

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Instituto

**CBOQ**

*Educamos diferente*

# DEFINICIONES

Un ensayo clínico (EC) es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, biológico, vacunas, técnica diagnóstica o terapéutica que en su aplicación a humanos pretende valorar su eficacia y seguridad. Es un diseño que permite comparar el efecto y el valor de una o más intervenciones, con un control en humanos.

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) o el ensayo clínico controlado (ECC) corresponde a un diseño analítico. Las condiciones bajo las cuales se conduce el estudio están controladas por los investigadores, lo que le da el carácter experimental; de acuerdo con su temporalidad, es un diseño prospectivo (factor de riesgo → enfermedad)

# CLASIFICACIÓN

Los ensayos clínicos se plantean en forma muy diversa, por esta razón es necesario establecer criterios de clasificación.

Cuando se estudian por la estructura de tratamiento pueden ser agrupados en diseños paralelos, de tratamiento sucesivo y ensayos alternativos.

En relación con el enfoque de enfermedad, adicional a los ensayos de tratamientos terapéuticos, se pueden poner en práctica ensayos de prevención primaria y secundaria.

En cuanto al enfoque de tratamiento, los ECA estudian efectos de nuevos medicamentos, nuevas alternativas quirúrgicas, suplementación nutricia, entre otros tipos de intervención.

Asimismo, por el tipo de aleatorización, los EC pueden ser aleatorizados y no aleatorizados.

Existen al menos tres tipos de asignación de la intervención: fija, dinámica y adaptativa.

Por el tamaño de muestra, los ECA pueden clasificarse en fijos y secuenciales.

Finalmente, por el número de sedes, pueden ser de sitio único y multicéntricos

# POR ESTRUCTURA DE TRATAMIENTO

## ***Con diseño paralelo***

En los ECA de tipo paralelo, los sujetos de estudio siguen el tratamiento al que han sido asignados al azar durante el tiempo que dure el ensayo.

## ***Con diseño de tratamiento sucesivo***

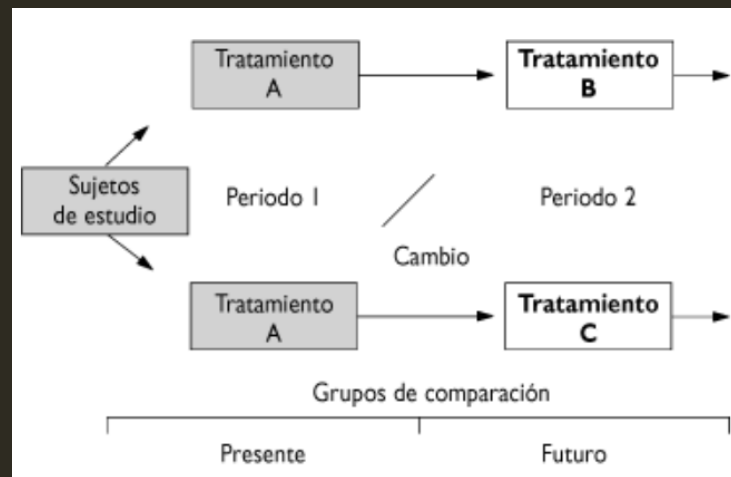
En los ECA de tratamiento sucesivo cada sujeto es asignado al azar a un grupo que sigue una secuencia de tratamiento previamente determinada, de manera que cada persona recibe más de un tratamiento. La forma más frecuente es el diseño de tratamiento sucesivo en dos periodos, con un primer tratamiento seguido de un segundo. Entre el primero y el segundo se deja un periodo sin tratamiento, de forma que se disipen los efectos residuales del primero.

A este respecto, existen básicamente dos tipos de ECA de diseño de tratamiento sucesivo: el diseño de tratamiento de remplazo y el diseño cruzado.

# DISEÑO DE TRATAMIENTO SUCESIVO DE REMPLAZO

El diseño de tratamiento de remplazo se usa para recolectar datos sobre efectos que tiene el cambiar de un tratamiento A sobre uno de dos tratamientos alternativos, por ejemplo, tratamiento B o tratamiento C.

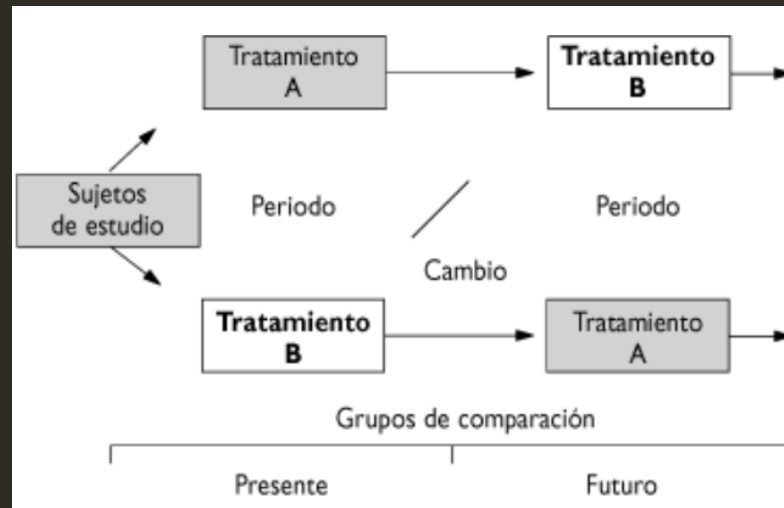
Los sujetos de estudio se dividen en dos grupos iguales. Ambos grupos reciben el tratamiento A durante un primer periodo. Las observaciones hechas entre los pacientes tratados con A y B se comparan con los resultados observados entre los pacientes tratados con A y C



# DISEÑO DE TRATAMIENTO SUCESIVO CRUZADO

En ECAs con diseño cruzado, el grupo 1 recibe el tratamiento A durante un primer periodo y el tratamiento B en el segundo. El grupo 2 recibe los tratamientos en orden inverso al grupo 1.

Los diseños cruzados permiten ajustar las variaciones de persona a persona haciendo que cada sujeto sirva como su propio control. En este diseño se exige con frecuencia un menor número de sujetos en relación con otros diseños, y su esencia es que cada sujeto sirve como su propio control



# CEGAMIENTO

Es una condición impuesta sobre un procedimiento específico para intentar guardar el conocimiento del tratamiento asignado, el curso del tratamiento u observaciones previas.

Los procedimientos usualmente cegados son la intervención asignada o evaluación del estatus de los sujetos de estudio.

El cegamiento previene determinados sesgos en las diversas etapas del ensayo clínico y protege la secuencia después de la asignación al grupo de tratamiento.

A este respecto, existen básicamente tres niveles de cegamiento, entre los cuales se encuentran el simple, el doble y el triple.

## TIPOS DEL CEGAMIENTO Y VENTAJAS

<i>Sujetos cegados</i>	<i>Beneficios potenciales</i>
Participantes	<p>Ausencia de sesgo en las respuestas fisiológicas o físicas motivadas por el tipo de intervención</p> <hr/> <p>Mayor apego al régimen de tratamiento Menor búsqueda de intervenciones adicionales adyuvantes Menores pérdidas en el seguimiento</p> <hr/>
Diseño	<p>Ausencia de transferencia de inclinaciones o actitudes a los participantes</p> <hr/>
Investigadores	<p>Administración no diferencial de cointervenciones Imposibilidad de ajustar dosis Imposibilidad de asignación diferencial de los participantes Imposibilidad de alentar o desalentar diferencialmente el apego al estudio</p> <hr/>
Análisis	<p>Evitar sesgos en la evaluación de resultados</p>

## Tipos de cegamiento

<i>Tipo de cegamiento</i>	<i>Significado</i>
No ciego	Ensayo en el que investigadores y participantes conocen el tratamiento asignado
Ciego	Indica que el conocimiento de la intervención asignada es ocultada a participantes, investigadores del ensayo o patrocinadores
Simple ciego	Una de las tres categorías de individuos, normalmente participantes, desconoce el tratamiento asignado a lo largo del desarrollo del estudio
Doble ciego	Participantes, investigadores y patrocinadores, desconocen el tratamiento asignado
Triple ciego	Significa un ensayo doble ciego que mantiene blindado el análisis de los datos, hasta una etapa determinada del estudio



# ALEATORIZACIÓN

El propósito primario de la aleatorización es garantizar que la posible inferencia causal observada al final del estudio no se deba a otros factores.

Sin embargo, siempre hay que tener cuidado, ya que la aleatorización puede no resultar en una distribución equilibrada de las variables confusoras entre los grupos, por lo que siempre es obligado efectuar una comparación de las variables al ingreso del paciente al estudio que pudieran afectar los efectos de la maniobra y, en caso de que existan diferencias significativas, ajustar los resultados obtenidos por dichas variables.

Por lo tanto, a pesar de aleatorizar la asignación es necesario que los grupos de estudios sean similares en su composición inicial y posteriormente a la asignación se puede comprobar verificando que los grupos tengan características pronósticas similares

# EQUIVALENCIAS

Un objetivo importante de la investigación clínica es el desarrollo de terapéuticas que mejoren la probabilidad de desenlaces exitosos en los sujetos enfermos o que prevengan el inicio de la enfermedad en los individuos sanos.

La evidencia convincente de la efectividad de una maniobra requiere no sólo observar una diferencia entre los grupos respecto al desenlace de interés, sino también demostrar que la maniobra es la que más probablemente ha causado dichas diferencias.

Por ejemplo, los pacientes que acaban de ser sometidos a una nueva intervención quirúrgica pueden presentar un mayor tiempo de supervivencia que los que recibieron la intervención convencional. Habría que analizar hasta qué grado el resultado de la supervivencia depende de la cirugía y no de la habilidad del cirujano para seleccionar a los pacientes de bajo riesgo quirúrgico.

# BLINDAJE DE LA SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN

Para asegurar una evaluación no sesgada de los tratamientos, los grupos de estudio deben ser equivalentes en todo, excepto en las maniobras que están recibiendo.

Además del procedimiento de cegamiento para garantizar que no se manipule el estudio resulta de utilidad el enmascaramiento del procedimiento de aleatorización evitando otro tipo de manipulaciones, principalmente en cuanto a la asignación de grupos y a la predicción de la asignación de los próximos pacientes.

# INTERPRETACIONES

## PRINCIPIO ANALÍTICO POR INTENCIÓN DE TRATAR

Los ensayos clínicos aleatorizados son analizados por un método estándar llamado "intención de tratar", esto es, todos los sujetos aleatorizados son analizados de acuerdo con la asignación original del tratamiento y todos los eventos son contados contra el tratamiento asignado.

Con base en este principio, todos los estudios aleatorizados deberían ser analizados bajo este concepto, ya que el análisis apoyado por la aleatorización mantiene la comparabilidad a través de los grupos de intervención.

Si el análisis excluye a participantes después del procedimiento de aleatorización, (por razones tales como sujetos que no reciben el tratamiento originalmente asignado o el participante muere antes de que el tratamiento sea dado) se puede introducir un sesgo, ya que los grupos de intervención se verán afectados por la falla en el cumplimiento del diseño que tomó originalmente en consideración la aleatorización, el tamaño de la muestra y el blindaje de los grupos.

# PREGUNTA 1

Los estudios de cohorte:

- a) Son los estudios que generalmente requieren poco tiempo de ejecución
- b) Son los estudios epidemiológicos de menor costo
- c) Los sujetos de estudio se eligen de acuerdo con la exposición de interés
- d) Se utilizan para estudiar enfermedades raras

# PREGUNTA 2

En relación a los estudios experimentales:

- a) Los estudios aleatorizados proporcionan evidencias mucho más débiles que los estudios no aleatorizados
- b) La comparación del tratamiento de intervención se puede realizar únicamente con un placebo
- c) Una ventaja es que los grupos de estudio no tienen que ser similares desde el comienzo del estudio
- d) Son estudios en los cuales los investigadores tienen control sobre el factor de estudio

# PREGUNTA 3

Los estudios epidemiológicos que representan mejor la asociación del factor de exposición y el daño son los estudios:

- a) Descriptivos
- b) Caso control
- c) Cohorte
- d) ECA

# PREGUNTA 4

Sobre ECAs:

- a) Los grupos en estudio deben ser similares en cuanto a su composición
- b) A punto de partida de un efecto adverso, permiten determinar retrospectivamente la asociación con la exposición al agente nocivo
- c) Los conflictos éticos en su implementación, no son un problema que influya en su diseño
- d) Son de bajo costo



# PREGUNTA 5

De los siguientes estudios, cual es el mejor para determinar una relación de causa-efecto:

- a) Analíticos de casos y controles
- b) Observacional Descriptivo
- c) ECA
- d) Corte transversal o prevalencia

# PREGUNTA 6

Cuando se ha realizado un análisis por intención de tratamiento o intención de tratar, ¿qué población se incluye en dicho análisis?

- a) Todos los pacientes que no han abandonado el estudio por acontecimientos adversos
- b) Todos los pacientes que fueron aleatorizados
- c) Todos los pacientes que han completado el seguimiento previsto
- d) Todos los pacientes que han completado el tratamiento a estudio

# PREGUNTA 7

En un ECA, para comprobar “a posteriori” que la asignación aleatoria ha sido bien realizada, se debe

- a) Calcular el error aleatorio de tipo I (alfa)
- b) Calcular el error aleatorio de tipo II (beta)
- c) Comprobar que los diferentes grupos presentan características pronósticas comparables
- d) Calcular el valor de “p”