

“Me levanté muy temprano para visitarlos, con la esperanza de encontrar a aquellos a quienes había administrado un medicamento digestivo. Sintiendo un poco de dolor, sus heridas no habían crecido o inflamado y habían podido dormir durante la noche. Los otros a quien yo había aplicado un aceite hirviendo tuvieron fiebre con mucho dolor y protuberancias alrededor de sus heridas. Entonces yo determiné nunca otra vez quemar así tan cruelmente a los pobres heridos por arquebus”.¹

Ambroise Paré (1510-1590).



EPIDEMIOLOGÍA.

6. ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS.



Ensayo clínico controlado aleatorizado.

- **Definición:**
 - Es un experimento controlado en voluntarios humanos que se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones contra enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo.

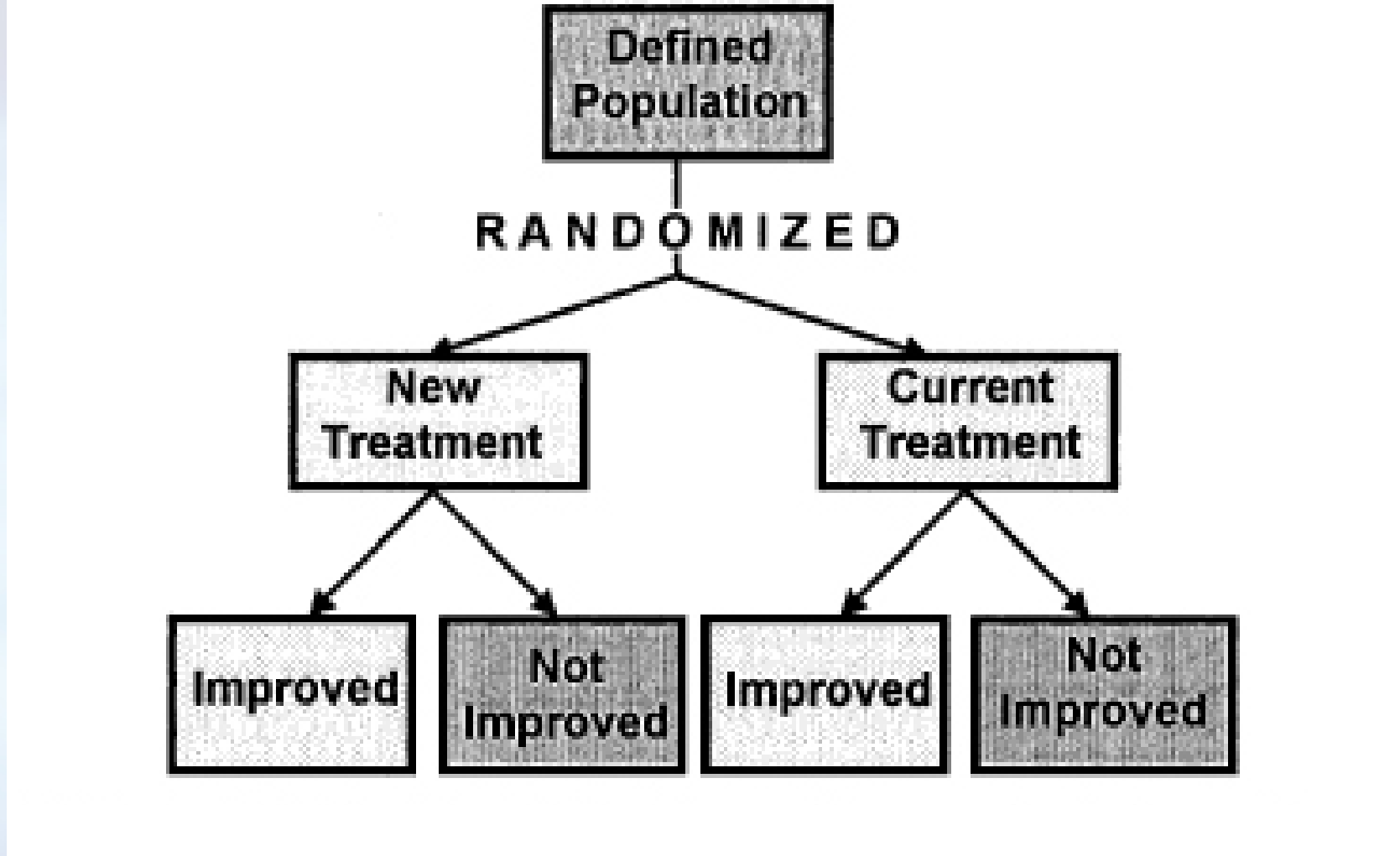


Ensayo clínico controlado aleatorizado.

- Características principales.
 - Controlado.
 - Intervención.
 - Aleatorización.
 - Evento de interés (outcome)



Ensayo clínico controlado aleatorizado.





Ensayo clínico controlado aleatorizado.

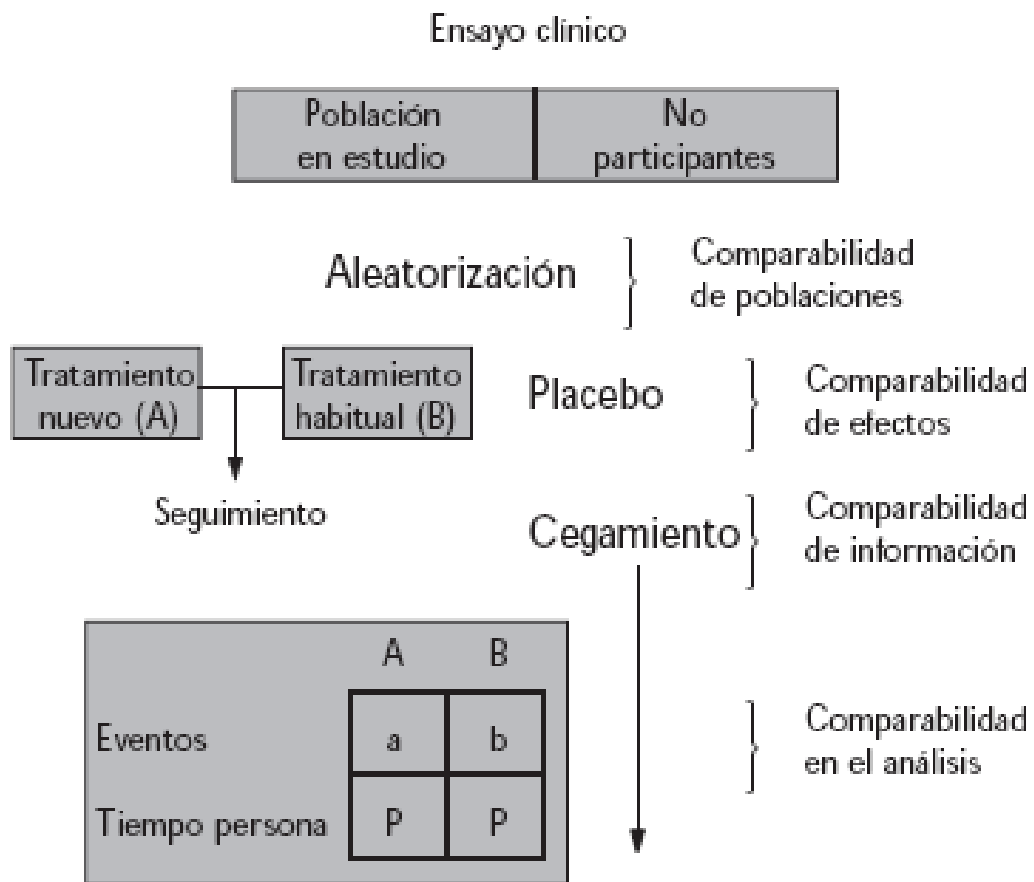


FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO



Cuadro I

CLASIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

Criterios de clasificación

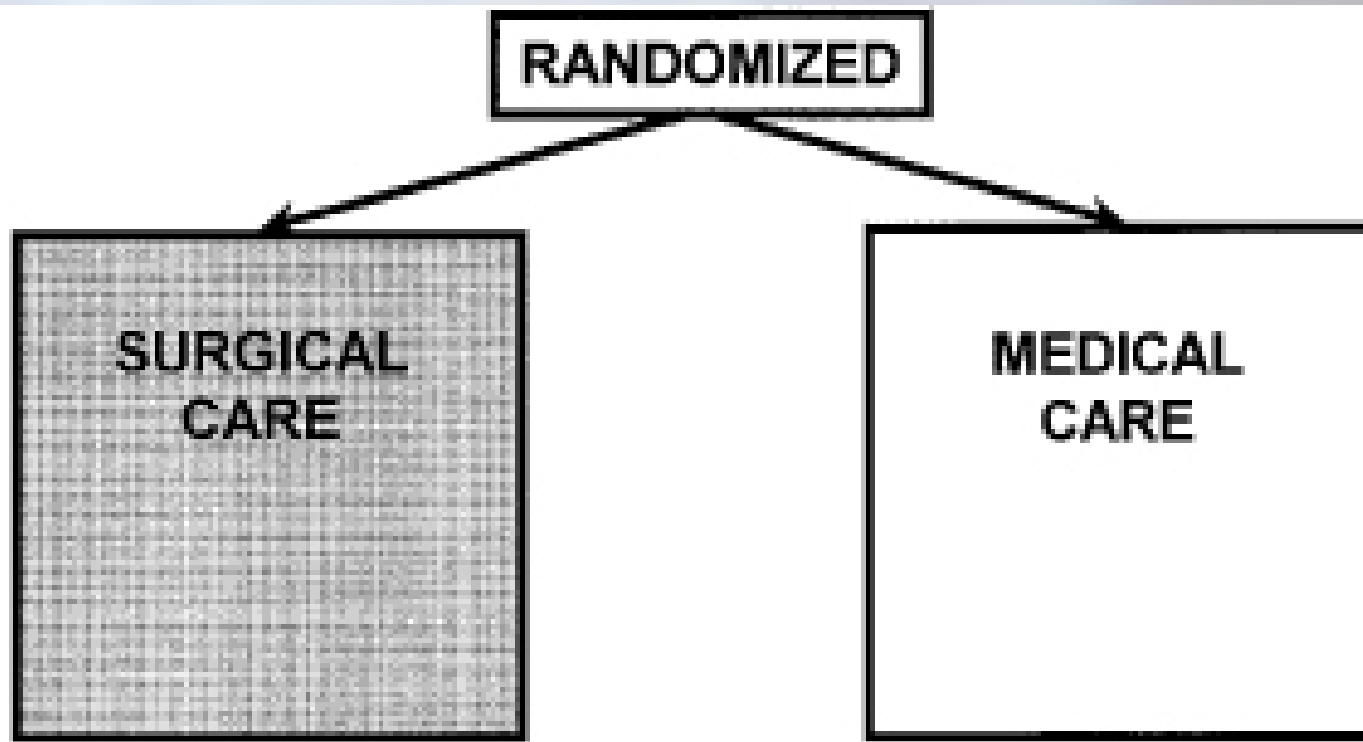
Tipo de ensayo clínico

Estructura de tratamiento

- a) Diseño paralelo
- b) Diseño de tratamiento sucesivo
 - Variantes
 - Diseño de tratamiento de remplazo
 - Diseño cruzado (*Crossover*)
- c) Diseño de ensayos alternativos
 - Diseño factorial
 - Ensayos de equivalencia
 - Aleatorización por conglomerados (*Cluster*)



Diseño por estructura de tratamiento.



Diseño paralelo simple.

Diseño por estructura de tratamiento.

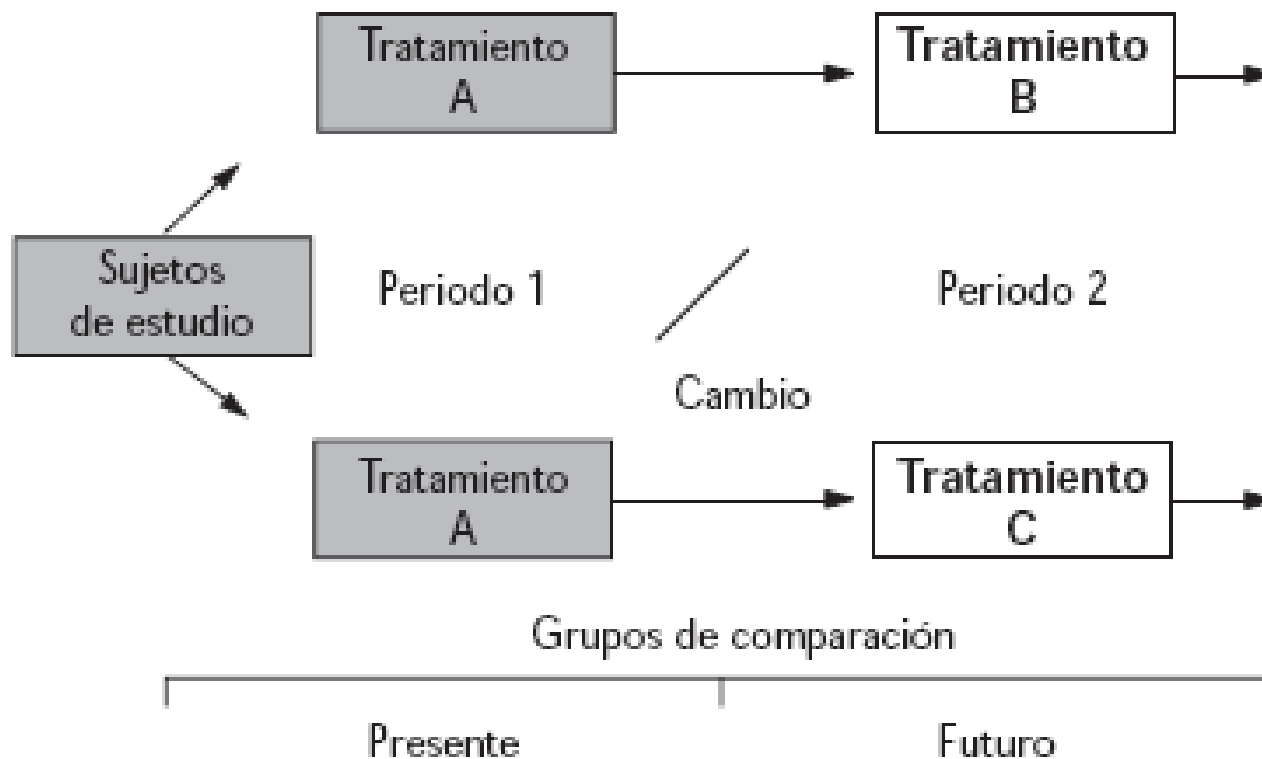


FIGURA 2. DISEÑO DE TRATAMIENTO DE REPLAZO

Diseño por estructura de tratamiento.

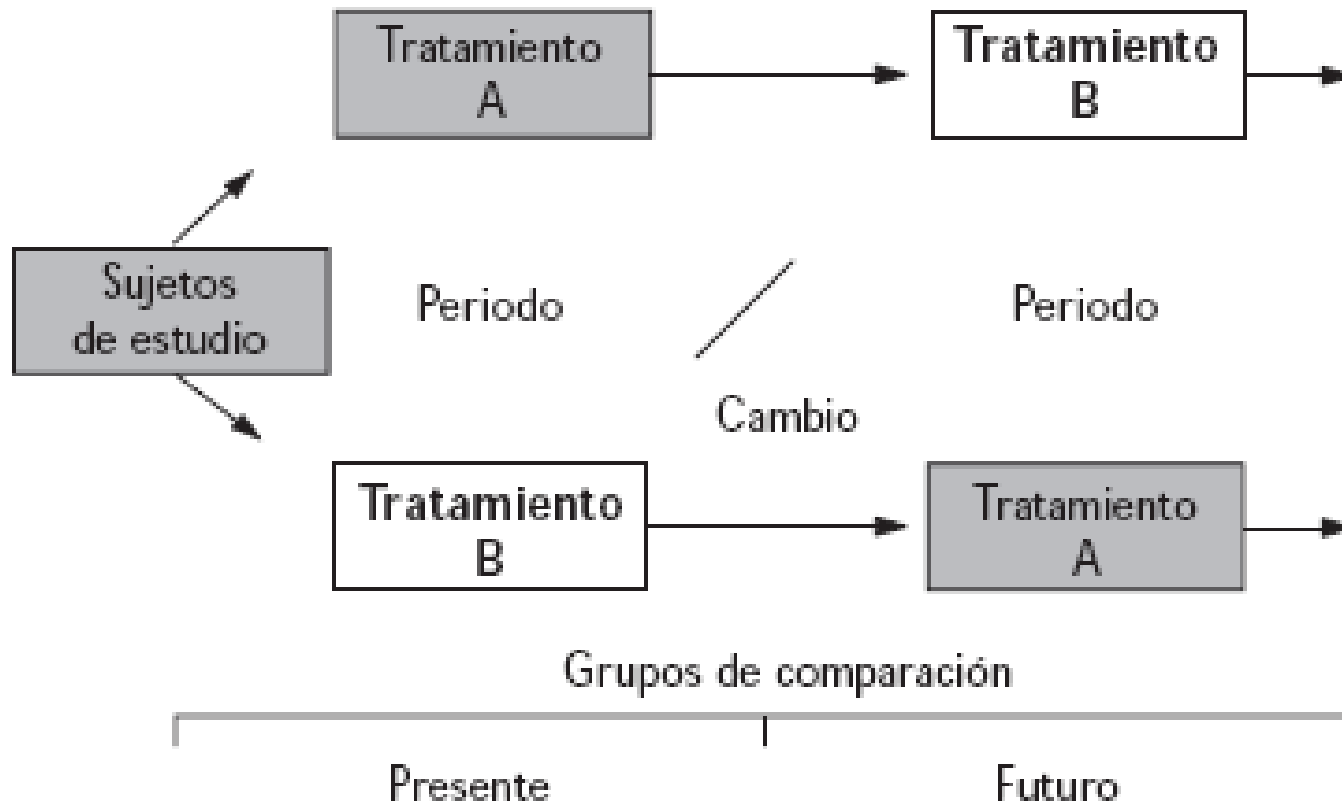
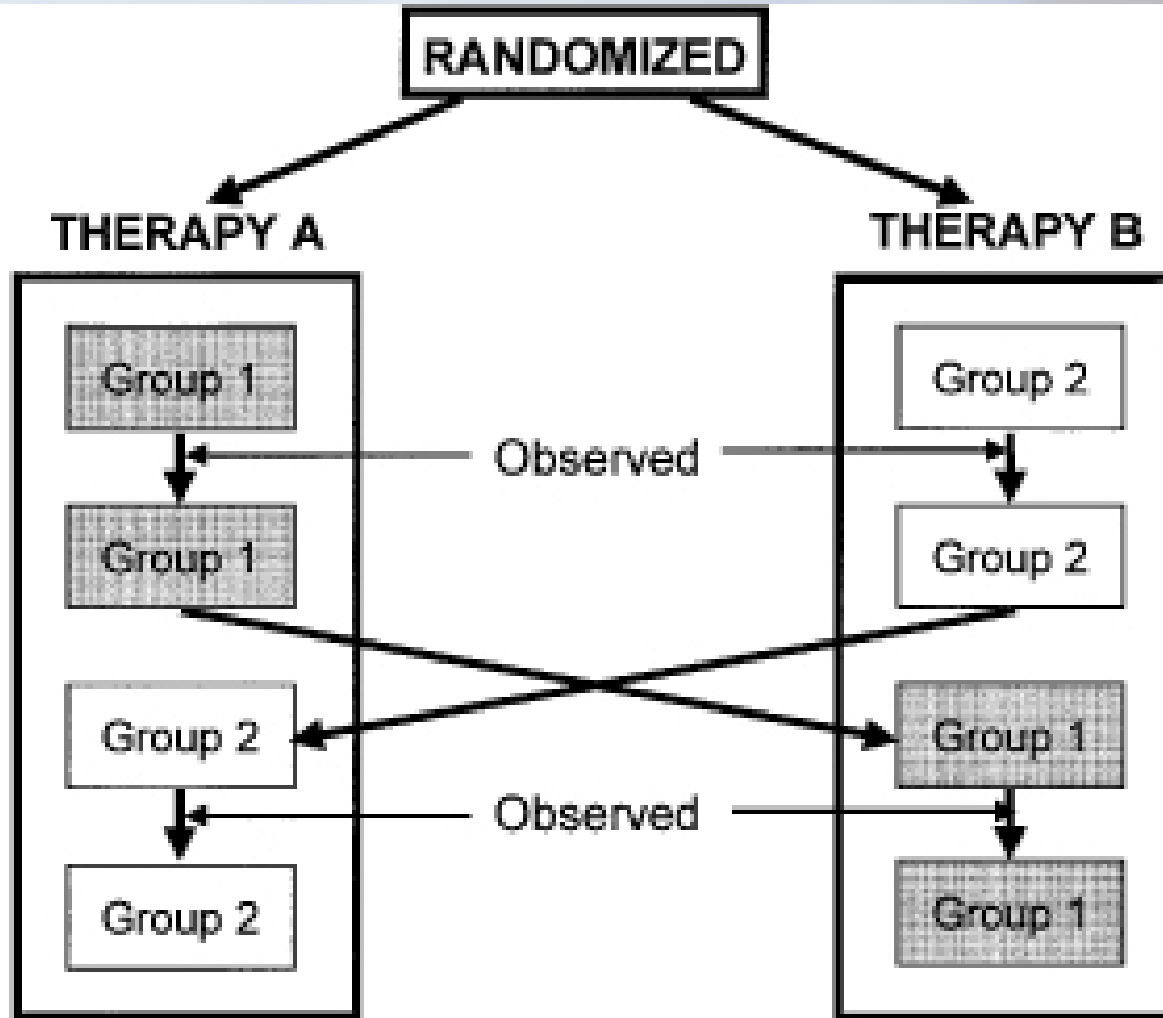


FIGURA 3. DISEÑO DE TRATAMIENTO CRUZADO (CROSSOVER) CADA SUJETO SIRVE COMO SU PROPIO CONTROL

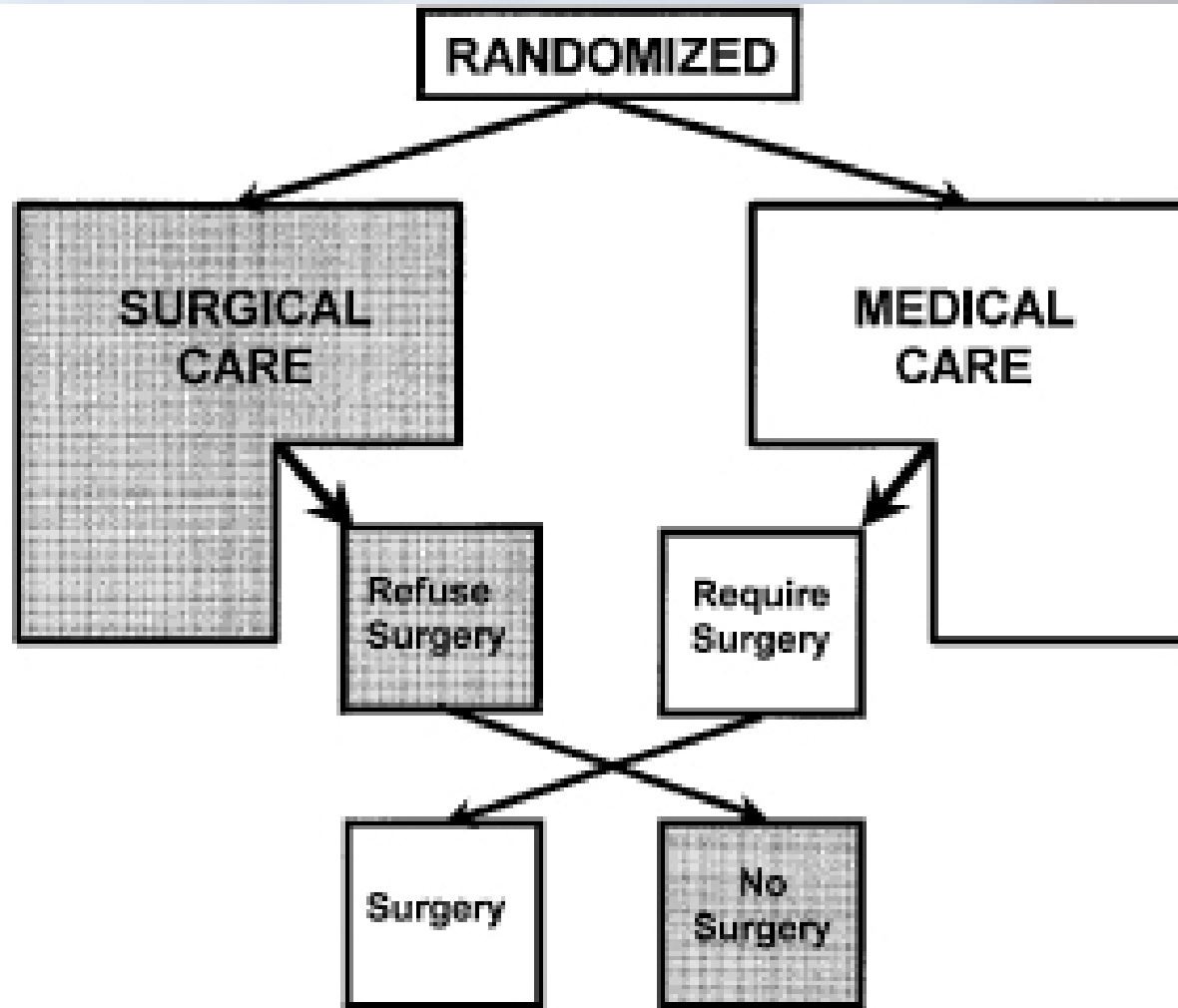


Diseño por estructura de tratamiento.



Cruzamiento planeado.

Diseño por estructura de tratamiento.



Cruzamiento no planeado.



Diseño por estructura de tratamiento.

		Treatment B	
		+	-
Treatment A	+	Both A and B <i>(Cell a)</i>	A only <i>(Cell b)</i>
	-	B only <i>(Cell c)</i>	Neither A nor B <i>(Cell d)</i>

Diseño factorial.



Diseño por estructura de tratamiento.

		Treatment B	
		+	-
Treatment A	+	Both A and B <i>(Cell a)</i>	A only <i>(Cell b)</i>
	-	B only <i>(Cell c)</i>	Neither A nor B <i>(Cell d)</i>

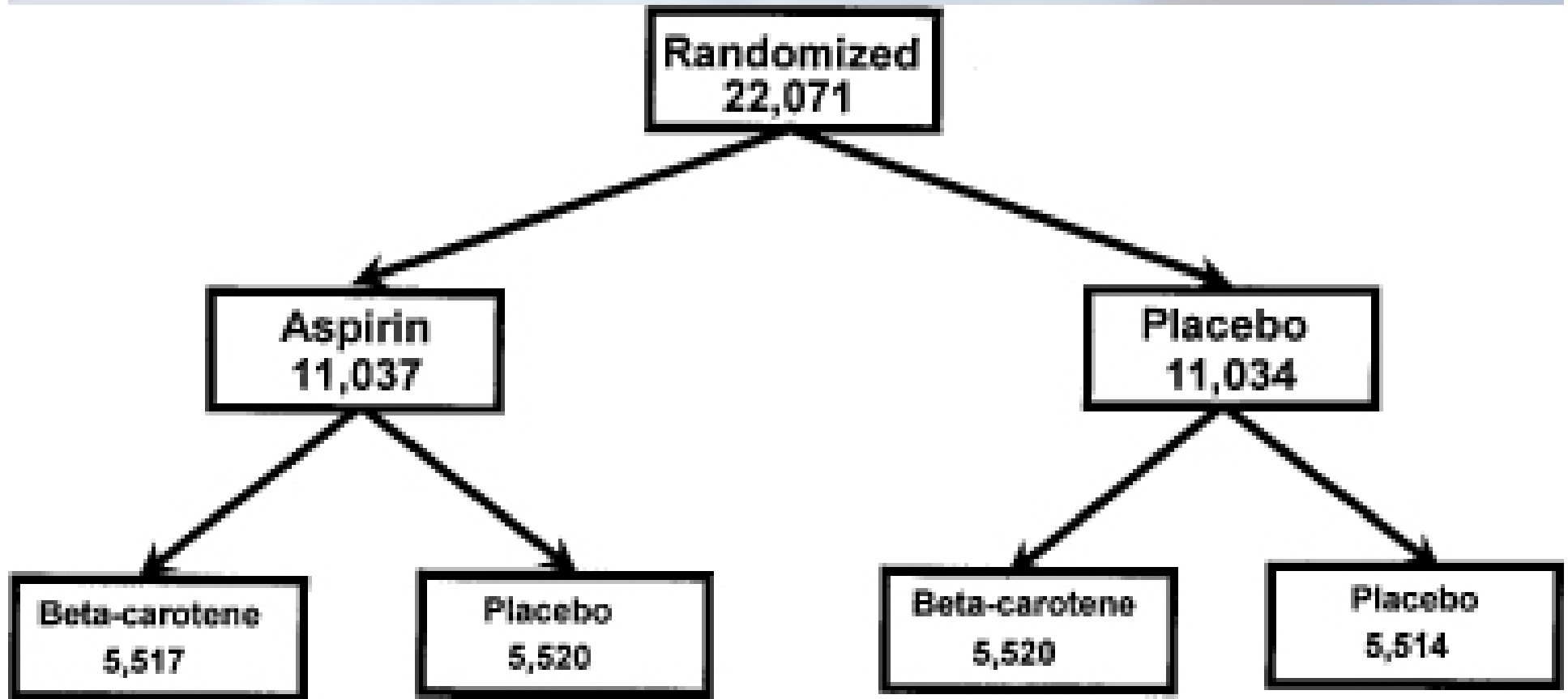
A

		Treatment B	
		+	-
Treatment A	+	Both A and B <i>(Cell a)</i>	A only <i>(Cell b)</i>
	-	B only <i>(Cell c)</i>	Neither A nor B <i>(Cell d)</i>

B



Diseño por estructura de tratamiento.



Diseño factorial.



Diseño por estructura de tratamiento.

		Aspirin	
		+	-
Beta-carotene	+	Both aspirin and beta-carotene (Cell a)	Beta-carotene only (Cell b)
	-	Aspirin only (Cell c)	Neither aspirin nor beta-carotene (Cell d)

Diseño factorial.



Diseño por estructura de tratamiento.

Diseño factorial.

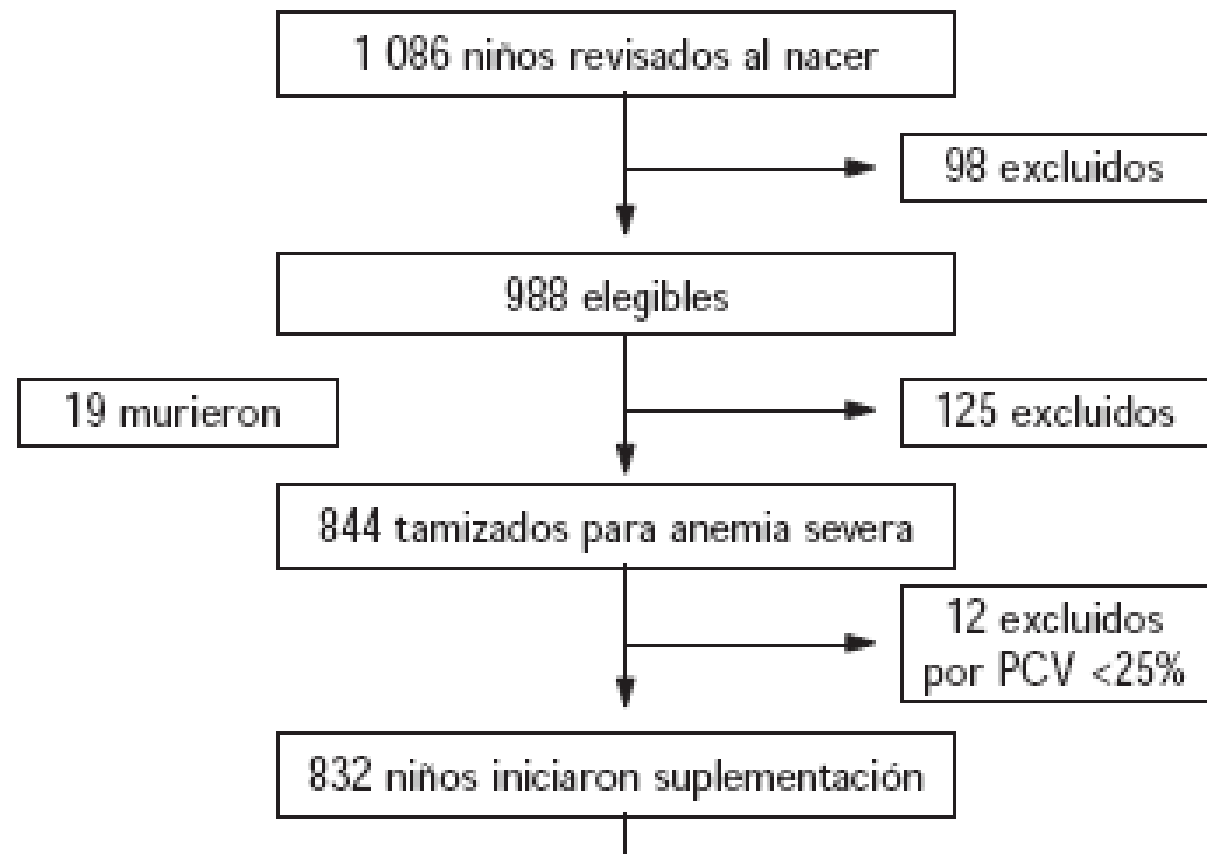
A

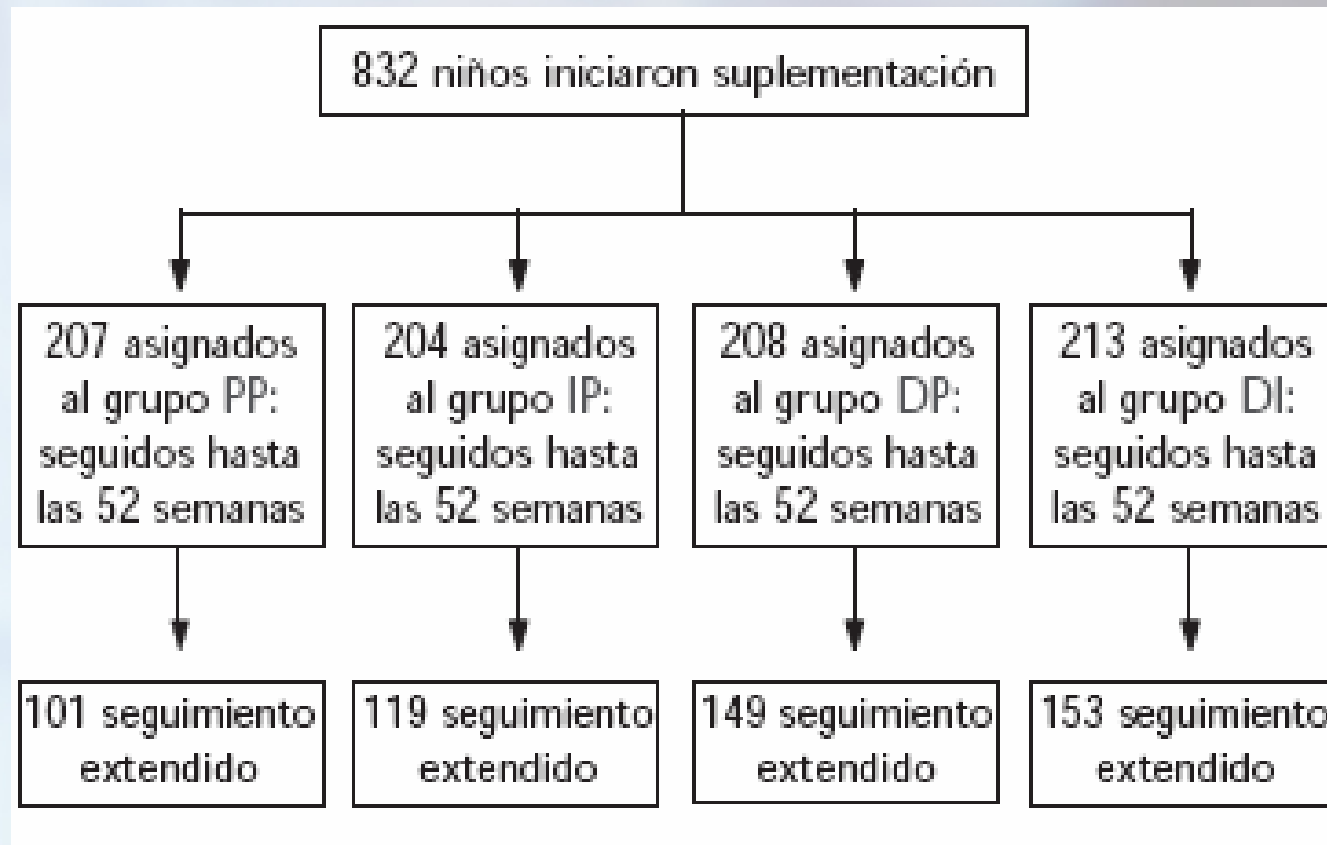
		Aspirin	
		+	-
Beta-carotene	+	Both aspirin and beta-carotene (Cell a)	Beta-carotene only (Cell b)
	-	Aspirin only (Cell c)	Neither aspirin nor beta-carotene (Cell d)

B

		Aspirin	
		+	-
Beta-carotene	+	Both aspirin and beta-carotene (Cell a)	Beta-carotene only (Cell b)
	-	Aspirin only (Cell c)	Neither aspirin nor beta-carotene (Cell d)

Diseño factorial.







Grupo	Número de episodios	Incidencia por años persona
Anemia severa		
Placebo (PP, dos tipos de placebo, uno diario y otro semanal)	81	0.62
Hierro (2 mg/kg/día)+placebo (IP)	58	0.42
Placebo + deltaprim (DP)	39	0.25
Hierro (2 mg/kg/día)+deltaprim (DI)	31	0.20
Episodio clínico de malaria		
Placebo (PP, dos tipos de placebo, uno diario y otro semanal)	81	0.71
Hierro (2 mg/kg/día)+placebo (IP)	75	0.63
Placebo + deltaprim (DP)	42	0.29
Hierro (2 mg/kg/día)+deltaprim (DI)	36	0.24



Otras formas de clasificación.

Enfoque de enfermedad	a. Ensayo de tratamiento b. Prevención primaria c. Prevención secundaria
-----------------------	--

Enfoque de tratamiento	a) Ensayo de drogas b) Cirugía c) Dieta d) Otros
------------------------	---

Tipo de aleatorización	a) Aleatorizados b) No aleatorizados
------------------------	---

Tipo de asignación	a) Fija b) Dinámica c) Adaptativa
--------------------	---



Fases de un ensayo clínico para evaluar nuevos fármacos.

Fase I Son diseñados para establecer los efectos de una nueva droga en humanos. Estos estudios son habitualmente conducidos en pequeños grupos de sujetos saludables, especialmente para determinar posibles efectos tóxicos, absorción, distribución y metabolismo

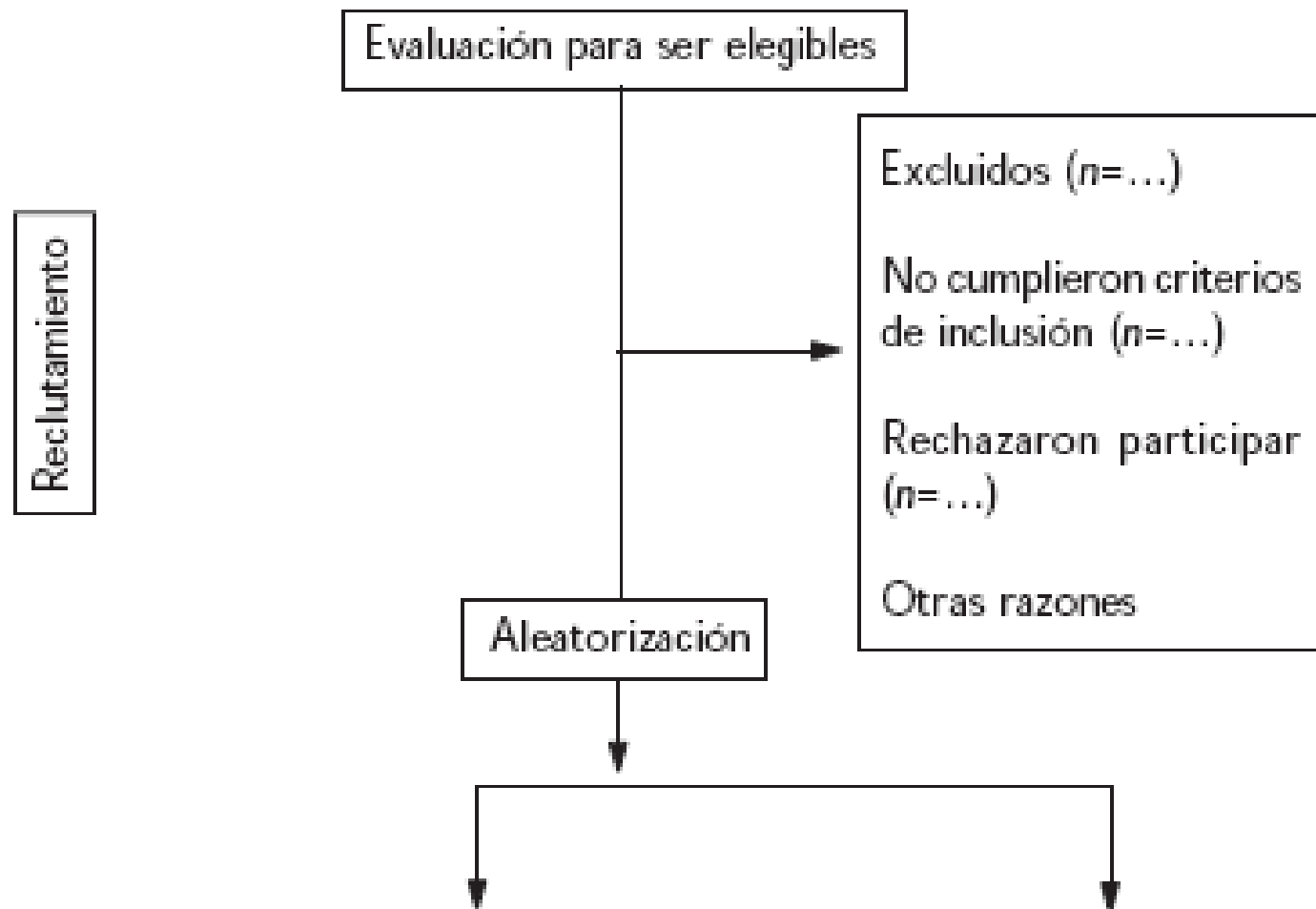
Fase II Después de haber completado exitosamente la fase I, se evalúa la seguridad y eficacia en una población mayor de individuos que están relacionados con la enfermedad o condición

Fase III La tercera y última fase de pre-aprobación en la evaluación de una droga se realiza en un grupo más grande de individuos relacionados con la enfermedad. La fase III usualmente prueba la nueva droga, en comparación con la terapia estándar que normalmente se usa para el evento de estudio

Fase IV Después de que una droga ha sido aprobada, la fase IV es conducida para comparar la droga en relación con otros productos existentes, explorar sus efectos en pacientes de la población general, o para cuantificar adicionalmente la presencia de otros posibles eventos adversos



Características metodológicas.





Asignación

Asignados a la intervención ($n=...$)

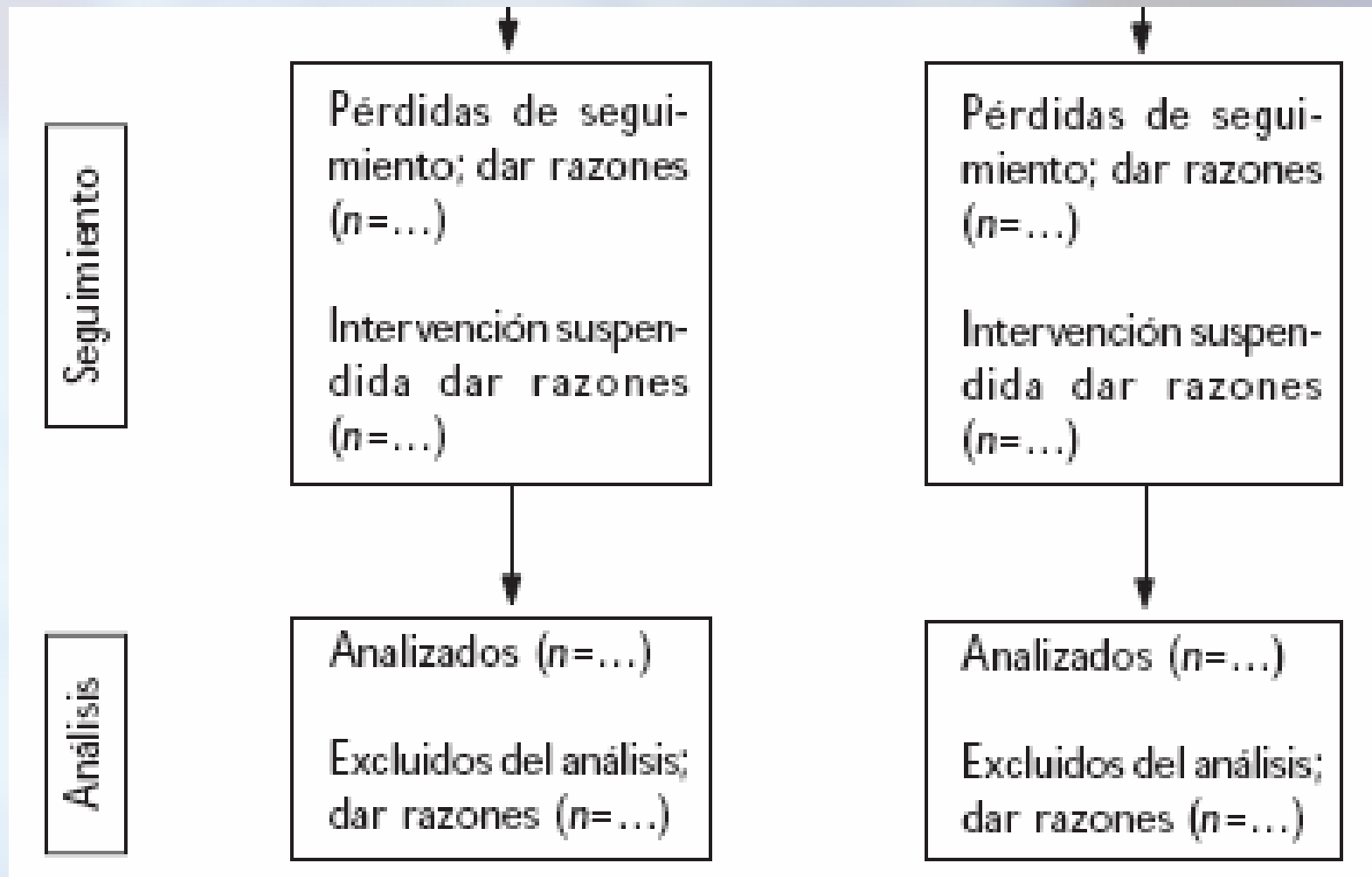
Recibieron la intervención asignada ($n=...$)

No recibieron la intervención asignada; dar razones ($n=...$)

Asignados a la intervención ($n=...$)

Recibieron la intervención asignada ($n=...$)

No recibieron la intervención asignada; dar razones ($n=...$)





Metodología.

- Selección de los sujetos.
 - Criterios de inclusión y exclusión.
 - Debe de establecerse por escrito, con antelación al desarrollo del estudio.
 - Deben de evitarse decisiones subjetivas.



Metodología.

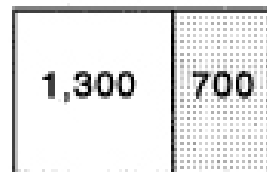
- Asignación de los sujetos al grupo de tratamiento.
 - Estudios sin grupo de comparación.
 - Estudios con grupo de comparación.
 - Controles históricos.
 - Controles no aleatorizados.
 - Aleatorización.



Metodología.

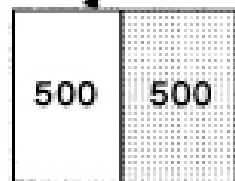
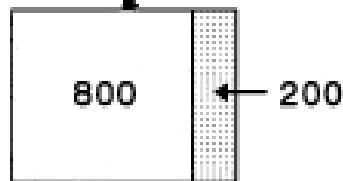
I. Observational Study

n=2,000



INTERVENTION:

NO INTERVENTION:



Deaths: $\underbrace{80 \quad 100}$

Deaths: $\underbrace{50 \quad 250}$

Total Deaths: 180

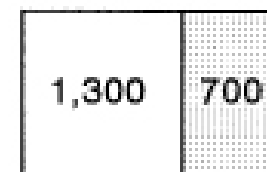
300

Mortality: $\frac{180}{1,000} = 18\%$

$\frac{300}{1,000} = 30\%$

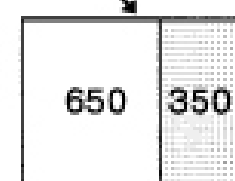
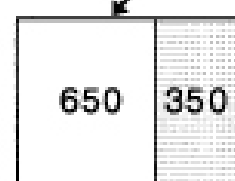
II. Experimental Study

n=2,000



INTERVENTION:

NO INTERVENTION:



Deaths: $\underbrace{65 \quad 175}$

Deaths: $\underbrace{65 \quad 175}$

Total Deaths: 240

240

Mortality: $\frac{240}{1,000} = 24\%$

$\frac{240}{1,000} = 24\%$





Metodología.

<i>Serie de números</i>		<i>Paciente</i>	<i>Maniobra</i>
8467893	5489631	1	B
0236792	4568972	2	A
2467810	1348392	3	A
3112348	3476812	4	B
5912902	0981345	5	B
7645690	3289732	6	A
5674389	2310398	7	A
2938001	3289923	8	A
1345698	4728625	9	A
3298567	1223938	10	B
3490594	1309093	11	A
5489207	4532904	12	B



Metodología.

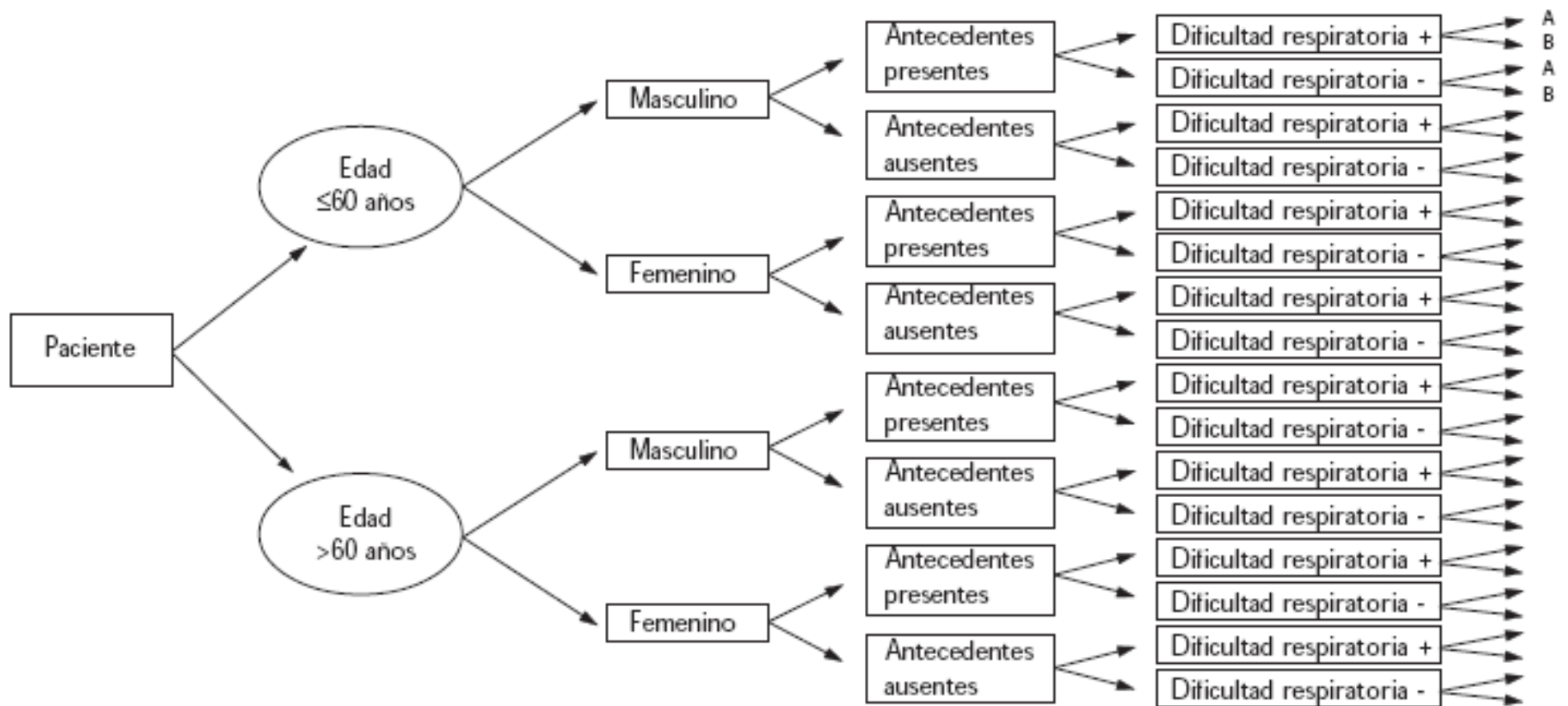
Tabla de números

	2	4	6	1	3	5
8467893 5489631	A	B	A	B	A	B
0236792 4568972	A	B	B	A	B	A
2467810 1348392	B	A	A	B	B	A
3112348 3476812	B	A	B	A	A	B
5912902 0981345						
7645690 3289732						
5674389 2310398						
2938001 3289923						
1345698 4728625						
3298567 1223938						
3490594 1309093						
5489207 4532904						

Pacientes						
1. B	5. A	9.	13.	17.	21.	
2. A	6. A	10.	14.	18.	22.	
3. B	7. B	11.	15.	19.	23.	
4. A	8. B	12.	16.	20.	24.	



Metodología.



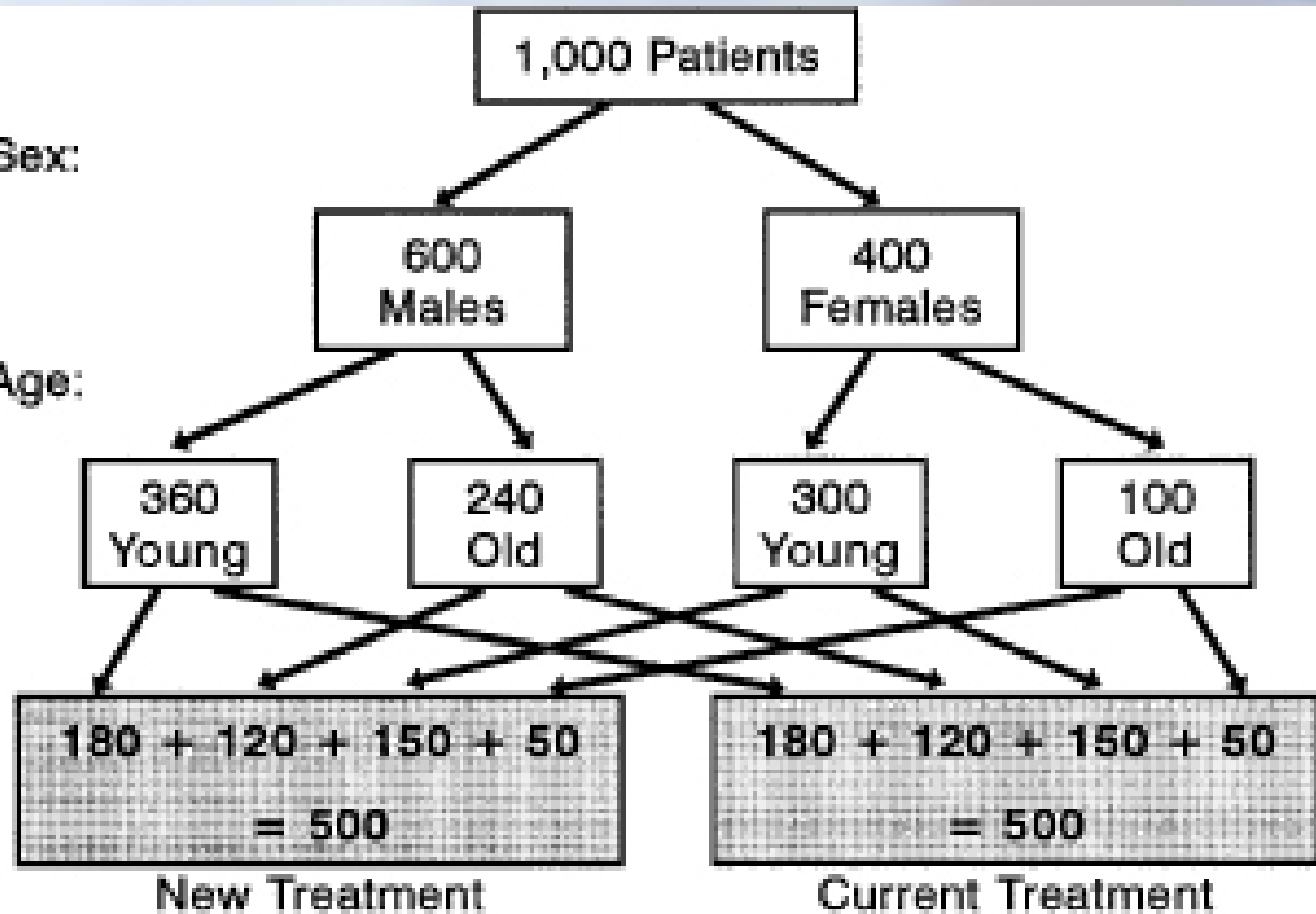


Metodología.

Stratify by Sex:

Stratify by Age:

Randomize
Each
Subgroup:





Metodología.

<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 blinado el análisis de los datos, hasta una etapa determinada del estudio



Metodología.

<i>Sujetos cegados</i>	<i>Beneficios potenciales</i>
Participantes	Ausencia de sesgo en las respuestas fisiológicas o físicas motivadas por el tipo de intervención <hr/> Mayor apego al régimen de tratamiento Menor búsqueda de intervenciones adicionales adyuvantes Menores pérdidas en el seguimiento <hr/>
Diseño	Ausencia de transferencia de inclinaciones o actitudes a los participantes <hr/>
Investigadores	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 <hr/>
Análisis	Evitar sesgos en la evaluación de resultados



Metodología.

Declaración de Helsinki (2000)*

Los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de la nueva terapia –o tratamiento–, deberían ser evaluadas contra los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales. Esto no excluye el uso de placebo ni tratamiento en estudios donde no existe este estándar o tratamiento probado como el mejor



Metodología.

Council for International Organizations of Medical Sciences (2002)^{*,&}

El uso de placebo está indicado:

1. Cuando no existe una intervención de efectividad comprobada
2. Cuando la omisión de una intervención de efectividad comprobada expondría a los sujetos, a lo sumo, a una molestia temporal o a un retraso en el alivio de sus síntomas
3. Cuando el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos



Cálculo del tamaño muestral.

		<u>REALITY</u>	
		Treatments are not different	Treatments are different
<u>DECISION</u>	Conclude treatments are not different	Correct decision <i>(Cell a)</i>	Type II error <i>(Cell b)</i>
	Conclude treatments are different	Type I error <i>(Cell c)</i>	Correct decision <i>(Cell d)</i>



Cálculo del tamaño muestral.

		<u>REALITY</u>	
		Treatments are not different	Treatments are different
<u>DECISION</u>	Conclude treatments are not different	Correct decision	Type II error (Probability = β)
	Conclude treatments are different	Type I error (Probability = α)	Correct decision



Cálculo del tamaño muestral.

REALITY

Treatments are
different

DECISION

Conclude
treatments are
not different

Type II error
(probability = β)

Conclude
treatments are
different

Correct decision
(probability = $1 - \beta$)

1.0



Cálculo del tamaño muestral.

REALITY

DECISION

Conclude
treatments are
not different

Conclude
treatments are
different

Treatments are
not different

Treatments are
different

Correct decision	Type II error (probability = β)
Type I error (Probability = α)	Correct decision (Probability = $1 - \beta$) (power)



Cálculo del tamaño muestral.

- α = Probabilidad de error tipo I
= Probabilidad de concluir que los tratamientos son diferentes cuando en realidad no lo son.
- β = Probabilidad de error tipo II
= Probabilidad de concluir que los tratamientos no difieren, cuando en realidad son diferentes

Poder = $1 - \beta$ (1 – probabilidad de error tipo II)
= Probabilidad de concluir correctamente que los tratamientos son diferentes.



Cálculo del tamaño muestral.

- Diferencia en la tasa de respuesta que se pretende detectar.
- Una estimación de la tasa de respuesta en uno de los grupos.
- Nivel de significancia estadística (α)
- Valor del poder deseado (β)
- Decidir si el estudio será de una o dos colas.



Cálculo del tamaño muestral.

Differences in Cure Rates Between the Two Treatment Groups

Lower of the Two Cure Rates	.05	.10	.15	.20	.25	.30	.35	.40	.45	.50	.55	.60	.65	.70
.05	420	130	69	44	36	31	23	20	17	14	13	11	10	8
.10	680	195	96	59	41	35	29	23	19	17	13	12	11	8
.15	910	250	120	71	48	39	31	25	20	17	15	12	11	9
.20	1,090	290	135	80	53	42	33	26	22	18	16	12	11	9
.25	1,250	330	150	88	57	44	35	28	22	18	16	12	11	-
.30	1,380	360	160	93	60	44	36	29	22	18	15	12	-	-
.35	1,470	370	170	96	61	44	36	28	22	17	13	-	-	-
.40	1,530	390	175	97	61	44	35	26	20	17	-	-	-	-
.45	1,560	390	175	96	60	42	33	25	19	-	-	-	-	-
.50	1,560	390	170	93	57	40	31	23	-	-	-	-	-	-



Evaluación de los resultados.

Grupo control 20% fallecieron ($x = .20$).

Grupo experimental 15% fallecieron ($y = .15$).

Reducción de riesgo absoluto (RRA) = $x - y = .20 - .15 = 0.05$ ó 5%

Riesgo relativo (RR) = $y/x = 0.15/0.20 = 0.75$

Reducción de riesgo relativo (RRR) = $1 - (y/x) \times 100 = 25\%$

Número de pacientes necesario para prevenir un evento (NNT) =

$$1/(x - y) = 20$$

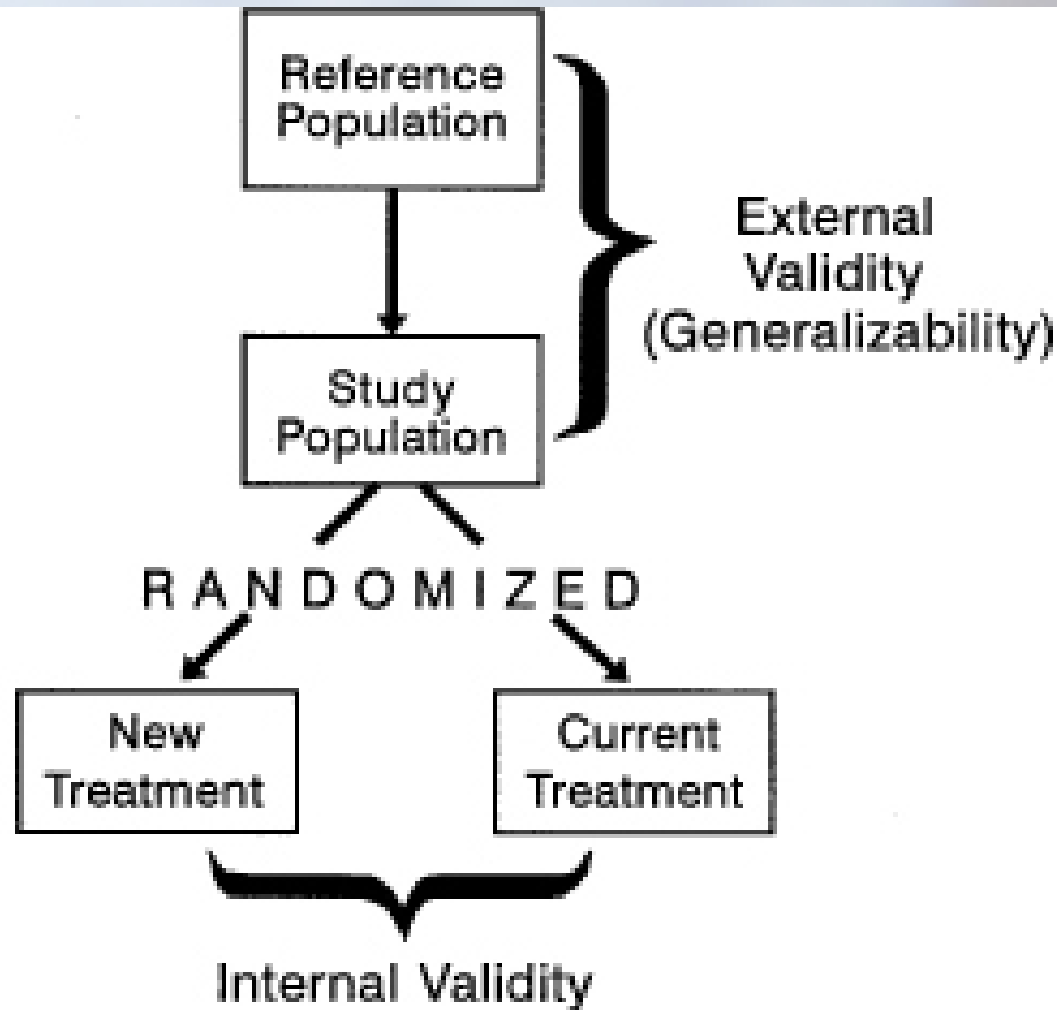


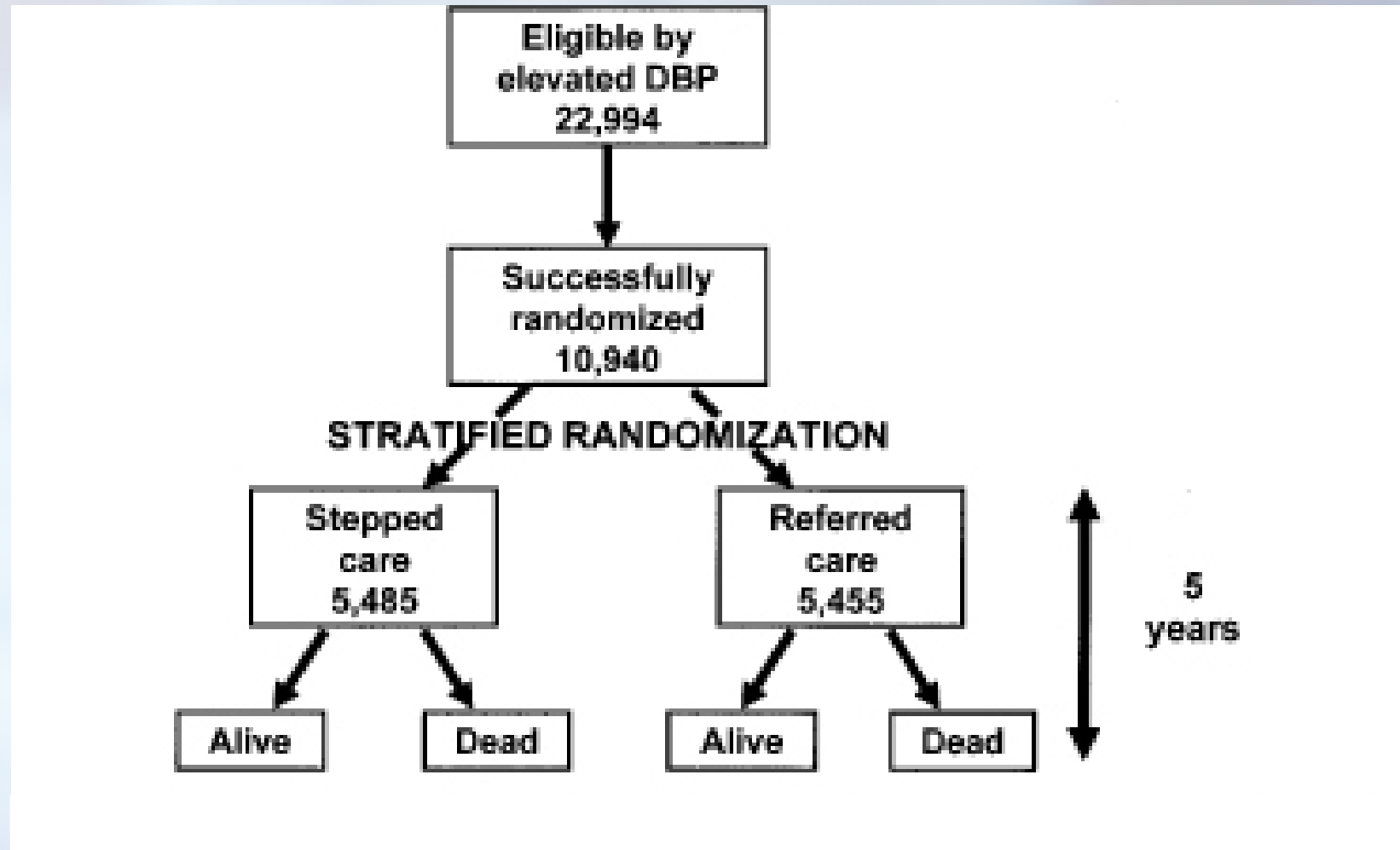
Ensayos clínicos controlados aleatorizados.

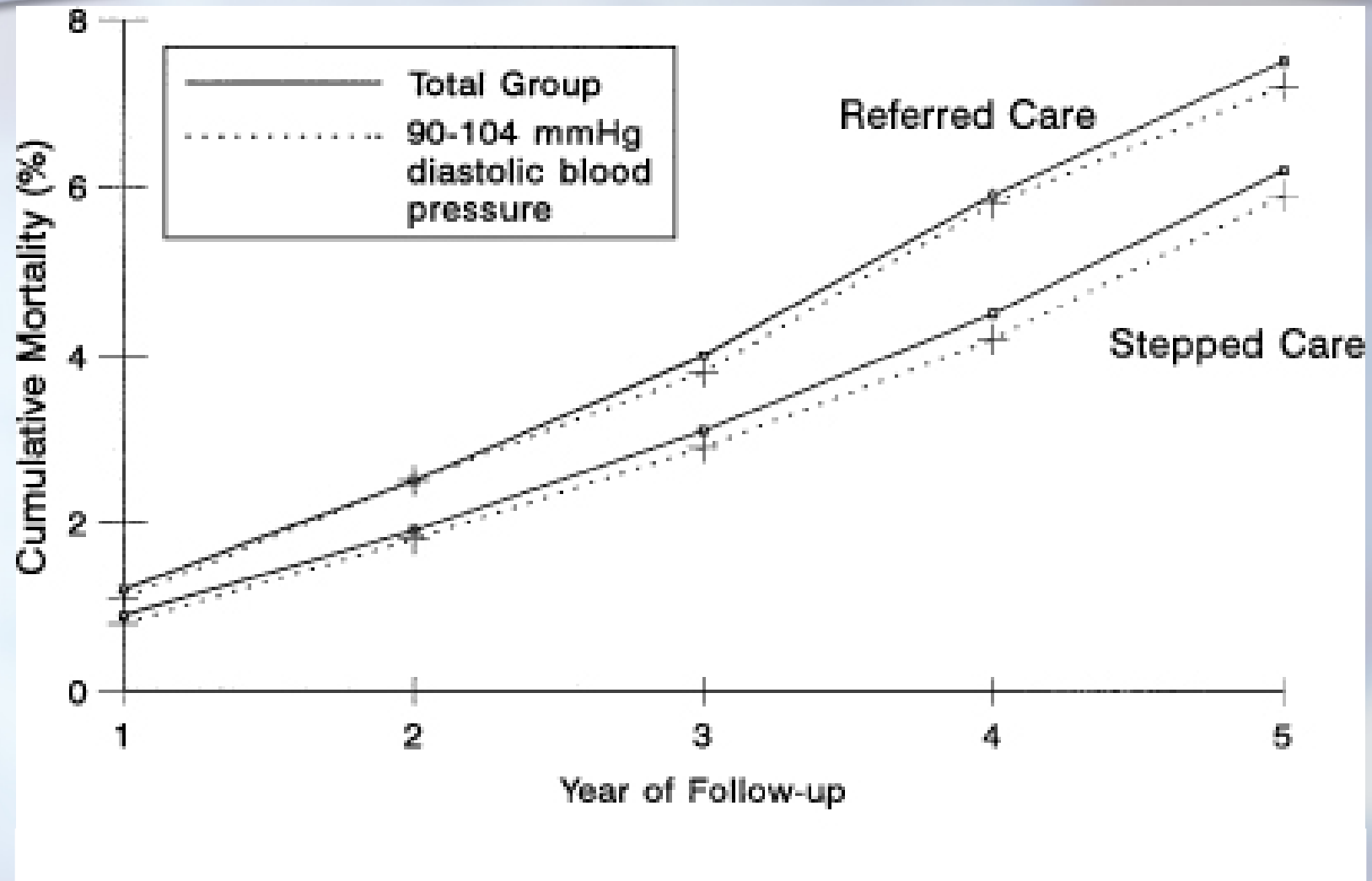
Tabla 2. Simvastatina vs Placebo. Resultados a los 5.4 años de seguimiento

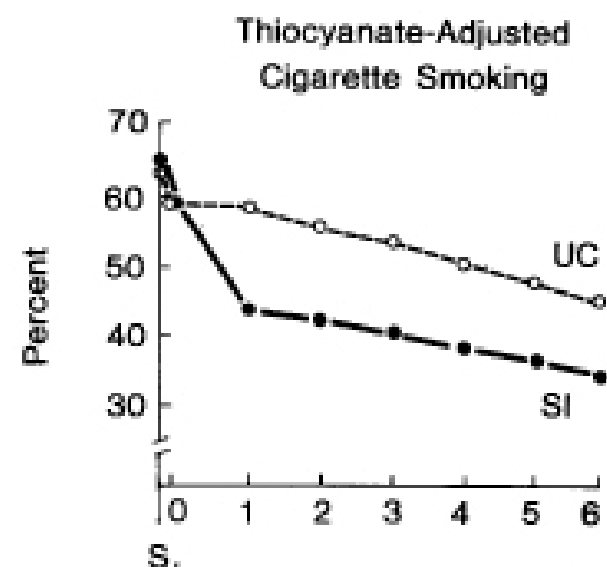
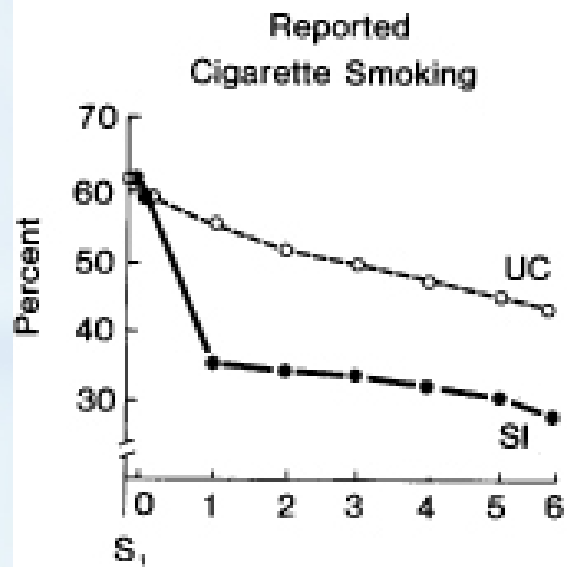
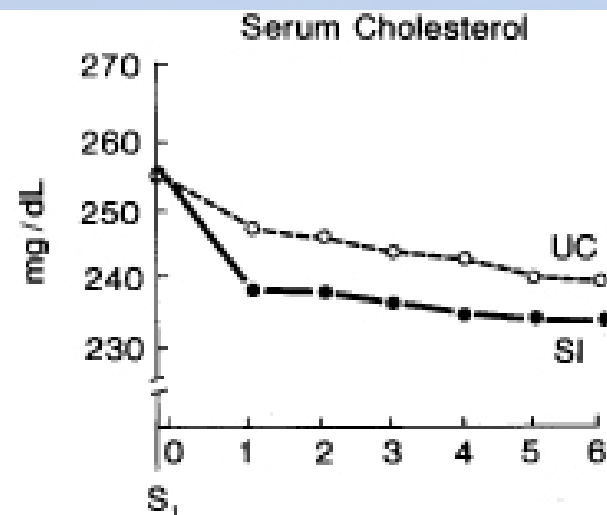
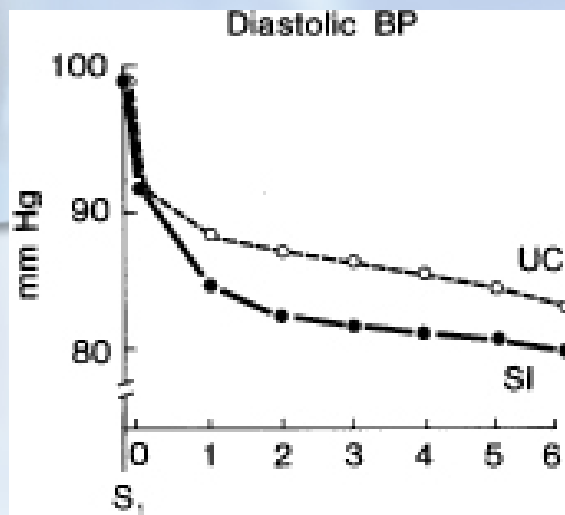
	Simvastatina	Placebo	RRR	RAR	NNT
	TEE	TEC	Reducción Relativa del Riesgo	Reducción Absoluta del Riesgo	Número que se necesita tratar
	Tasa de Episodios en el grupo Experimental %	Tasa de Episodios en el grupo Control %	$TEC-TEE / TEC$	$TEC-TEE$	$1 / RAR$
Mortalidad total	8 %	12 %	$12-8 / 12 = 33\%$	$12-8 = 4\%$	$1/4 = 25$ pacientes
Incidentes coronarios mayores	19 %	28 %	$28-19 / 28 = 32\%$	$28-19 = 9\%$	$1/9 = 11$ pacientes

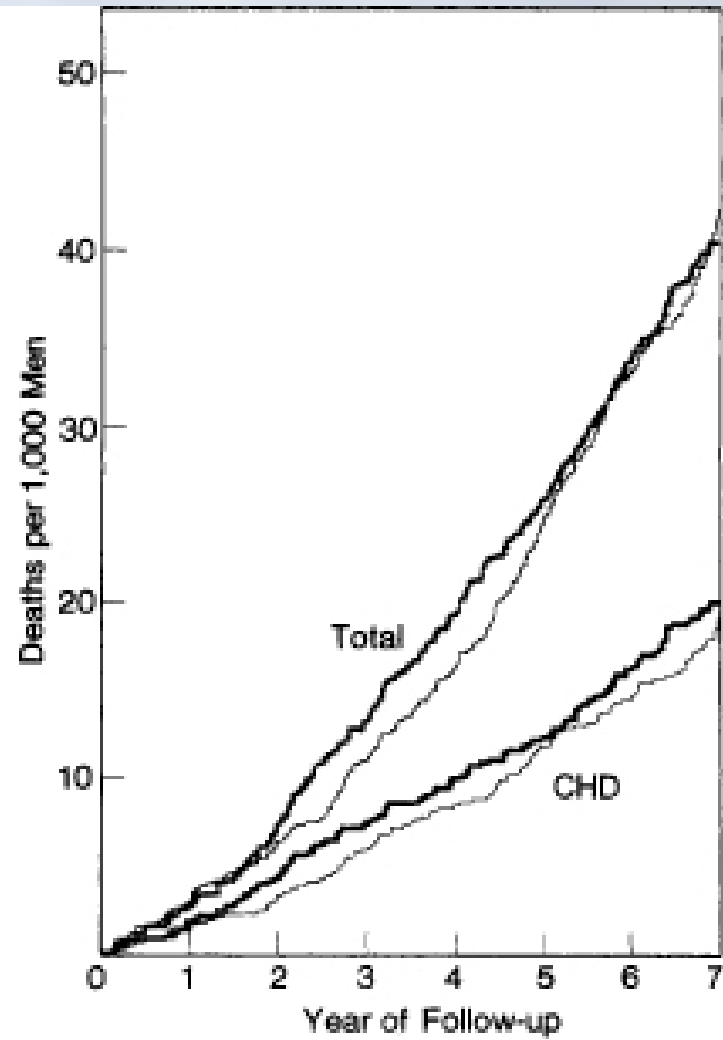
Generalización de los resultados.

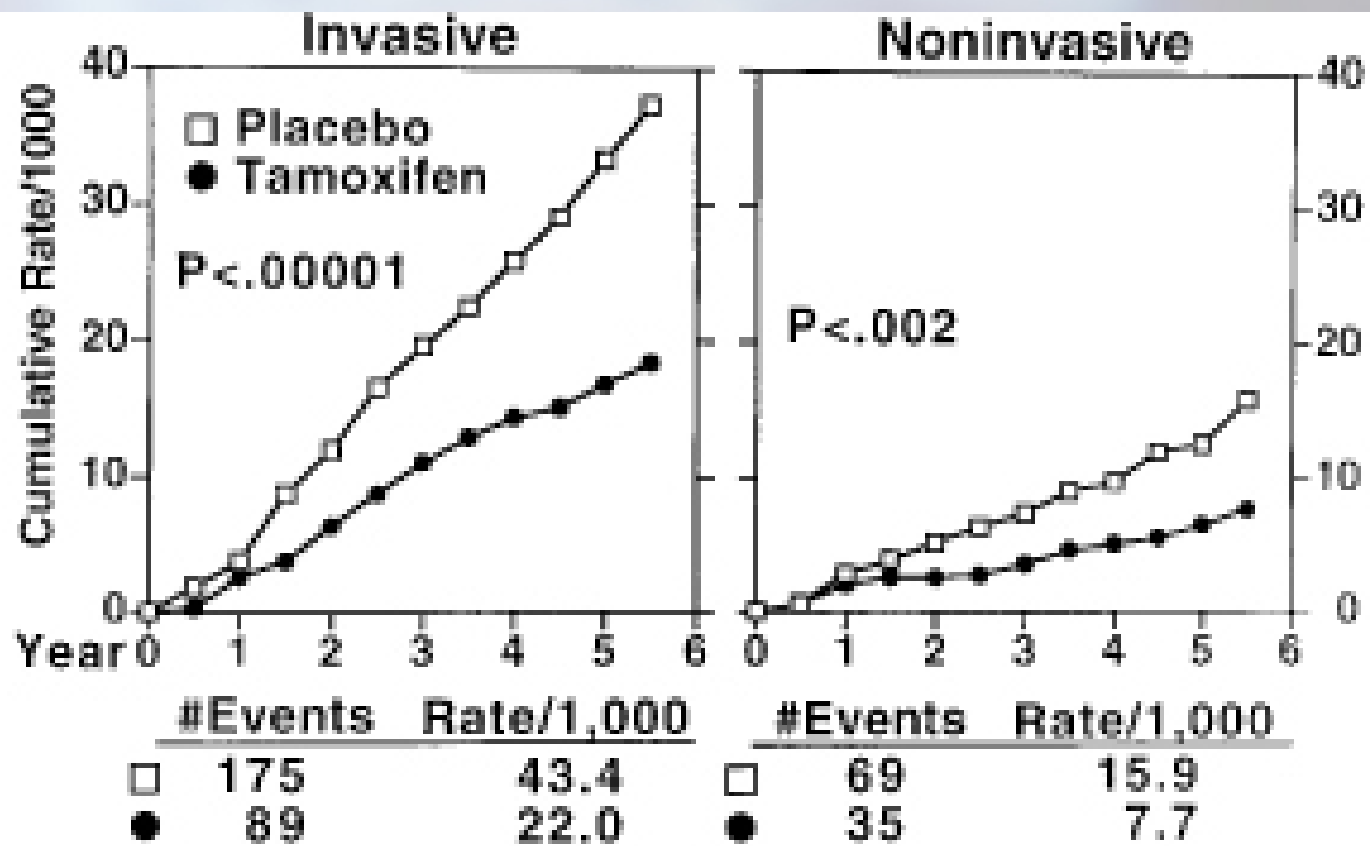


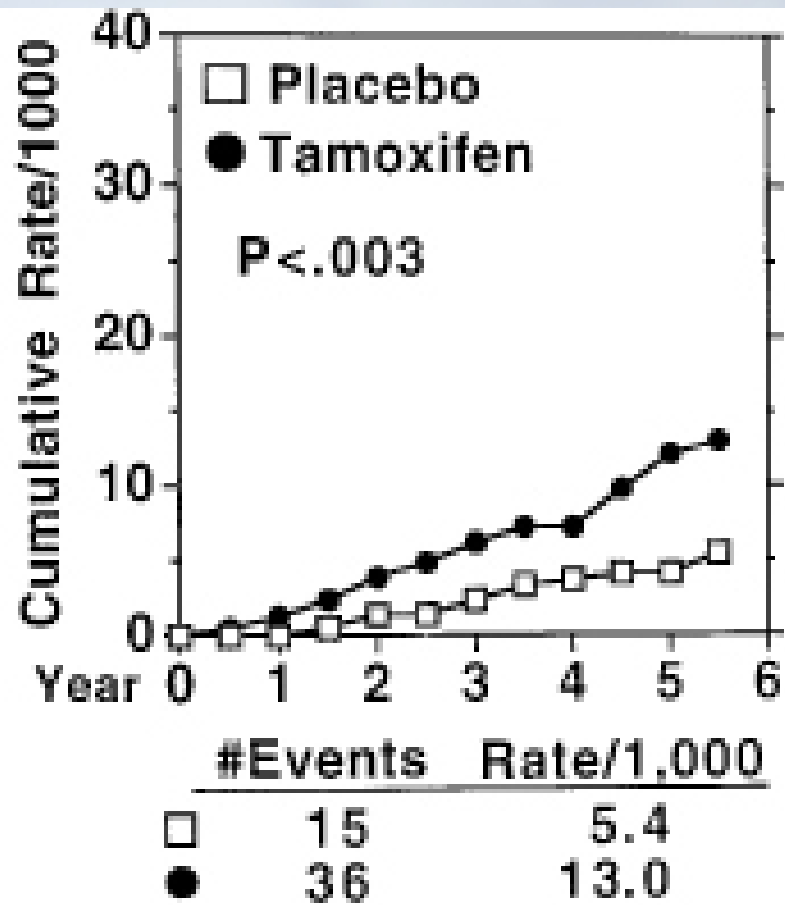


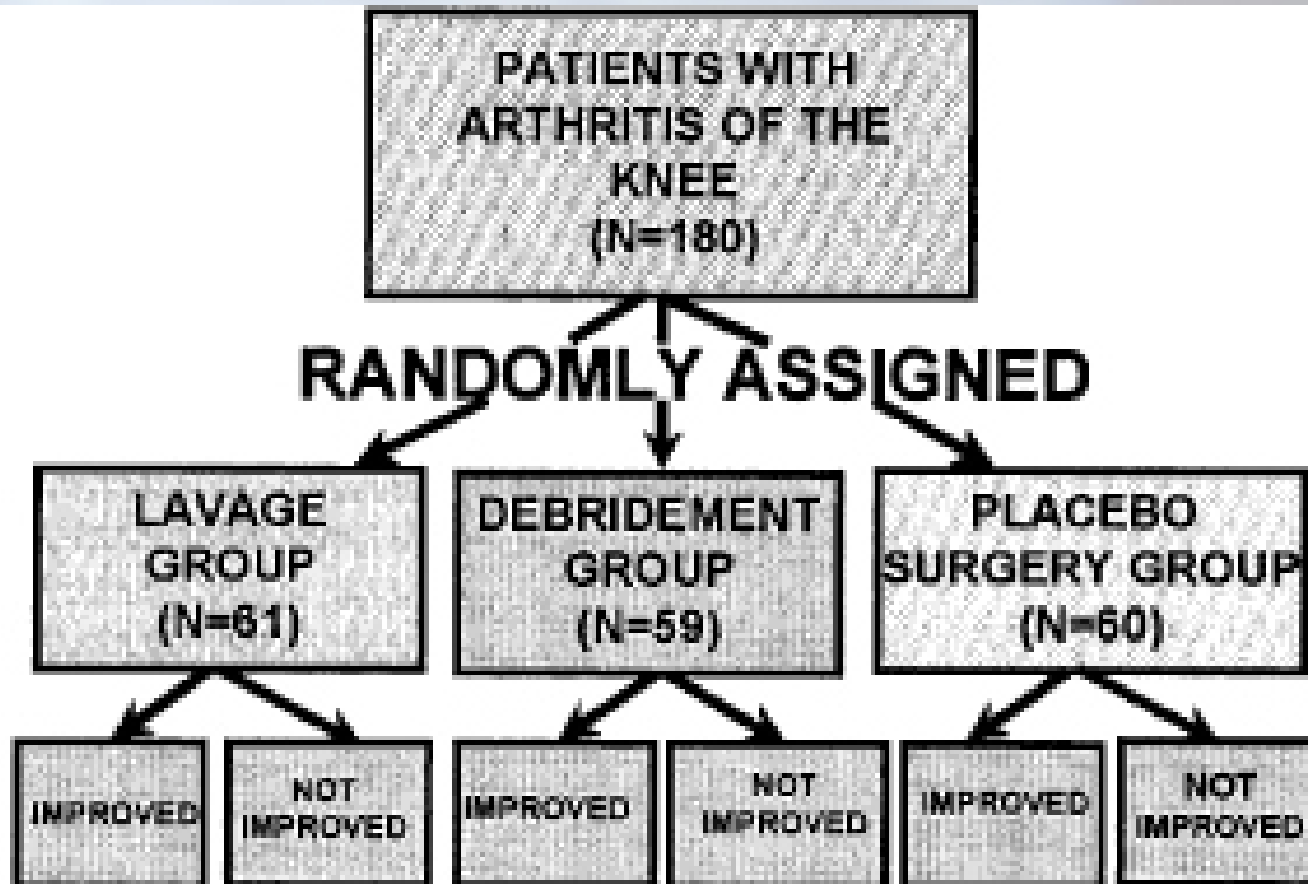


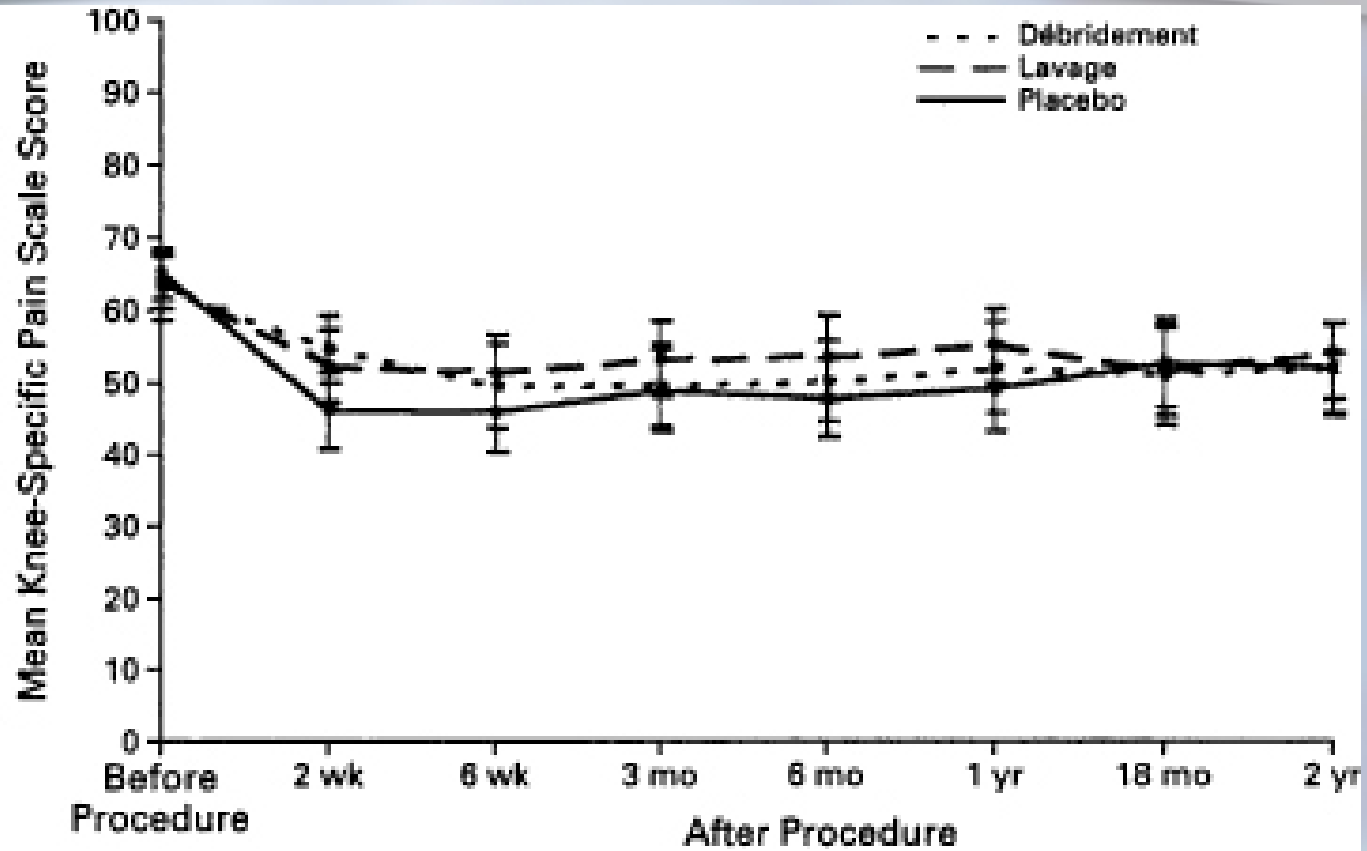






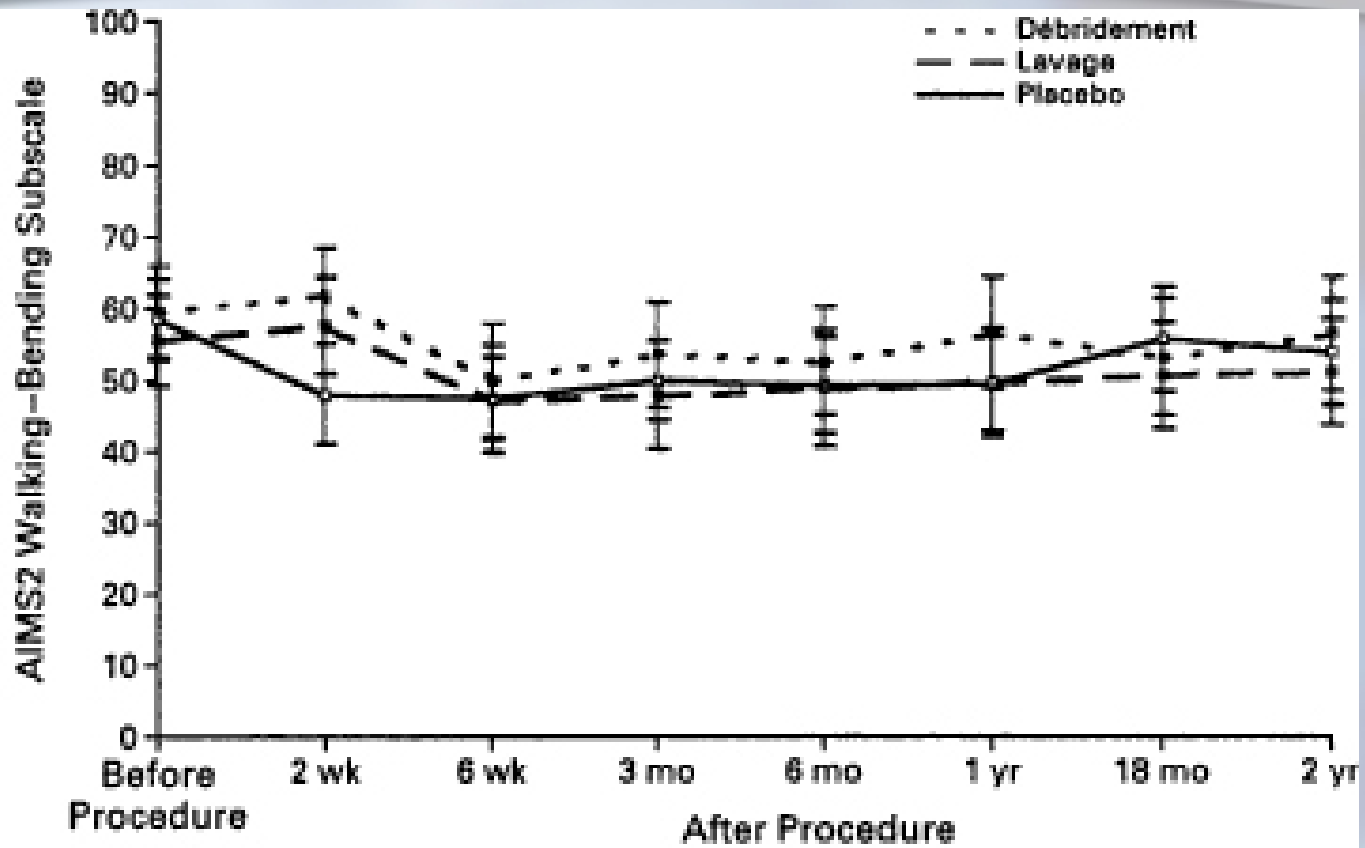






No. AT Risk

Placebo	60	59	57	56	57	53	52	55
Lavage	61	59	57	59	59	57	56	55
Débridement	58	59	59	58	58	50	51	53



No. at Risk

Placebo	60	59	57	56	57	54	52	55
Lavage	61	59	57	59	59	57	57	58
Débridement	58	58	59	58	55	51	51	53

