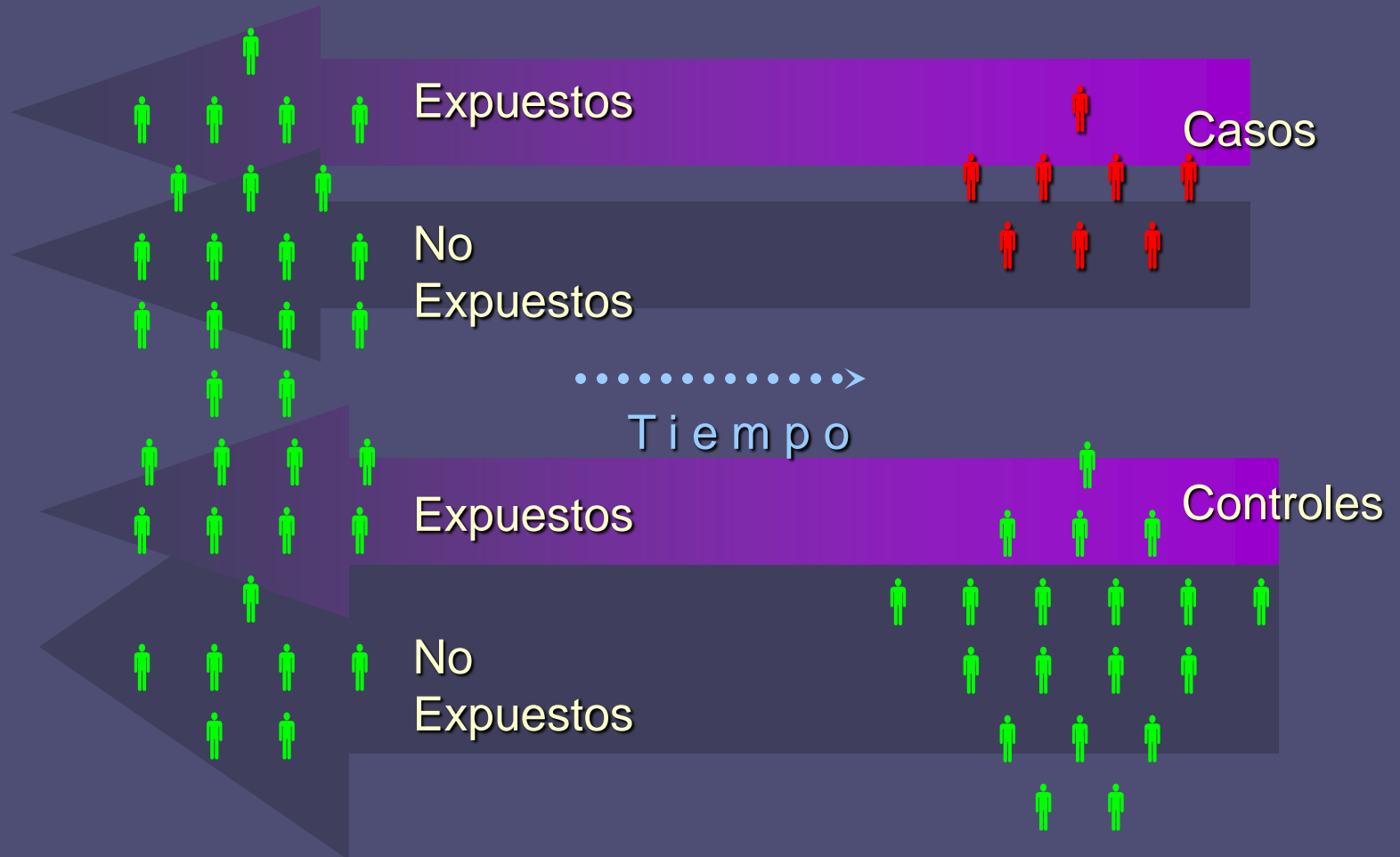
Tiempo
.....>

No Expuestos



Diseño apropiado para estudios de ...
PRONÓSTICO
... RIESGOS

Estudios de Casos-control

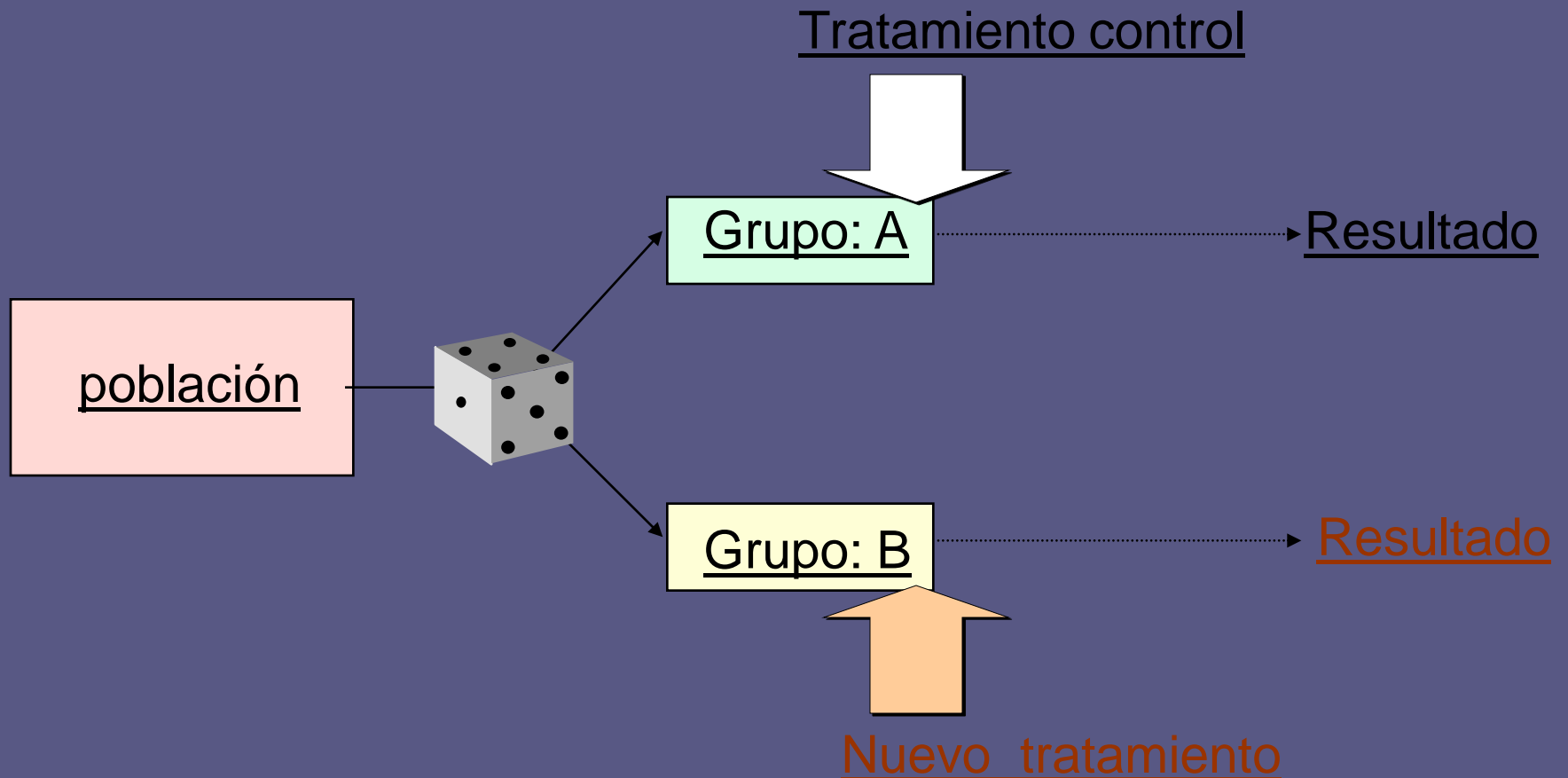


Diseño apropiado para estudios sobre CAUSALIDAD

Punto de Partida

ECA

ensayos clínicos controlados aleatorizados



La importancia de los ECA

Cómo discriminar los tratamientos

eficaces (los que tienen más probabilidades de producir + beneficios que perjuicios)

... de los que no lo son

(Diferenciar: eficacia --> efectividad --> eficiencia)

Estudios sobre eficacia del dietil-estil-bestrol ante los abortos de repetición

Nº. estudios	Nº pacientes	Nº de RN vivos	
		TRATADOS	CONTROLES
EOs 4 (Estudios observacionales)	2358	85.3 %	56 %
ECAs 3 (Ensayos clínicos controlados)	2175	87.3 %	87.6 %

ECA: una fuente clave de “evidencias”

- **Ensayo clínico**
 - » (estudio experimental prospectivo)
- **Controlado**
 - » (grupo sin tt^0 => placebo o tt^0 estándar)
- **Asignación aleatoria**
 - » (aleatorizado o “randomizado”)

Características del ensayo clínico



Ventajas

Mayor control en el diseño
Menos posibilidades de sesgos
Repetibles y comparables con otras experiencias

Limitaciones

Coste elevado
Limitaciones de tipo ético y responsabilidad en la manipulación de la exposición
Dificultades en la generalización

Los elementos más importantes del ECA son:

MANIPULACIÓN:
que sólo difieran en la intervención que estamos estudiando

ALEATORIZACIÓN:
que las poblaciones sean lo más similares posibles

Clasificación de los ECA:

**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

**Según el propósito
del ECA:**

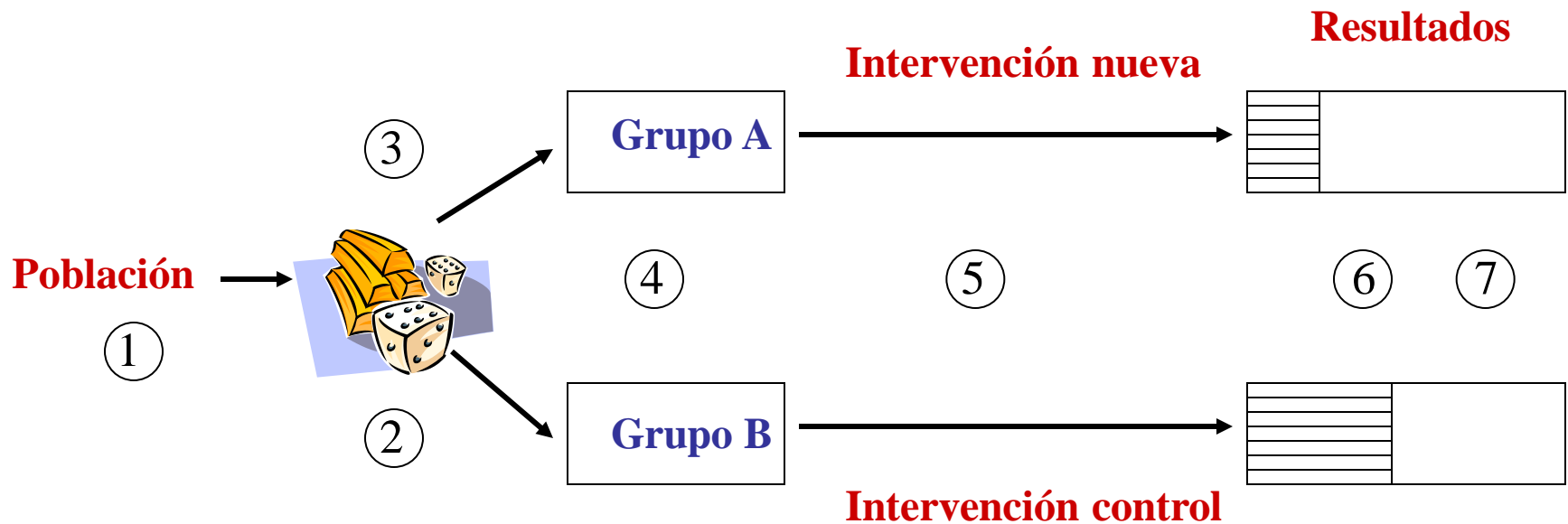
```
graph LR; A[Según el propósito del ECA:] --> B[Explicativo: conocer la eficacia (y seguridad) en condiciones controladas]; A --> C[Pragmático: conocer la efectividad, aceptación y costo de los medicamentos en condiciones reales];
```

Explicativo:
conocer la eficacia (y
seguridad) en condiciones
controladas

Pragmático:
conocer la efectividad,
aceptación y costo de los
medicamentos en
condiciones reales

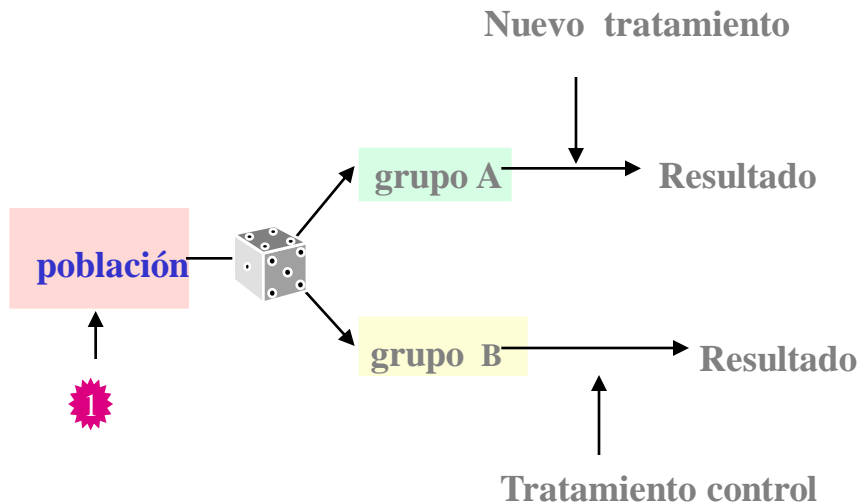
Fundamentos y metodología del ensayo clínico: 7 pasos a seguir





- 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.

El acrónimo PEcOt

P

- el paciente o problema de interés

E

- la exposición o intervención que se va estudiar

c

- la comparación con otra intervención (si procede)

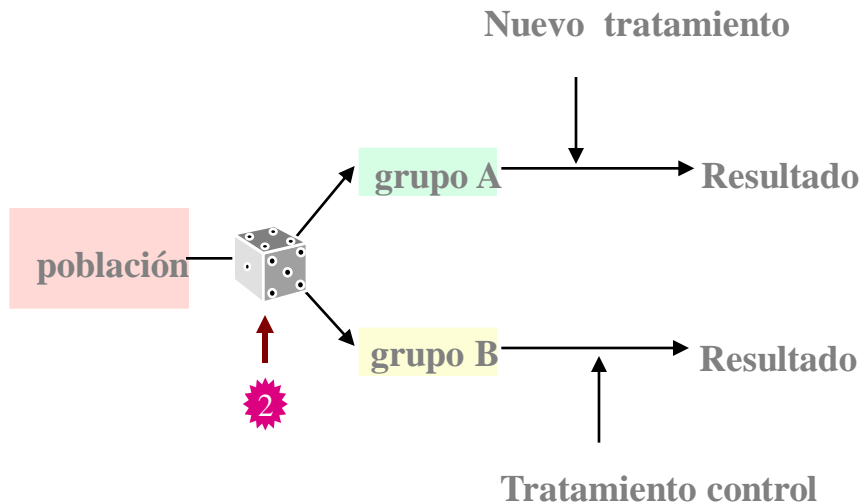
O

- la variable(s) que se valoran

t

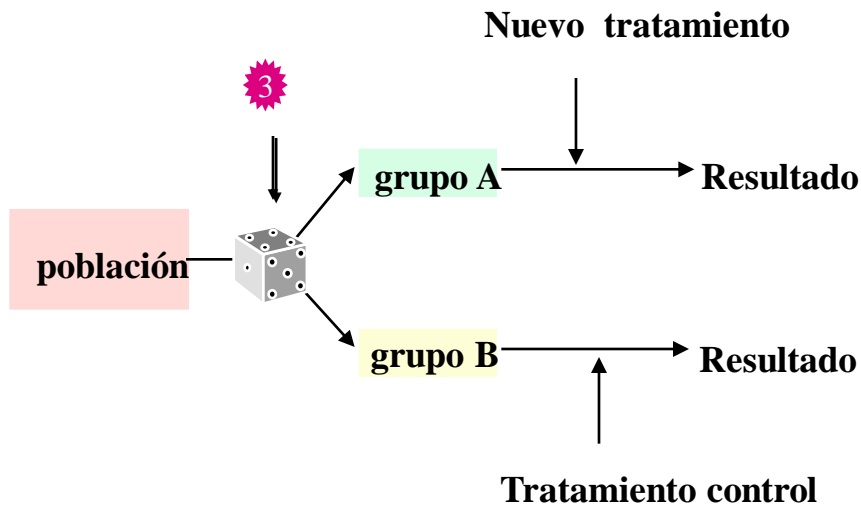
- el tiempo de seguimiento

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)

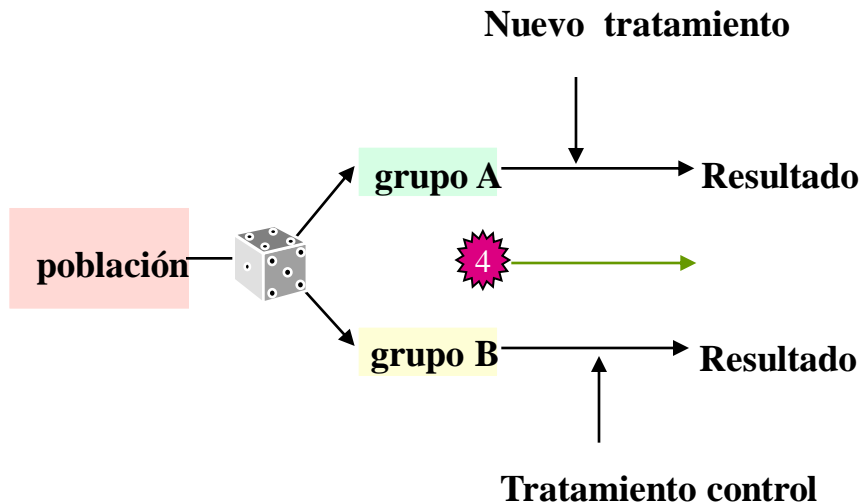
Medidas de ocultación **inapropiadas:**

Alternancia

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

Procedimiento de asignación totalmente transparente

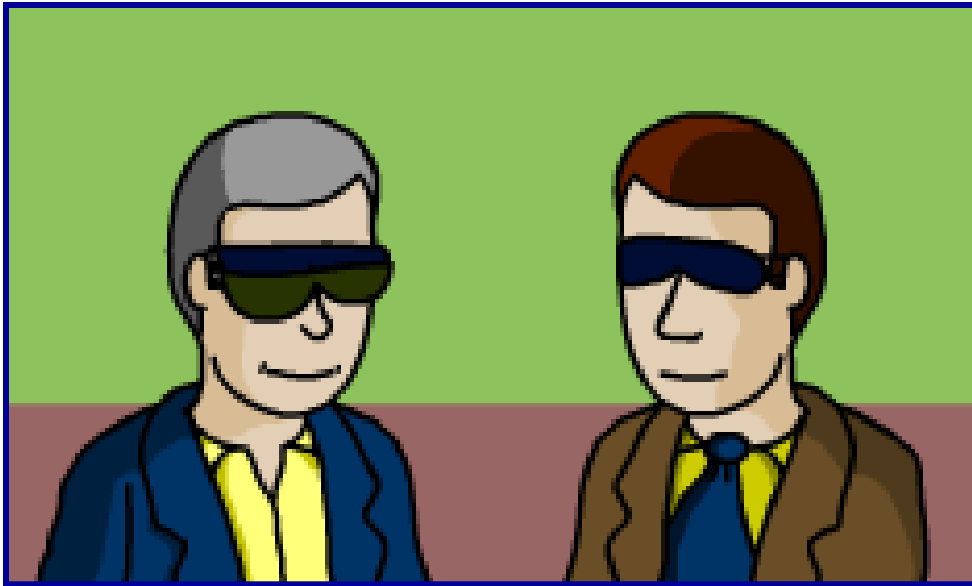
4.- Cegamiento (enmascaramiento)



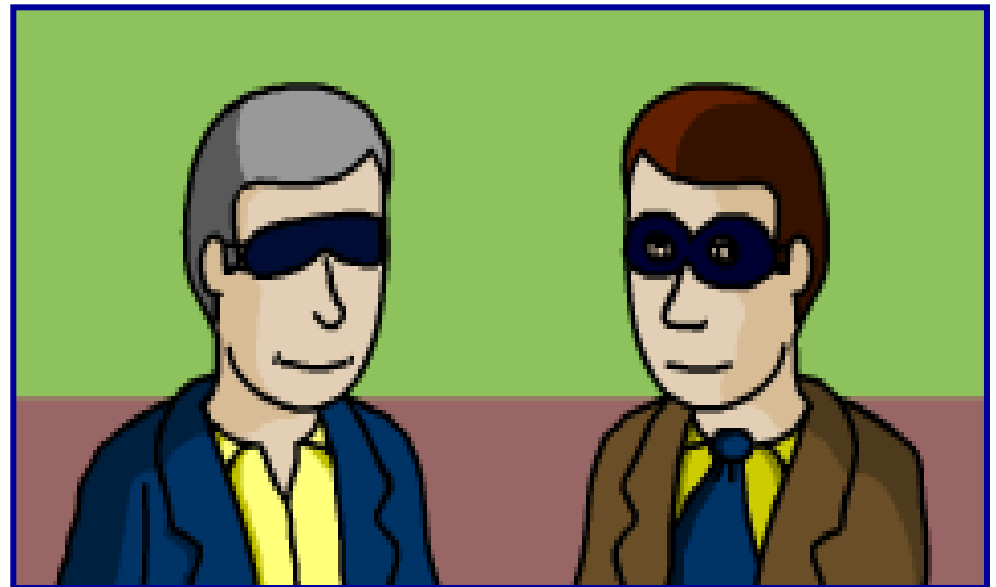
- Evita las **cointervenciones** diferenciales y la **evaluación subjetiva** de los resultados.
 - A veces: no es posible (pe. en cirugía, etc.)
- ...intentar al menos en la evaluación de resultados.

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

Doble ciego vs ciego simple



Ciego simple vs enmascarado



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

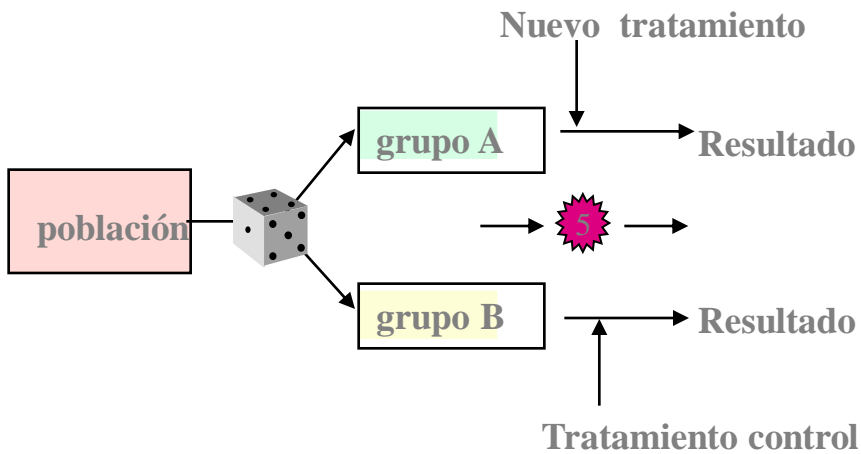
Investigadores:

- 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:

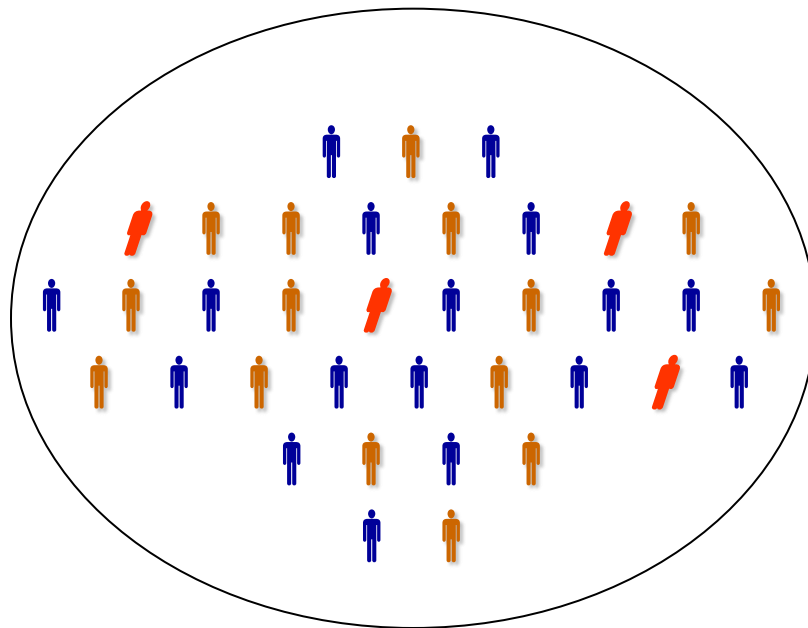
- Menor posibilidad de una evaluación sesgada de las variables (pte de las subjetivas)

5.- Seguimiento completo



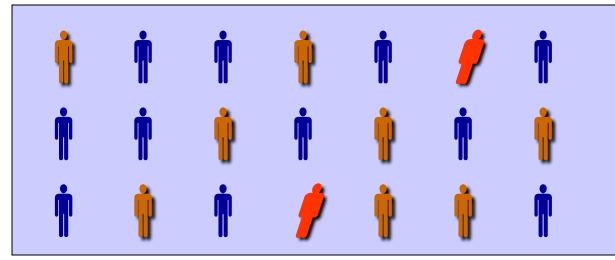
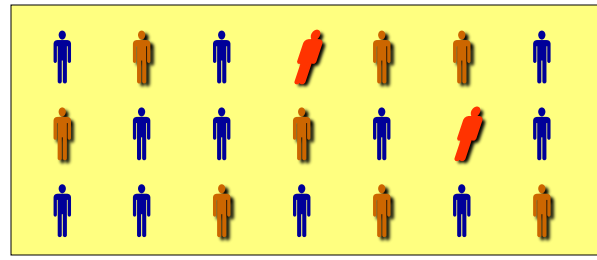
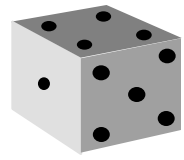
- El resultado de los **pacientes perdidos** podría haber cambiado el resultado global del estudio.
- Más grave si hay una \neq imp. en el nº de pérdidas en los dos grupos.
- Análisis de sensibilidad

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



Riesgo

-  **Bajo**
-  **Medio**
-  **Alto**



Nuevo tt^0 !!

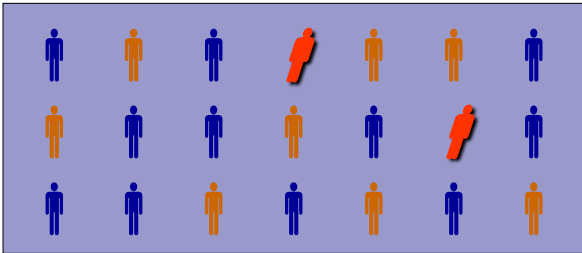
Tt^0 convencional

Algunos pacientes NO recibieron el tt^0 asignado aleatoriamente

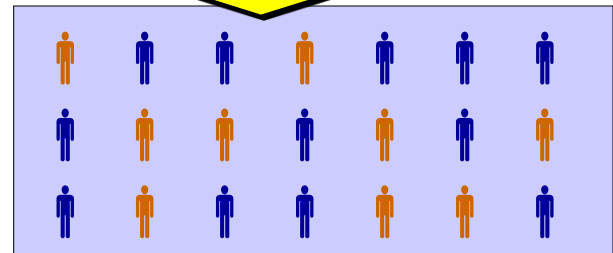
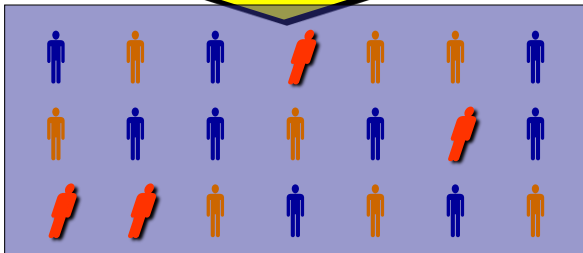
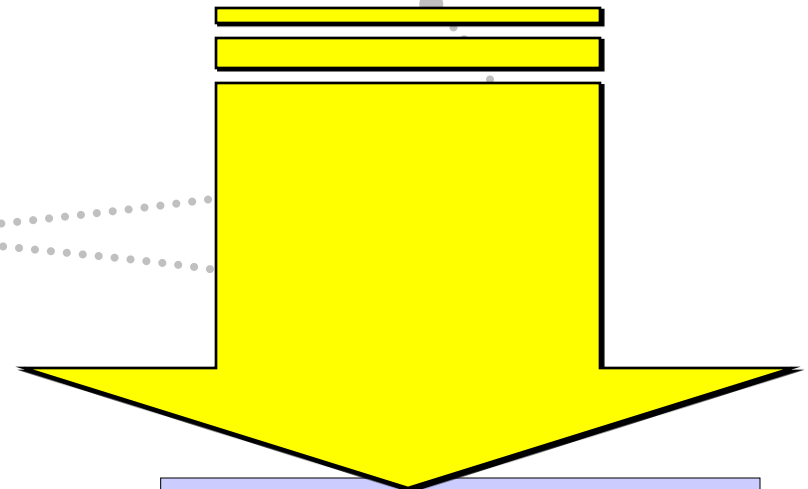
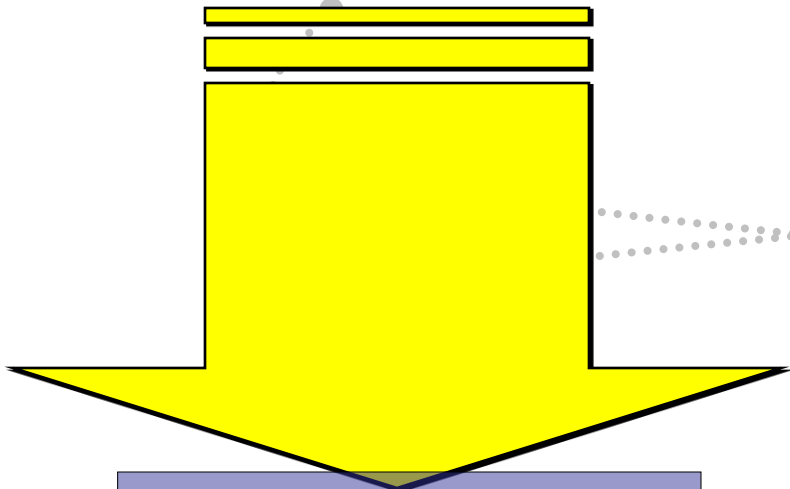
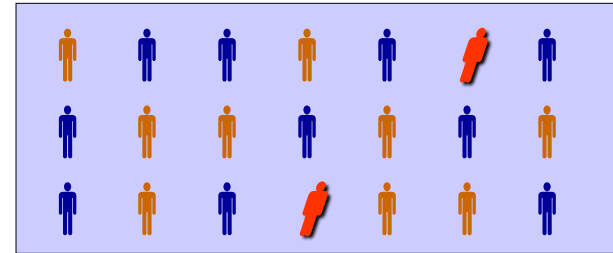
Riesgo

-  Bajo
-  Medio
-  Alto

Nuevo tt^0



Tt^0 convencional

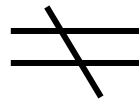
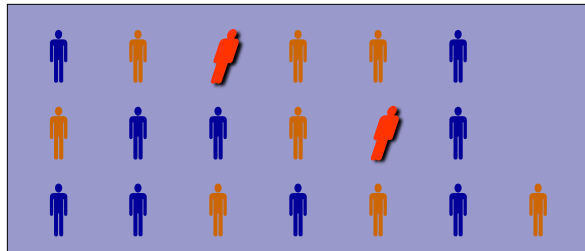
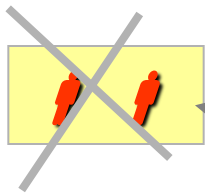
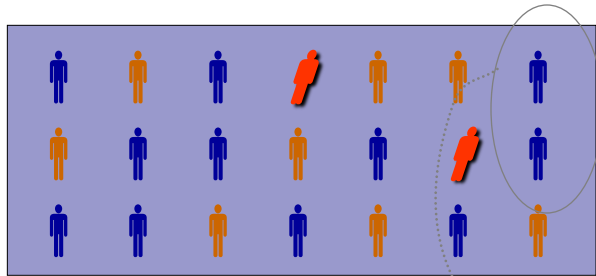


Estrategias del manejo de las pérdidas

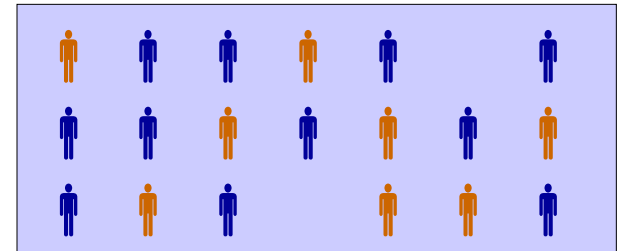
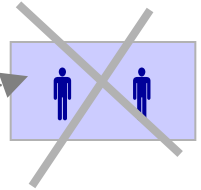
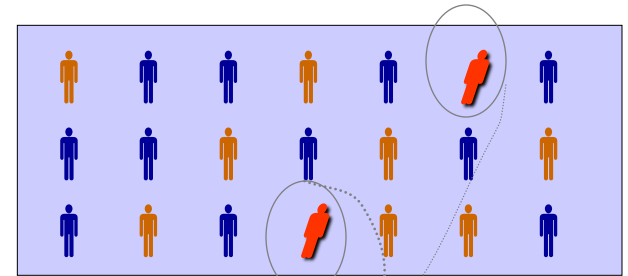
- **1. Rechazar el estudio**
- **2. Exclusión**
- **3. Análisis por tratamiento**
- **4. Análisis por intención de tratar**

Estrategia de exclusión

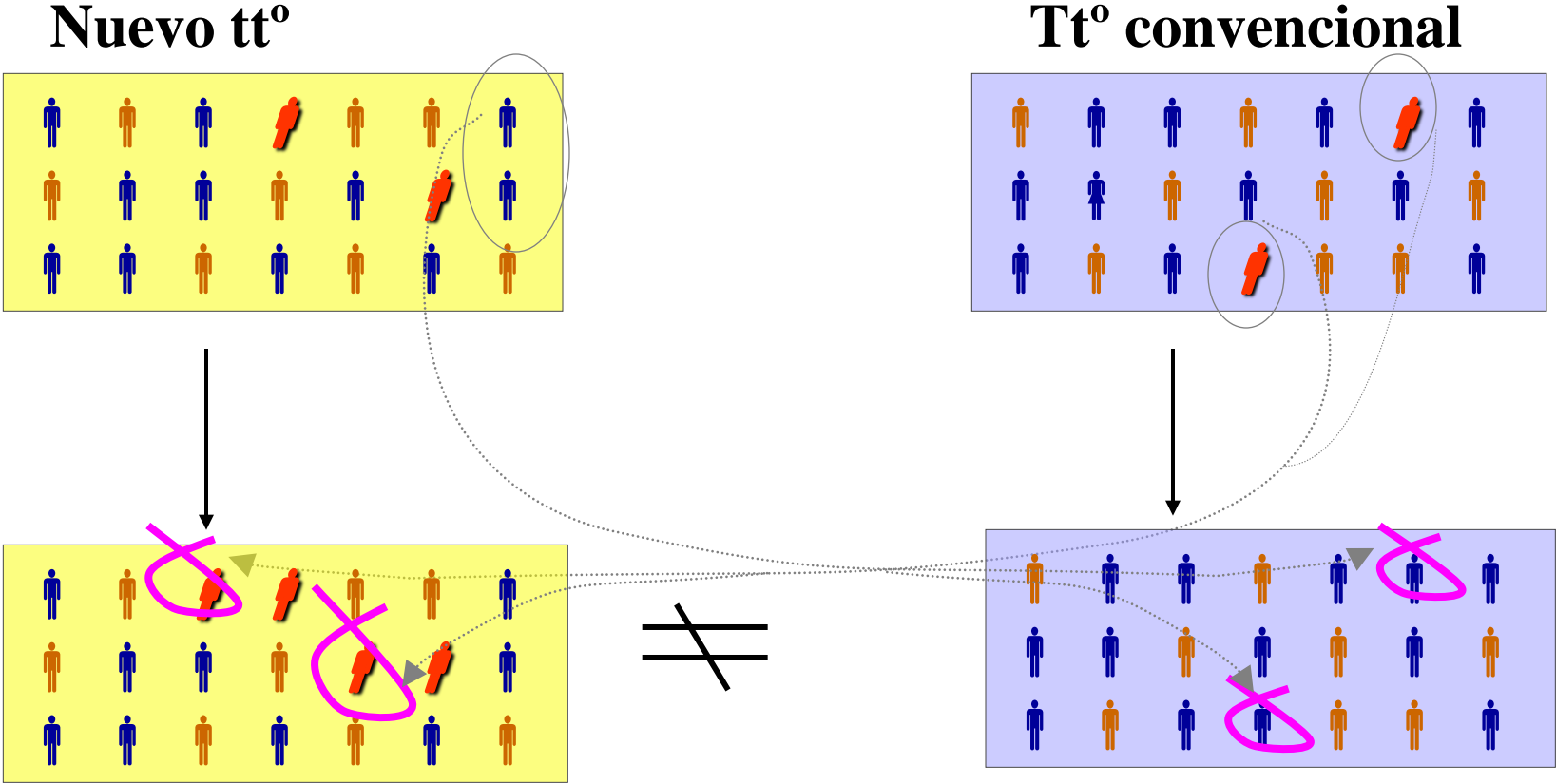
Nuevo tt^0



Tt^0 convencional

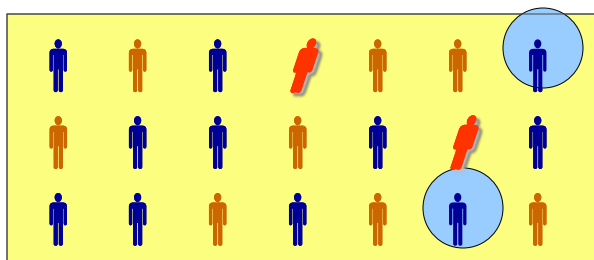


Estrategia de análisis por tratamiento

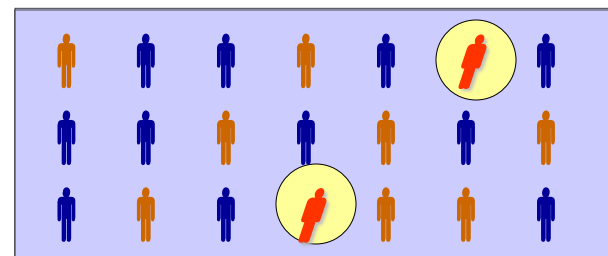


6.- Análisis por intención de tratar

Nuevo tt^o



Tt^o convencional



Se analizan los pacientes como pertenecientes al grupo que les tocó (independientemente de que hayan abandonado, cambiado, etc...)

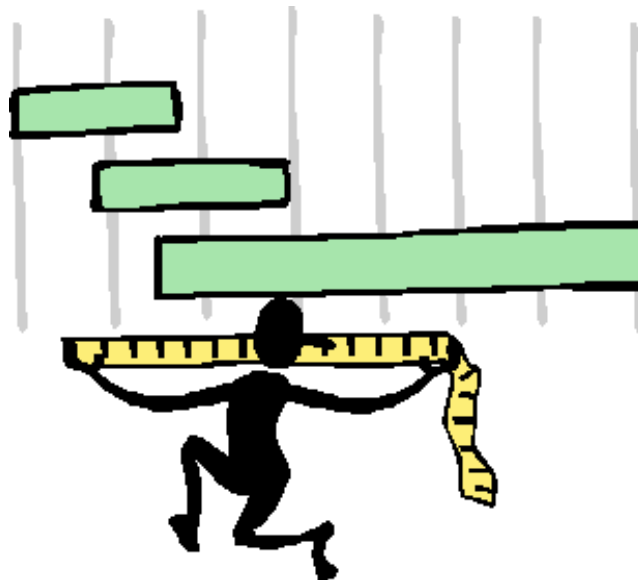
VENTAJAS:

- Única estrategia que conserva las ventajas que se adquieren por la asignación aleatoria de los participantes.
- se aproxima a la realidad de la práctica clínica
(APROXIMA A LA EFECTIVIDAD)

7.- Expresión de los resultados

La “p”
y

el “IC”



Muera la “p”...

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 !!

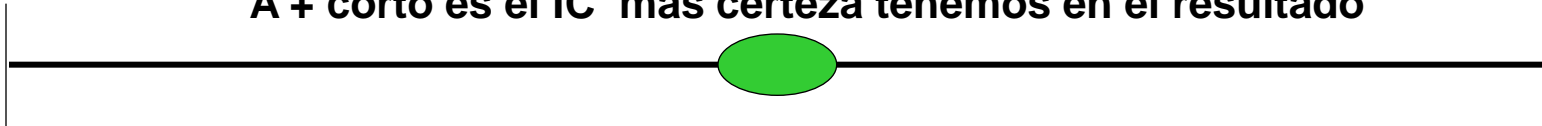
Mejor utilizar IC

... viva el “intervalo de confianza”

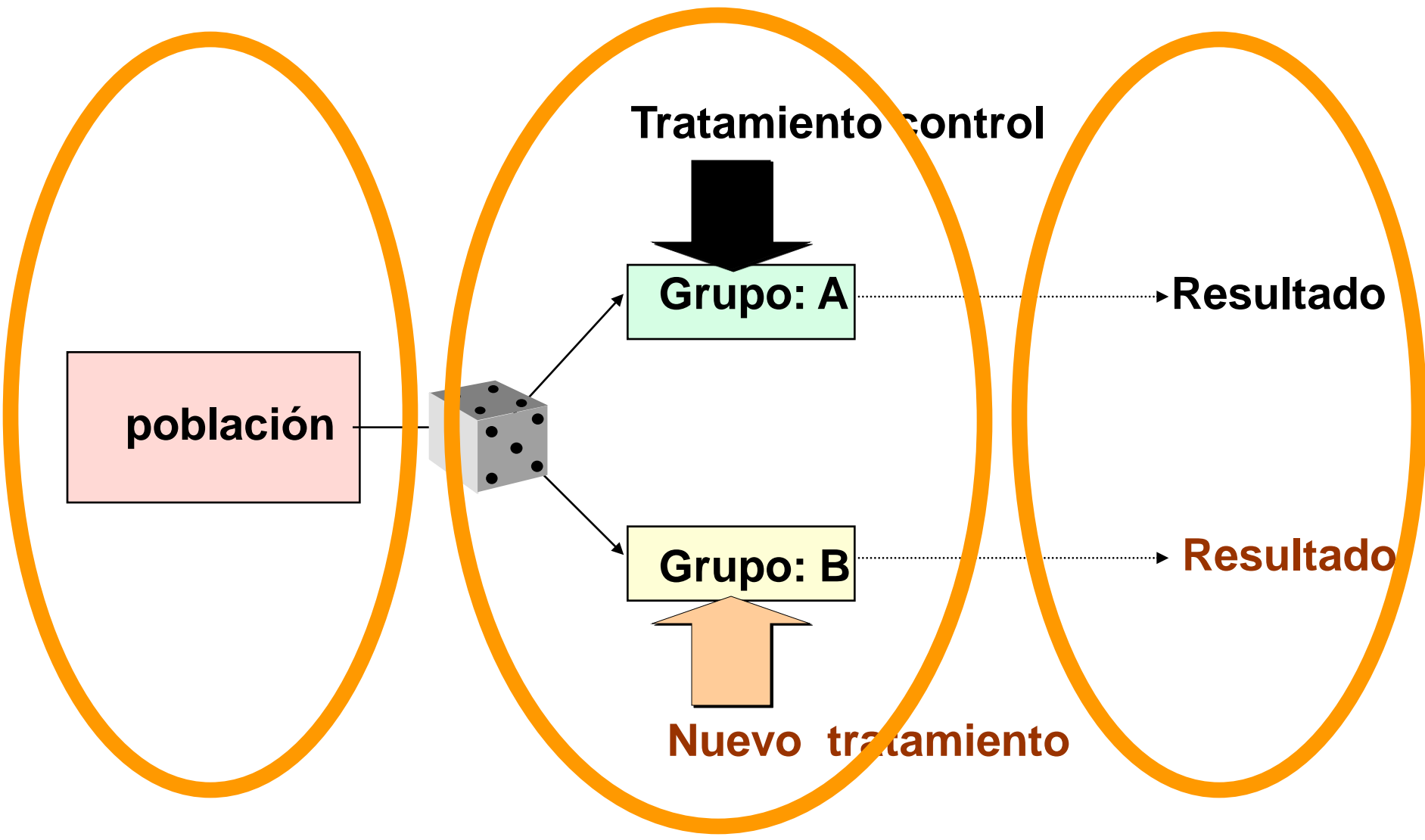
- **95% IC (intervalo de confianza)**

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

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



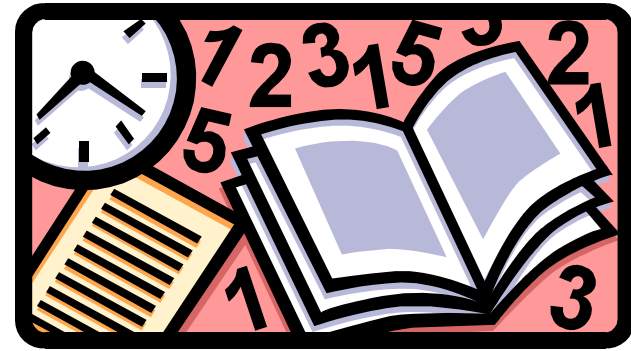
Si el IC cruza la línea del 1 (=> no efecto terapéutico), la intervención podría no ser beneficiosa y, en cambio, tener efectos perjudiciales.



Ensayo clínico

- **Grupos (población): comparables**
- **Procedimientos (intervenciones y mediciones de las variables): estandarizados**
- **Valoraciones: objetivas**

Ética del estudio (no hacerlo si ya hay pruebas suficientes!!)



¡ Los números !

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot
Experim.	3	97	100
Control	5	95	100

Tratamiento nuevo que reduce la aparición de IAM en hipertensos entre 40-65 a con HTA moderada

Reduce un 40% el riesgo en estos pacientes

En algunos pocos casos se ha detectado una leve a moderada afectación de la función renal

Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

$$3 \times 95 = 285$$

	+	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.

Riesgo Relativo (RR)

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

$$5 \times 97 = 485$$

$$0.05 - 0.03 = 0.02$$

RAR: Reducción Absoluta de Riesgo

¿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)

$$\text{ctrl - ev ctrl} / \text{ev ctrl} \times (\text{N ex - ev ex}) ;$$

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

>> 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
<u>0.05 - 0.03 = 0.02</u>	Absoluta
	de Riesgo

↓

NNT:	Nº Necesario
<u>1/ RAR; 1/0.02 = 50</u>	a Tratar

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 que han sufrido una ITU que han de recibir prevención antibiótica
 para prevenir 1 muerte

Relación entre resultados y verdadera diferencia

CONTRASTE DE HIPOTESIS

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


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

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

Precisión y validez (interna y externa) del ensayo clínico

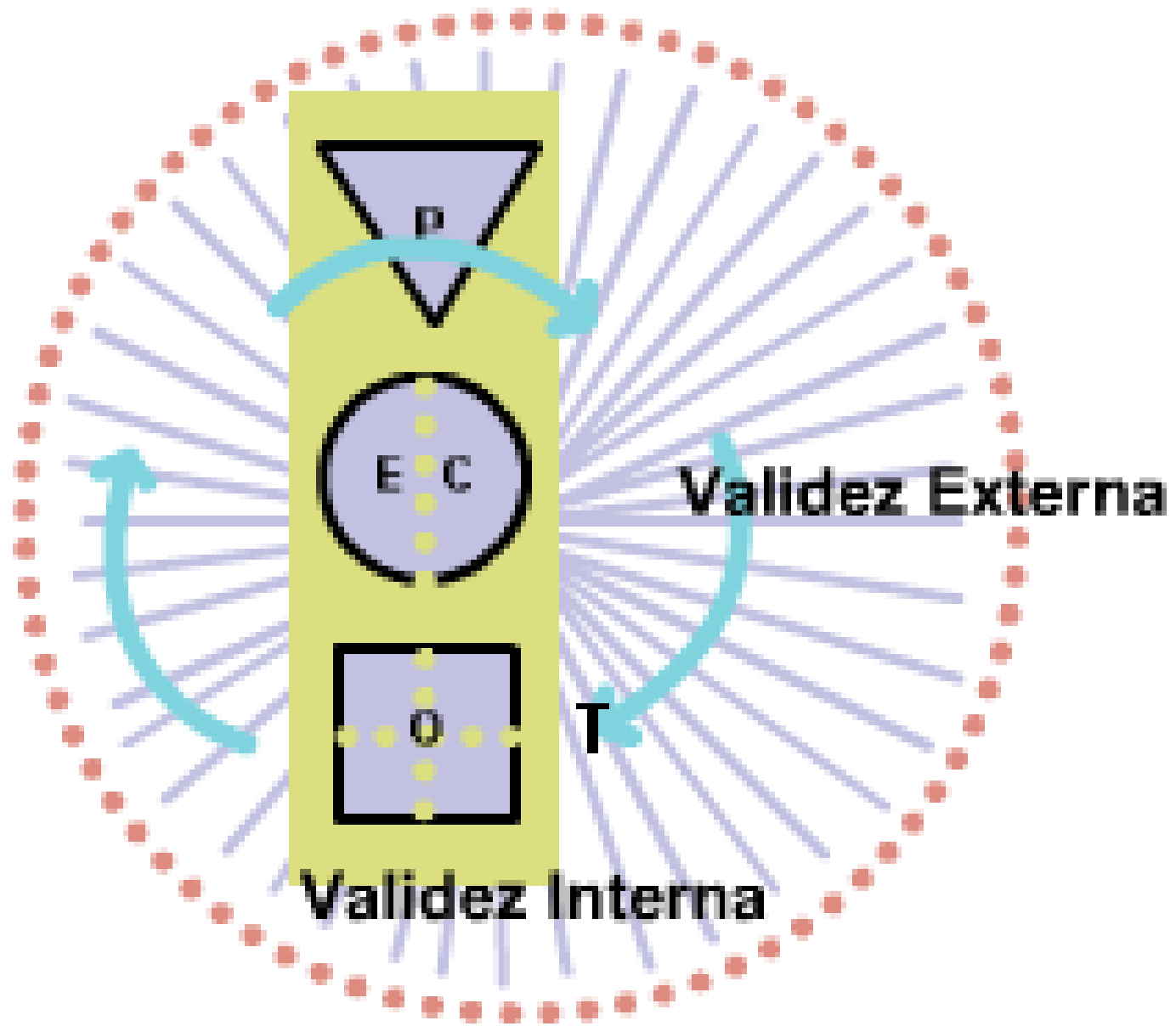


**Meta investigación:
agudeza en la
medición**



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

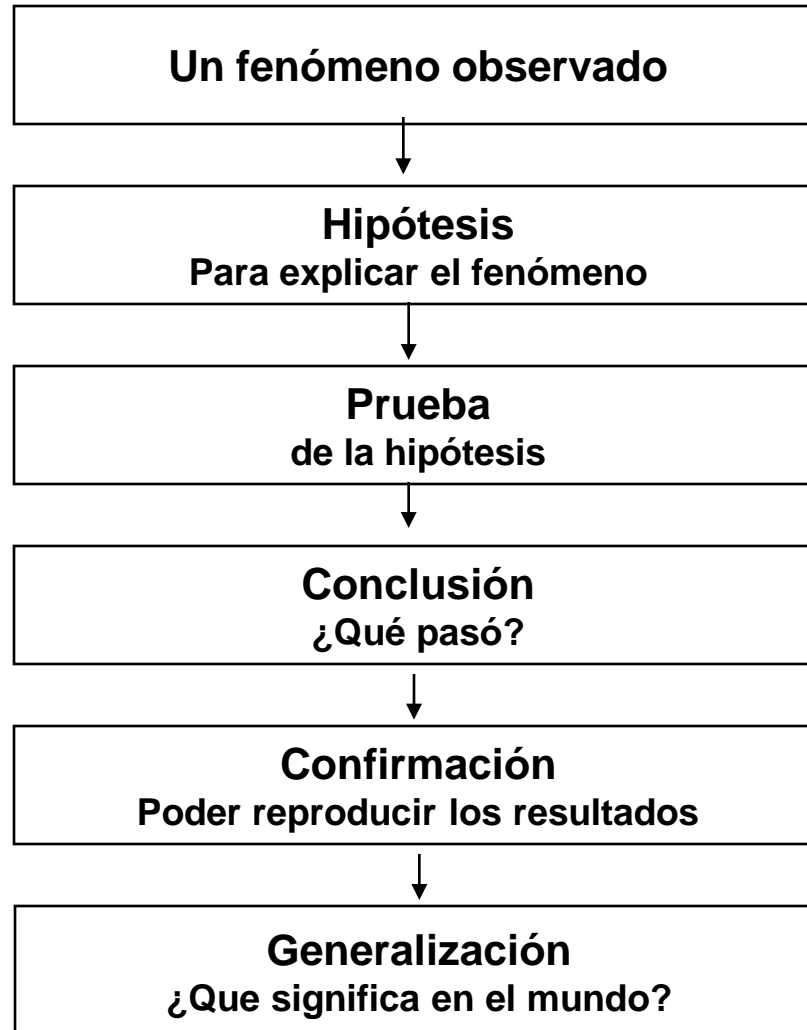
IMPORTANTE:

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

Herramientas útiles en el ensayo clínico: CONSORT, GATE, CASPe



El método científico



Diseño general de un ensayo clínico

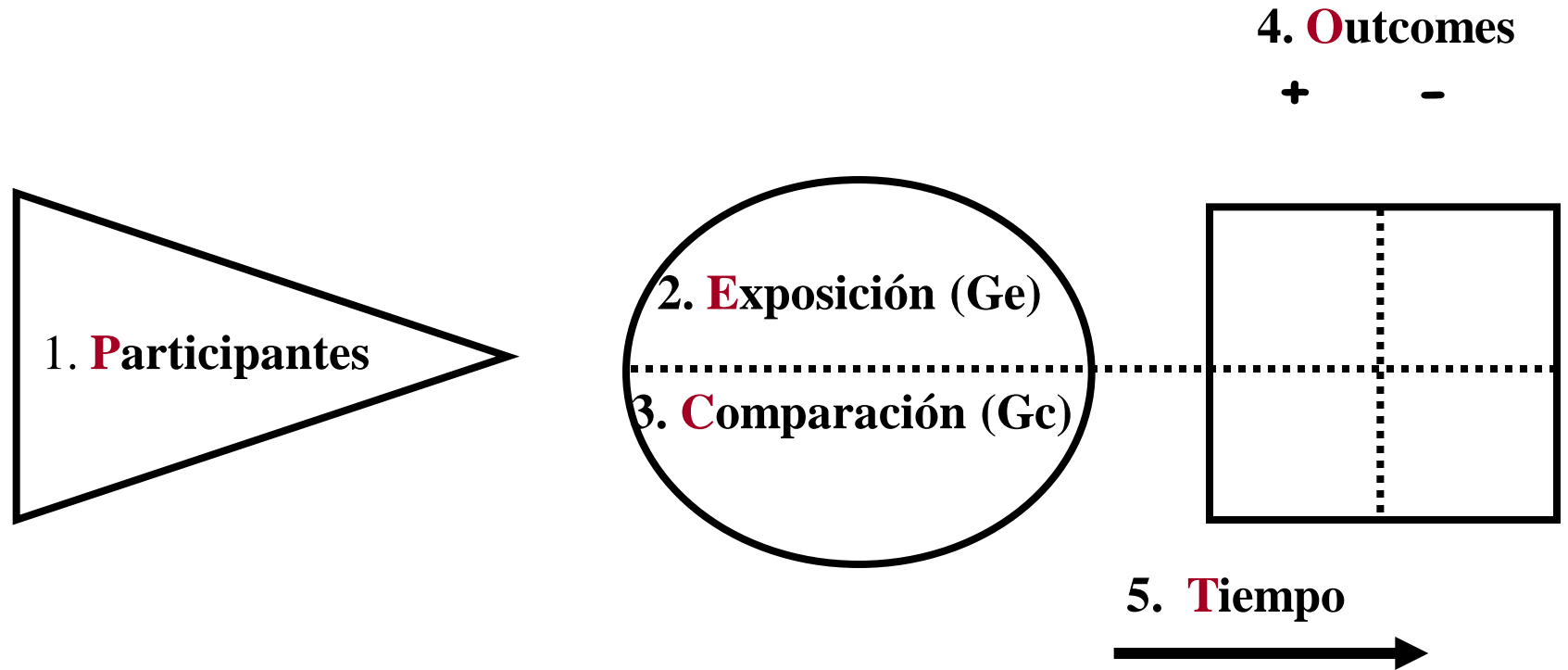
- Definir el **objetivo**: variable principal de valoración (*end point*)
- Diseñar** el estudio:
 - Criterios de inclusión y exclusión
 - Comparabilidad de los grupos: aleatorización
 - Medición objetiva de los resultados: enmascaramiento
 - Considerar las pérdidas: pre y posaleatorización
- Realizar** el estudio: monitor de EC
- Analizar** los datos: tamaño muestral, significación estadística, precisión, análisis por intención de tratar
- Recogida de **acontecimientos adversos**
- Aspectos **éticos**
- Extraer **conclusiones**

Propuesta CONSORT para la evaluación de ensayos clínicos

- Título
- Resumen
- Introducción
- Métodos: Protocolo
 - Aleatorización
 - Enmascaramiento
 - Método estadístico
- Resultados: Flujo de pacientes
 - Análisis estadístico
 - Efectos adversos
- Discusión: Interpretación
 - Generalización
 - Nivel de evidencia



GATE: Generic Appraisal Tool for Epidemiology (Rod Jackson)

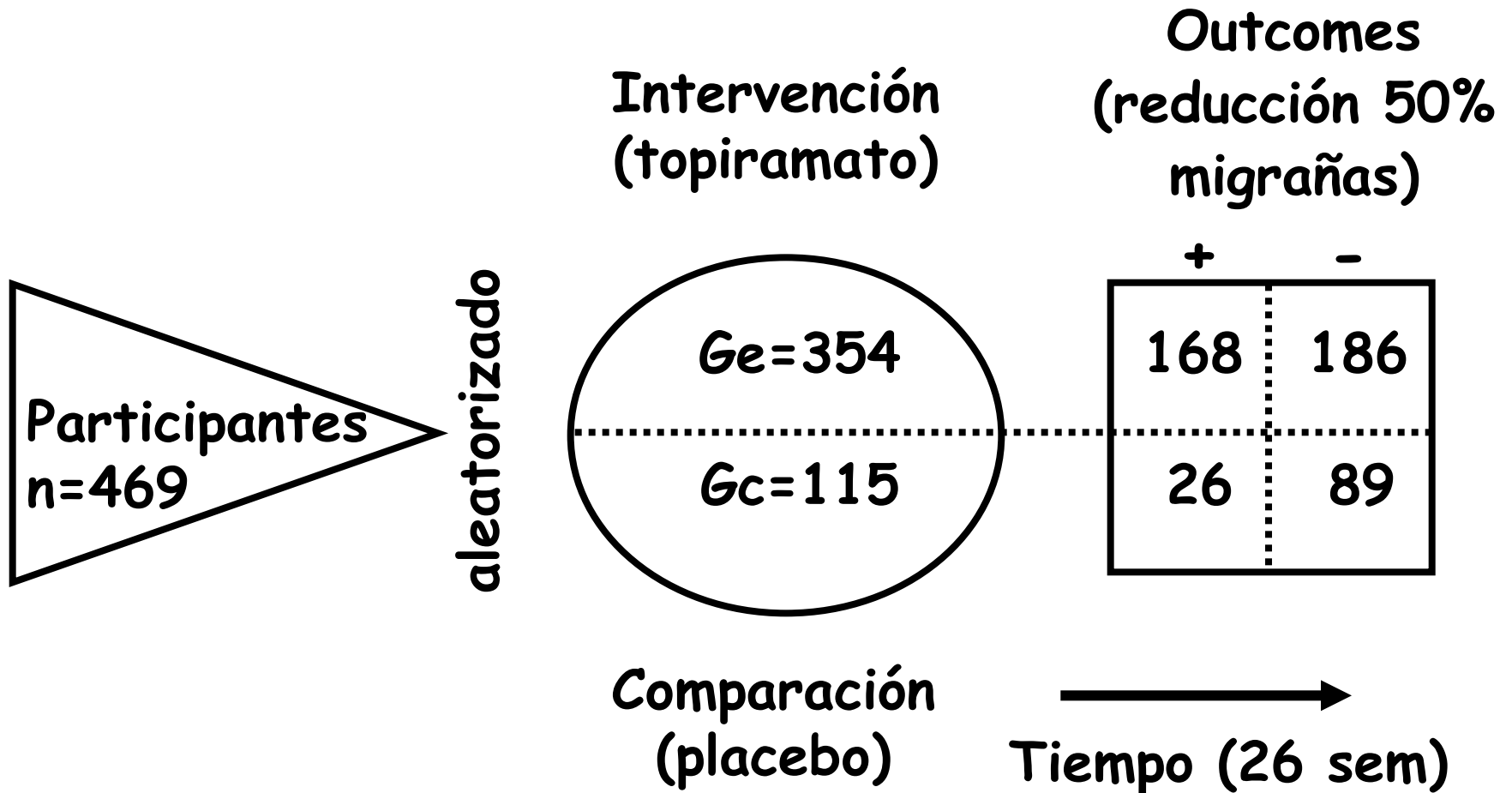


Valoración crítica con dibujos: los 5 elementos de PECOT

GATE: ensayos clínicos

”Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial”.

Arch Neurol. 2004; 61:409-6



PREGUNTAS para valoración crítica de artículos sobre TRATAMIENTO

A.- ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico? **VALIDEZ**

Preguntas de eliminación:

- 1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
- 2.-¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
- 3.-¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

Preguntas de detalle:

- 4.-¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
- 5.-¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
- 6.-¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

B.- ¿Cuáles son los resultados? **IMPORTANCIA**

- 7.-¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?
- 8.-¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?

C.- ¿Pueden ayudarnos estos resultados? **APLICABILIDAD**

- 9.-¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
- 10.-¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- 11.-¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Preguntas sobre la VALIDEZ (1)

Preguntas de eliminación (criterios primarios):

- **¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- (P) población de estudio
- (E) exposición realizada
- (O) resultados considerados

Mejor una sola pregunta, y *end point* fuerte

- **¿Se ha realizado de forma aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

- **¿ Se han mantenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el EC y se los ha considerado a la conclusión del mismo?, ¿se ha realizado un seguimiento completo?**

Pérdidas prealeatorización

Pérdidas postaleatorización (abandonos –*drop out*- y retiradas –*withdrawal*-)

< 20 %

Preguntas sobre la VALIDEZ (2)

- **¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, según análisis por intención de tratar?**

Conserva las ventajas de la aleatorización y se aproxima a la realidad de la práctica clínica, frente a el análisis por tratamiento (o protocolo)

Preguntas de detalle (criterios secundarios):

- **¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado?**

Tipos de sesgo

Enmascaramiento evita sesgos en el paciente (efecto placebo, efecto nocevo, sesgo de retirada) y el investigador (sesgo de evaluación, sesgo de retirada)

- **¿ Eran similares los grupos al inicio del EC?**

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc

- **¿ Se han tratado a los grupos de la misma forma, aparte de la intervención experimental?**

Cointervenciones

Preguntas sobre la **IMPORTANCIA**

- **¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?**

- ¿Qué resultados se midieron?

- ¿Qué estimadores se usaron?

- Medidas de fuerza de asociación: RR, OR

- Medidas de impacto: RRR, RRA, NNT
(IRR, IRA, NND)

- **¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?**

- ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Preguntas sobre la APLICABILIDAD

- **¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes y en nuestro medio?**

¿Crees que los pacientes incluidos en el EC son suficientemente parecidos a mis pacientes?
Tener en cuenta aspectos biológicos, epidemiológicos, sociales y económicos
Ser cautelosos con los análisis de subgrupos

- **¿Cuál sería el beneficio potencial de la aplicación de la intervención en este paciente?**

Considerar variables finales fuertes, y precaución con las variables intermedias

- **¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?**

En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

- **¿Compensan los beneficios del tratamiento, los costes y riesgos del mismo?**

Es improbable que pueda deducirse del EC, pero ¿qué piensas tu al respecto?

- **¿La intervención y sus consecuencias satisfacen los valores y preferencias de los pacientes?**

Es un aspecto cada vez más importante a tener en cuenta

