

El ensayo clínico aleatorio

Introducción, métodos y diseños



Carlos A. Cuello



Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina

Monterrey NL
Julio 2016

Declaración de conflictos de interés

- Ningún liga con industria farmacéutica
- He recibido o recibo apoyo económico de:
 - ▶ La organización mundial de la alergia
 - ▶ la universidad de McMaster
 - ▶ Cochrane
 - ▶ CONACYT

Agenda

- Veremos
 - ▶ Qué son y cómo nacieron los ensayos clínicos
 - ▶ Por qué son necesarios
 - ▶ Cuáles son los distintos diseños de ECA y los sesgos que podemos encontrar
 - ▶ Cuáles son las fases de ensayos clínicos para la aprobación de una nueva droga

A
TREATISE
ON THE
SCURVY.

IN THREE PARTS.

CONTAINING

An Inquiry into the Nature, Causes,
and Cure, of that Disease.

Together with

A Critical and Chronological View of what
has been published on the Subject.

By JAMES LIND, M. D.

Fellow of the Royal College of Physicians in *Edinburgh*.

The SECOND EDITION corrected, with Additions
and Improvements.

L O N D O N :

Printed for A. MILLAR in the *Strand*.

MDCCLVII:

DeB 25/2/53

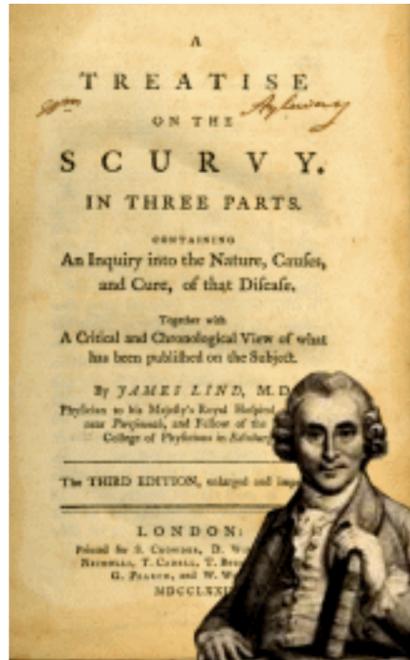
1757



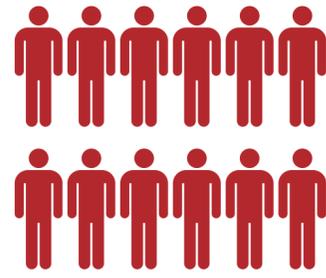
James Lind

M.D.

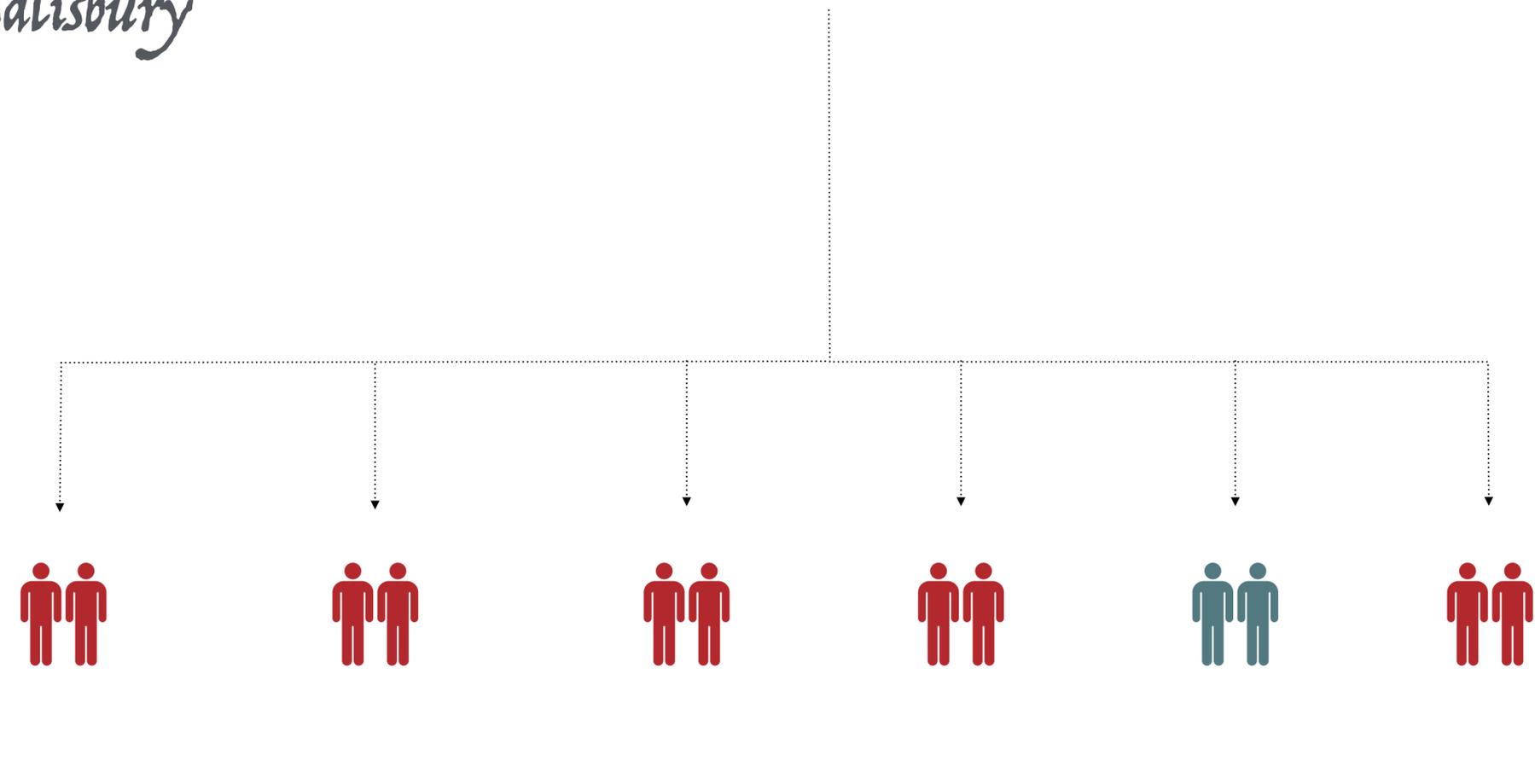
1716-1794



1747
a bordo del
HMS Salisbury



12 *marinos*



sidra

*vitriol
(ácido
sulfúrico)*

vinagre

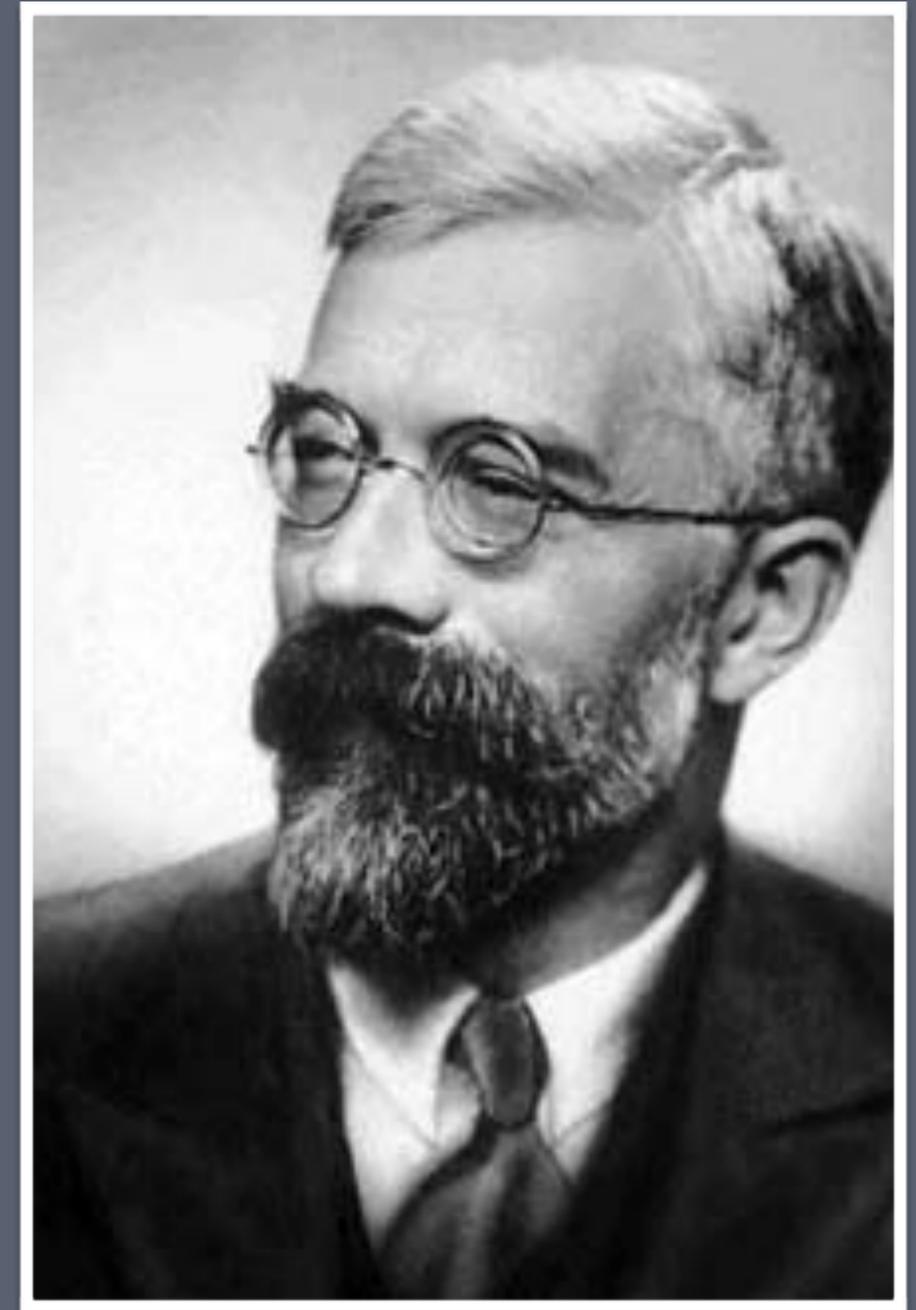
agua de mar

cítricos

especias

Ronald Aylmer Fisher

- 1926
- Sugiere que la **aleatorización** en estudios clínicos es confiable ya que logra que los participantes en cada grupo de estudio sean equiparables en todas sus características



Sir Arthur Bradford-Hill

- 1948
- Primer ensayo clínico aleatorio convencional

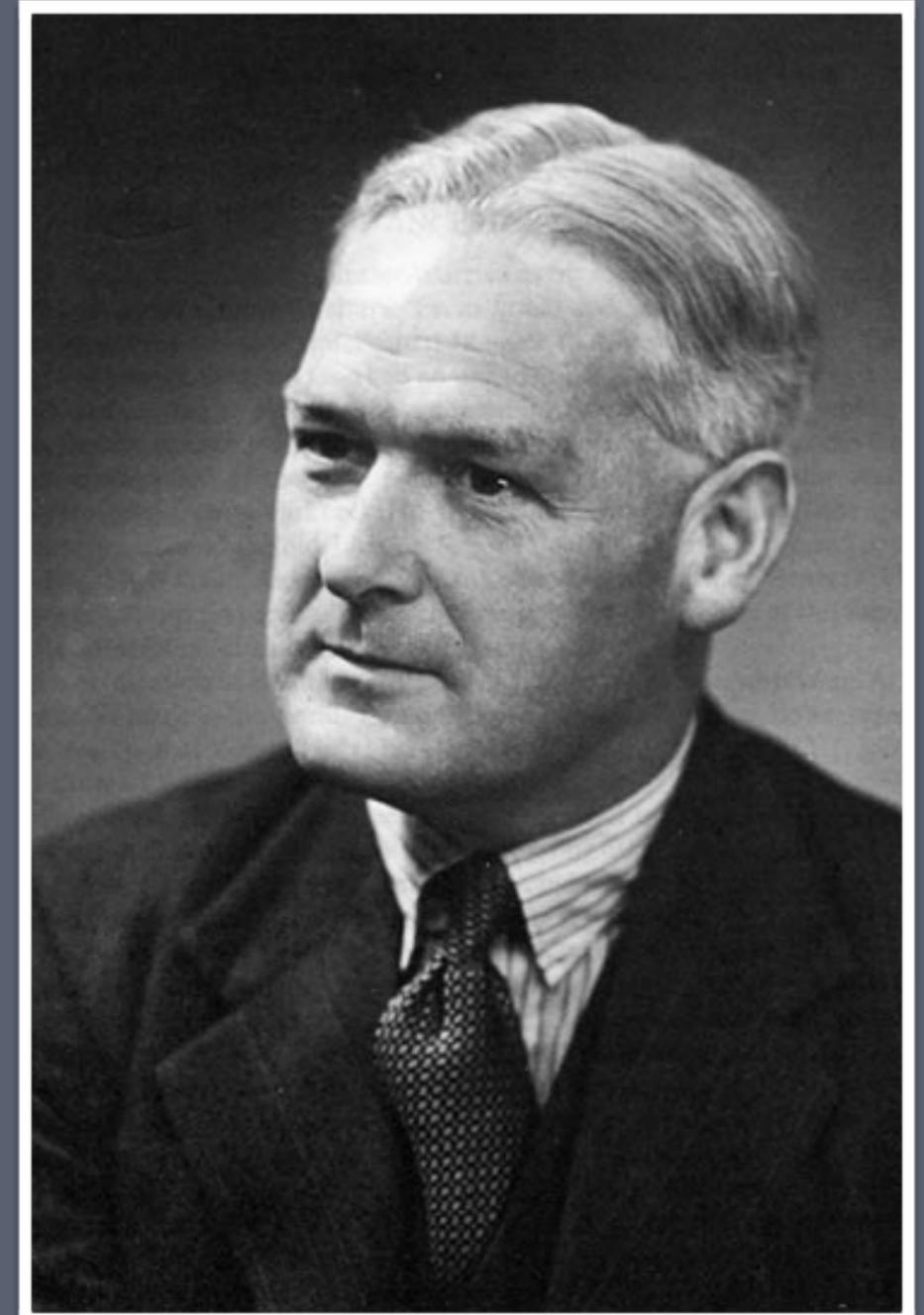
BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Gaddum, Dr. F. R. G. Heaf, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tytler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:



¿Por qué aleatorio?

café e infartos

¿causa▶ efecto?



CAFÉ

INFARTO AL
MIOCARDIO

MUNDO IDEAL
(sé la verdad universal)



MUNDO REAL

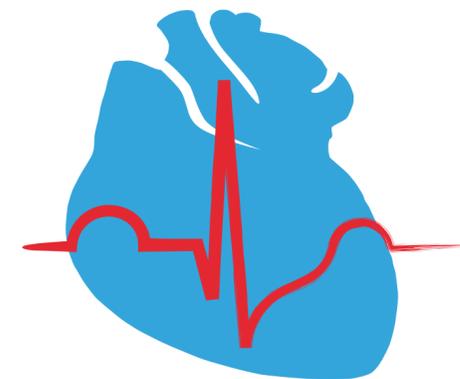


¿es causa -> efecto?

barreras a vencer primero:

CAUSA

EFEECTO



Hábitos reportados
de tomar café

?

Diagnóstico de IAM
en expedientes

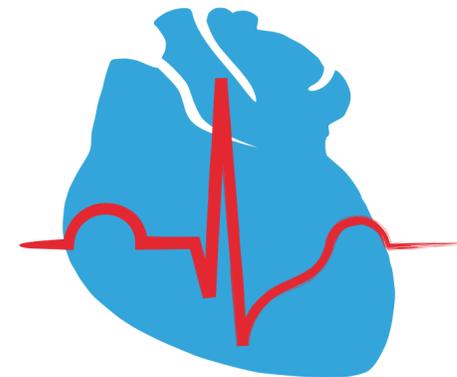
PREDICTOR

DESENLACE

CAUSA

EFEECTO

AZAR



Hábitos reportados de tomar café

Diagnóstico de IAM en expedientes

PREDICTOR

DESENLACE

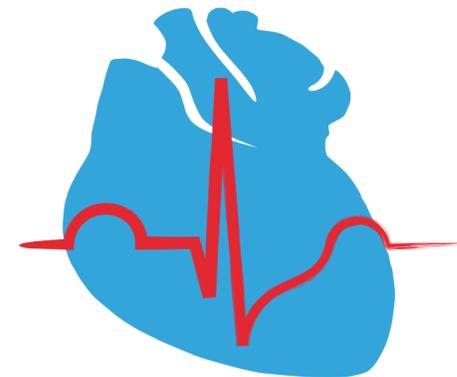


CAUSA

EFECTO

AZAR

SESGOS



Hábitos reportados de tomar café

Diagnóstico de IAM en expedientes

PREDICTOR

DESENLACE



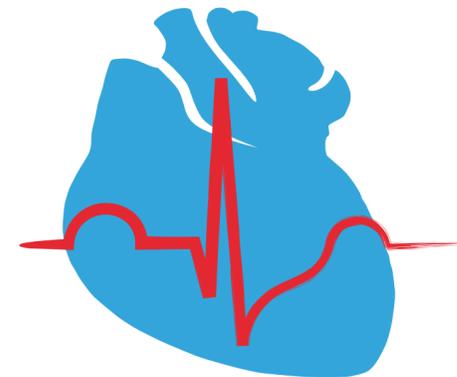
CAUSA

AZAR

SESGOS

EFECTO

FACTORES DE
CONFUSIÓN



Hábitos reportados
de tomar café

PREDICTOR



Diagnóstico de IAM
en expedientes

DESENLACE

CAUSA

¿fue por casualidad?



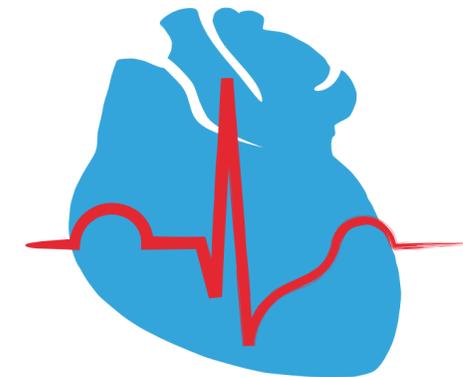
Hábitos reportados de tomar café

PREDICTOR

SESGOS

EFECTO

FACTORES DE CONFUSIÓN



Diagnóstico de IAM en expedientes

DESENLACE

?

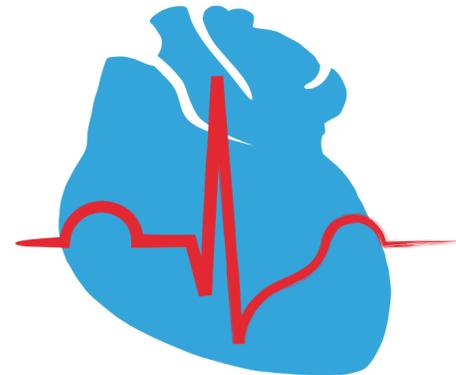
CAUSA

¿fue por casualidad?

¿fue por errores de conducción del estudio?

EFEECTO

FACTORES DE CONFUSIÓN



Hábitos reportados de tomar café

PREDICTOR



Diagnóstico de IAM en expedientes

DESENLACE

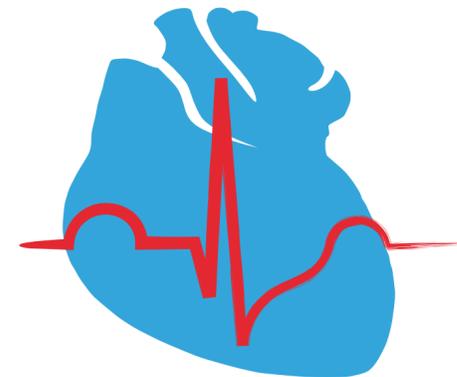
CAUSA

¿fue por casualidad?

¿fue por errores de conducción del estudio?

EFEECTO

¿fue por otros factores que interactúan entre el predictor y desenlace?



Hábitos reportados de tomar café

PREDICTOR



Diagnóstico de IAM en expedientes

DESENLACE

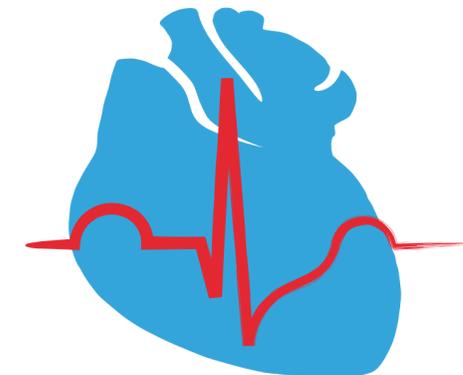
CAUSA

usa tamaño de muestra adecuado

¿fue por errores de conducción del estudio?

EFEECTO

¿fue por otros factores que interactúan entre el predictor y desenlace?

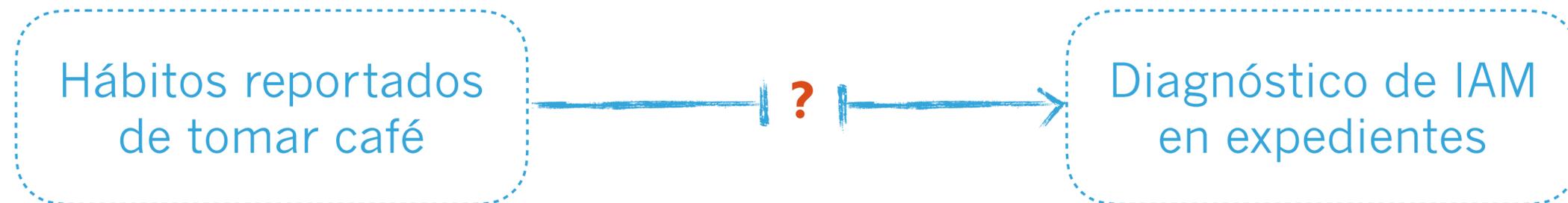


Hábitos reportados de tomar café

Diagnóstico de IAM en expedientes

PREDICTOR

DESENLACE



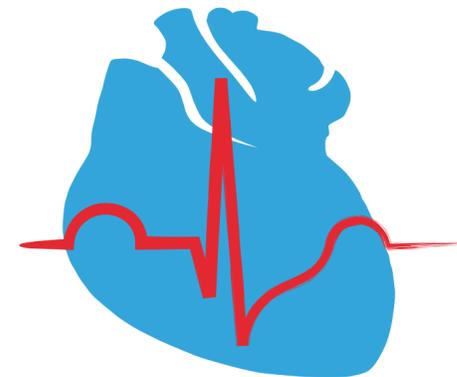
CAUSA

usa tamaño de muestra adecuado

usa un buen diseño metodológico

EFEECTO

¿fue por otros factores que interactúan entre el predictor y desenlace?



Hábitos reportados de tomar café

?

Diagnóstico de IAM en expedientes

PREDICTOR

DESENLACE

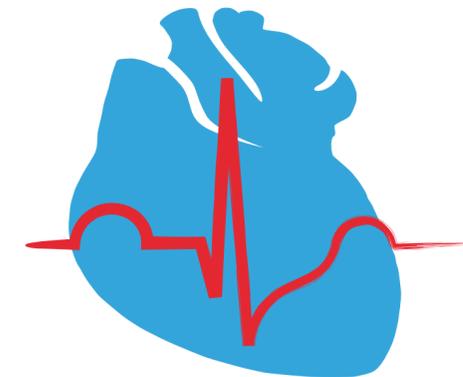
CAUSA

usa tamaño de muestra adecuado

usa un buen diseño metodológico

EFEECTO

diseño adecuado; detección y ajuste de factores de confusión



Hábitos reportados de tomar café

?

Diagnóstico de IAM en expedientes

PREDICTOR

DESENLACE

Imagina que ves este estudio

RR: 2.6
95% CI 1.9 a 3.5

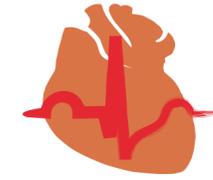
no toman café
(control)



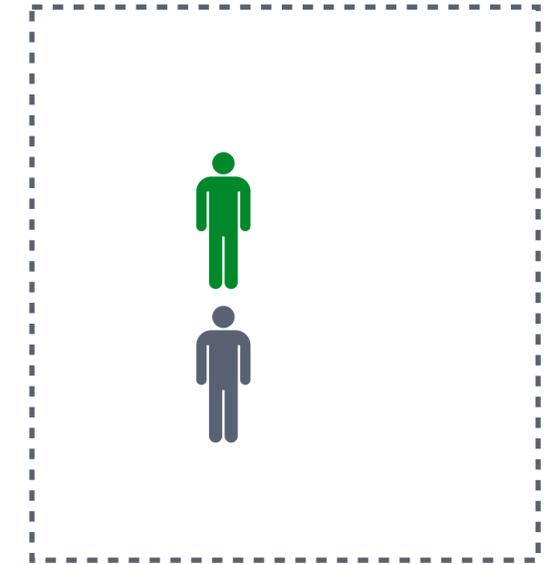
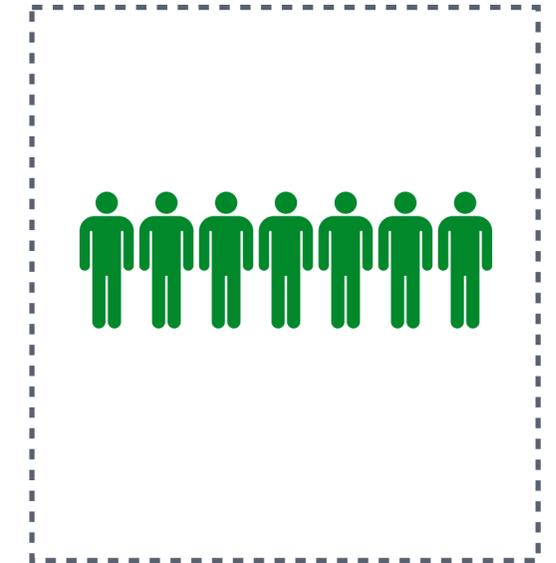
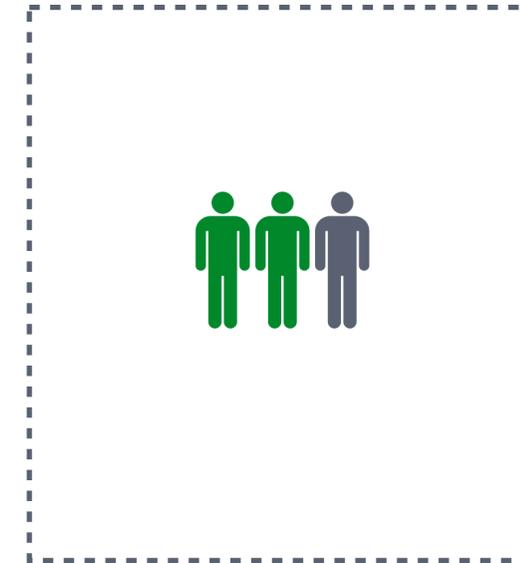
toman café
(expuestos)



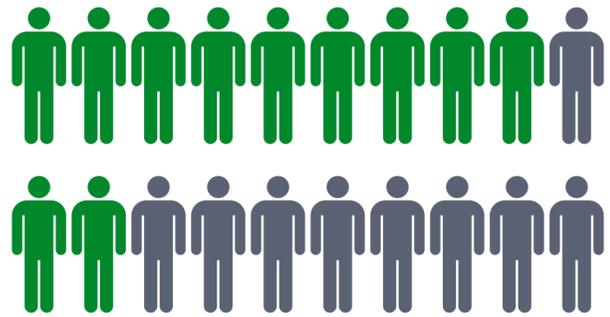
INFARTO



NO INFARTO



no toma café
(control)



ejemplo factores de confusión en un estudio

COHORTE

toma café
(expuestos)



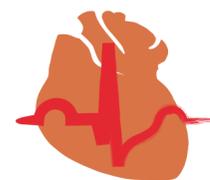
no toma café
(control)



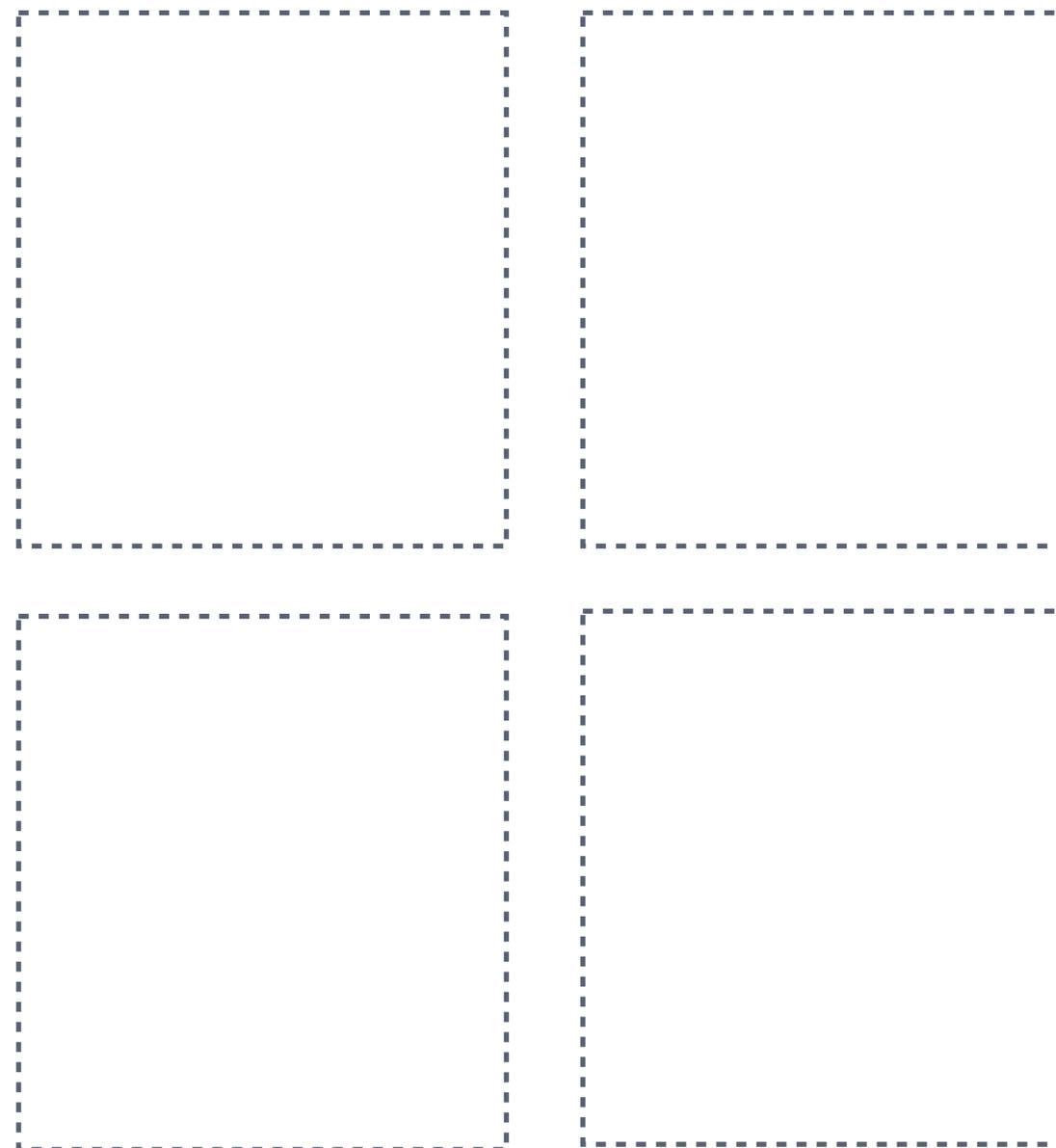
toma café
(expuestos)



INFARTO



NO INFARTO

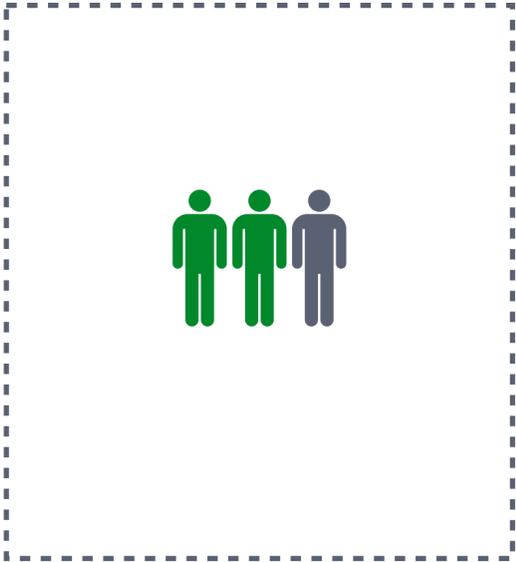


INFARTO

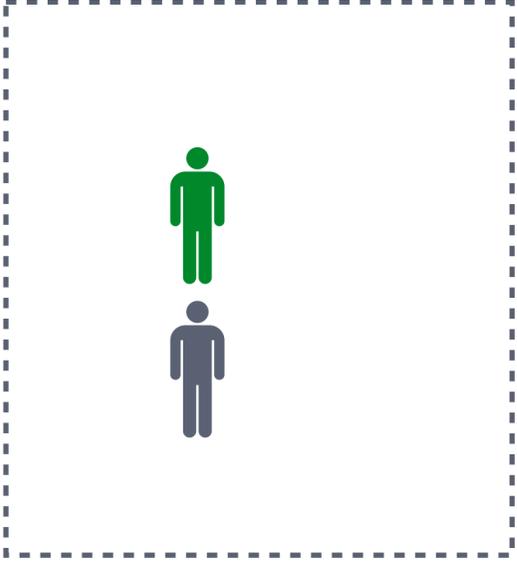
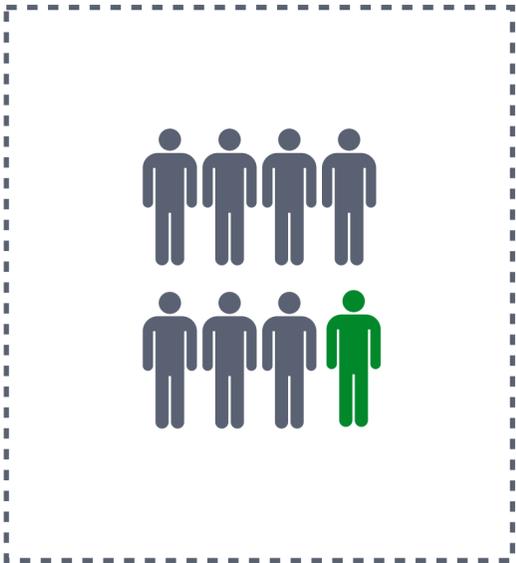
NO INFARTO



no toma café
(control)



toma café
(expuestos)

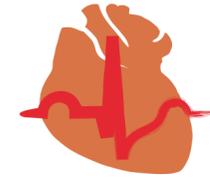


RR: 2.6
95% CI 1.9 a 3.5

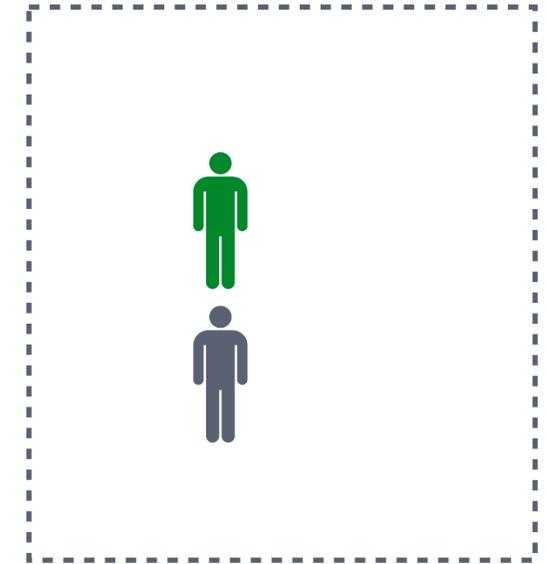
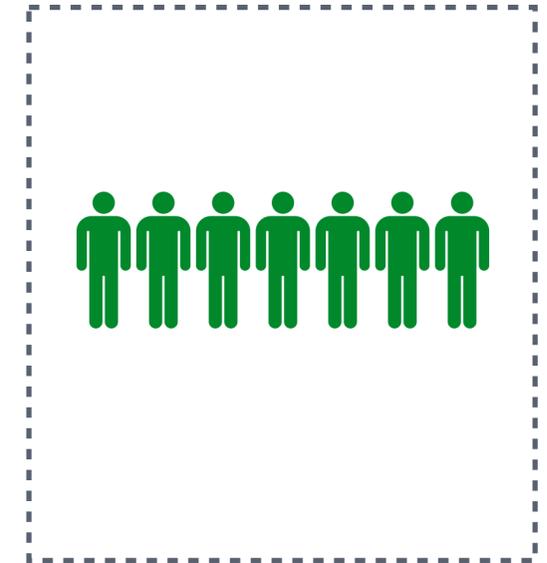
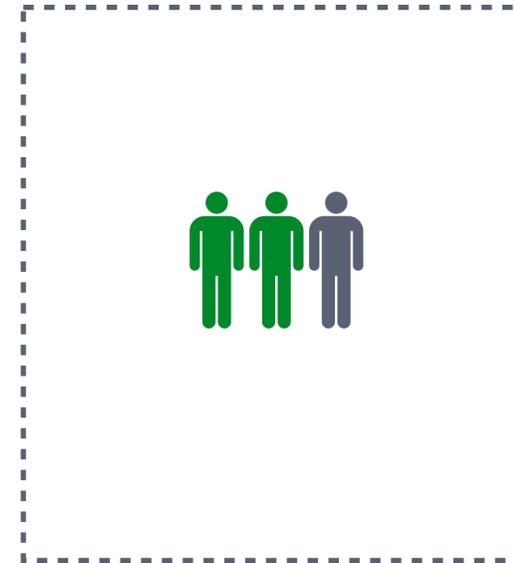
no toma café
(control)



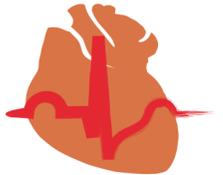
INFARTO



NO INFARTO



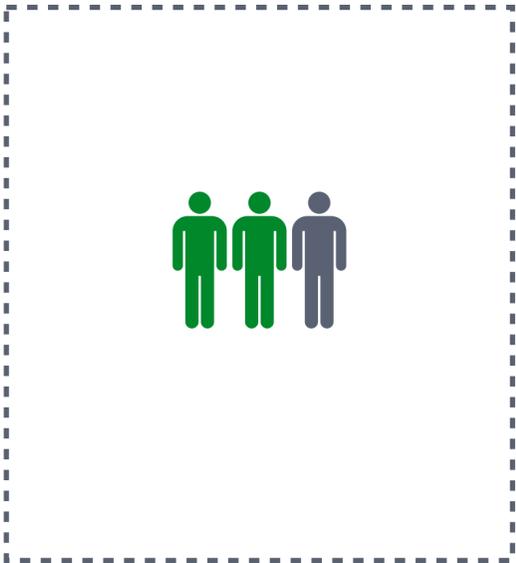
INFARTO



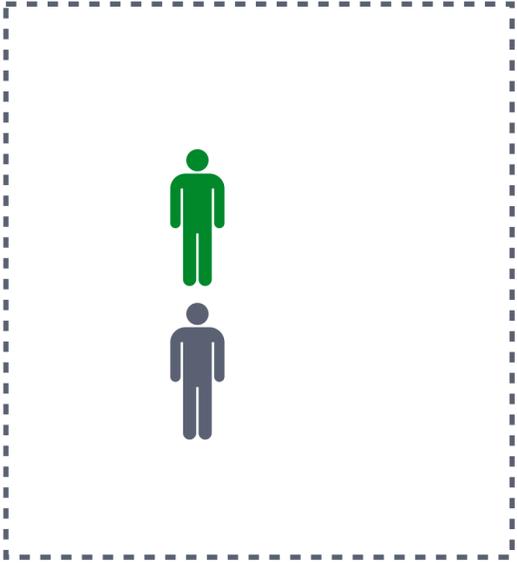
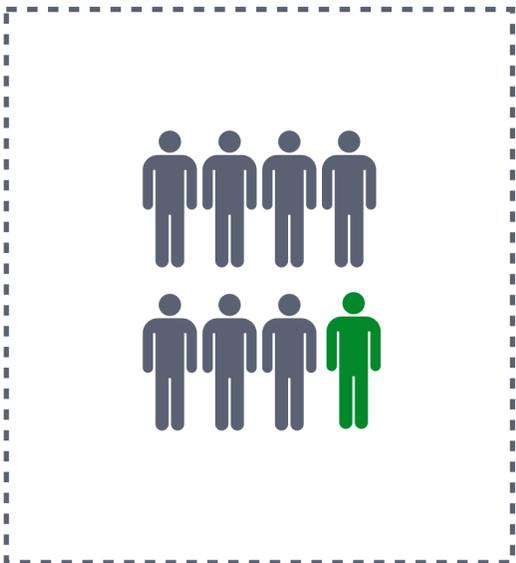
NO INFARTO



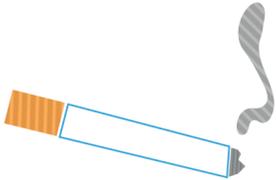
no toma café
(control)



toma café
(expuestos)



Tabaquismo



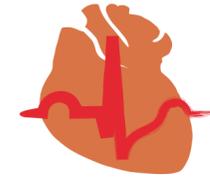
RR: 2.6
95% CI 1.9 a 3.5

RR: 2.6
95% CI 1.9 a 3.5

no toma café
(control)



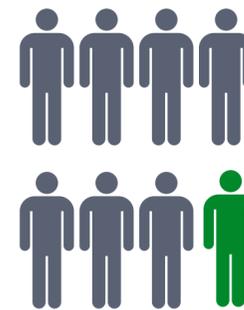
INFARTO



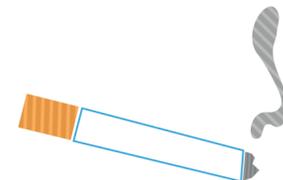
NO INFARTO



toma café
(expuestos)



Tabaquismo

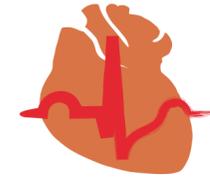


RR: 2.6
95% CI 1.9 a 3.5

no toma café
(control)



INFARTO



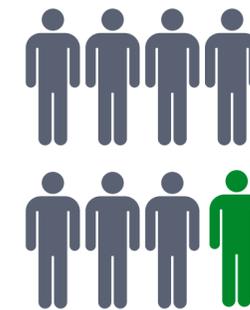
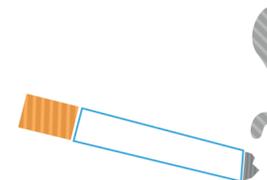
NO INFARTO



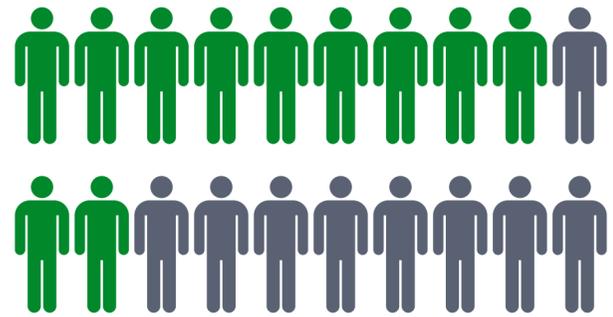
toma café
(expuestos)



Tabaquismo



no toma café
(control)

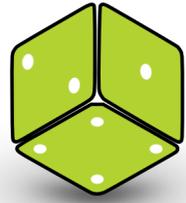
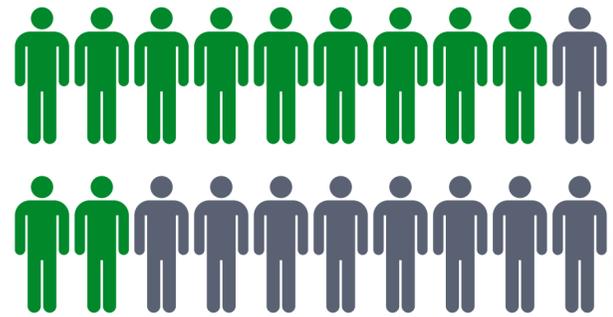


toma café
(expuestos)



**en un ensayo
clínico aleatorio**

no toma café
(control)



toma café
(expuestos)

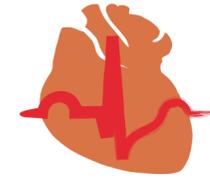


**en un ensayo
clínico aleatorio**

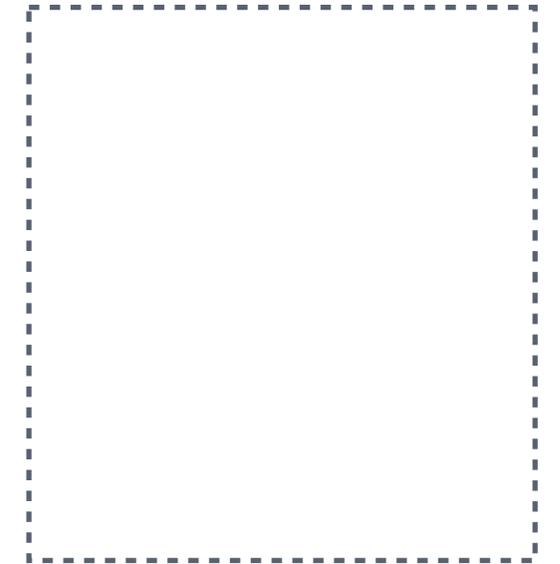
placebo



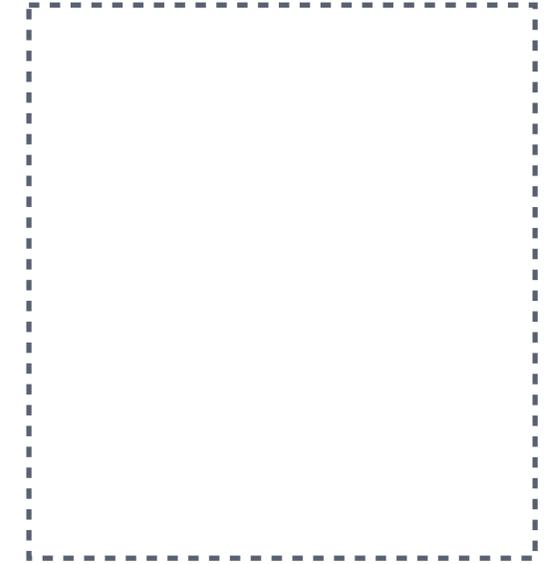
INFARTO



NO INFARTO

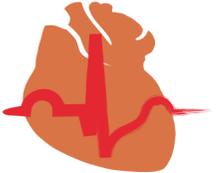


café

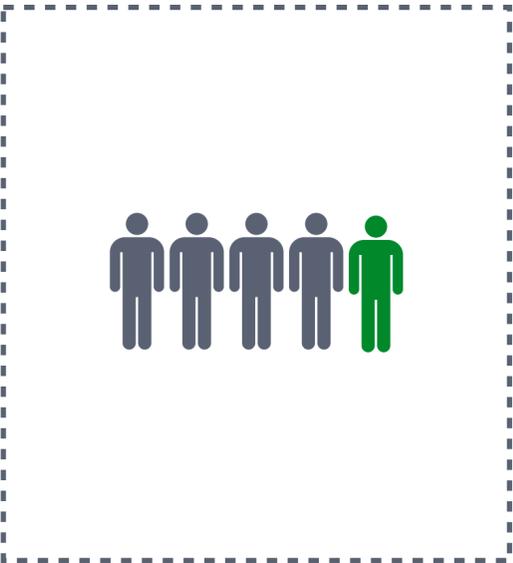


INFARTO

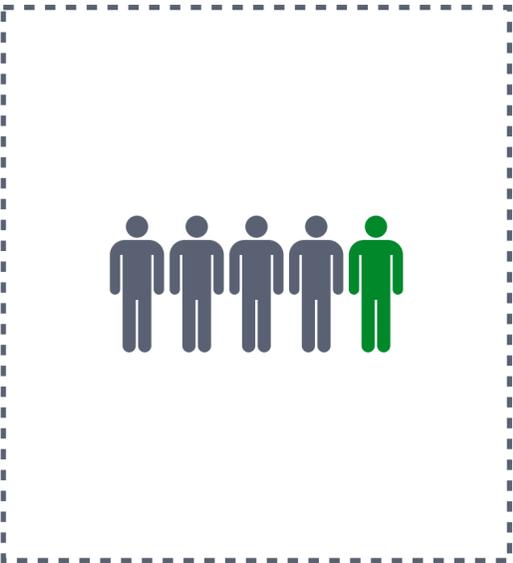
NO INFARTO



placebo



café

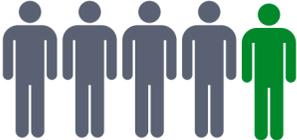


INFARTO

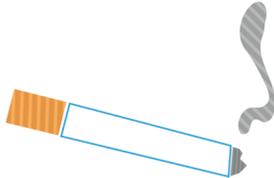
NO INFARTO



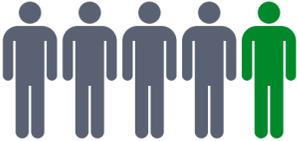
placebo

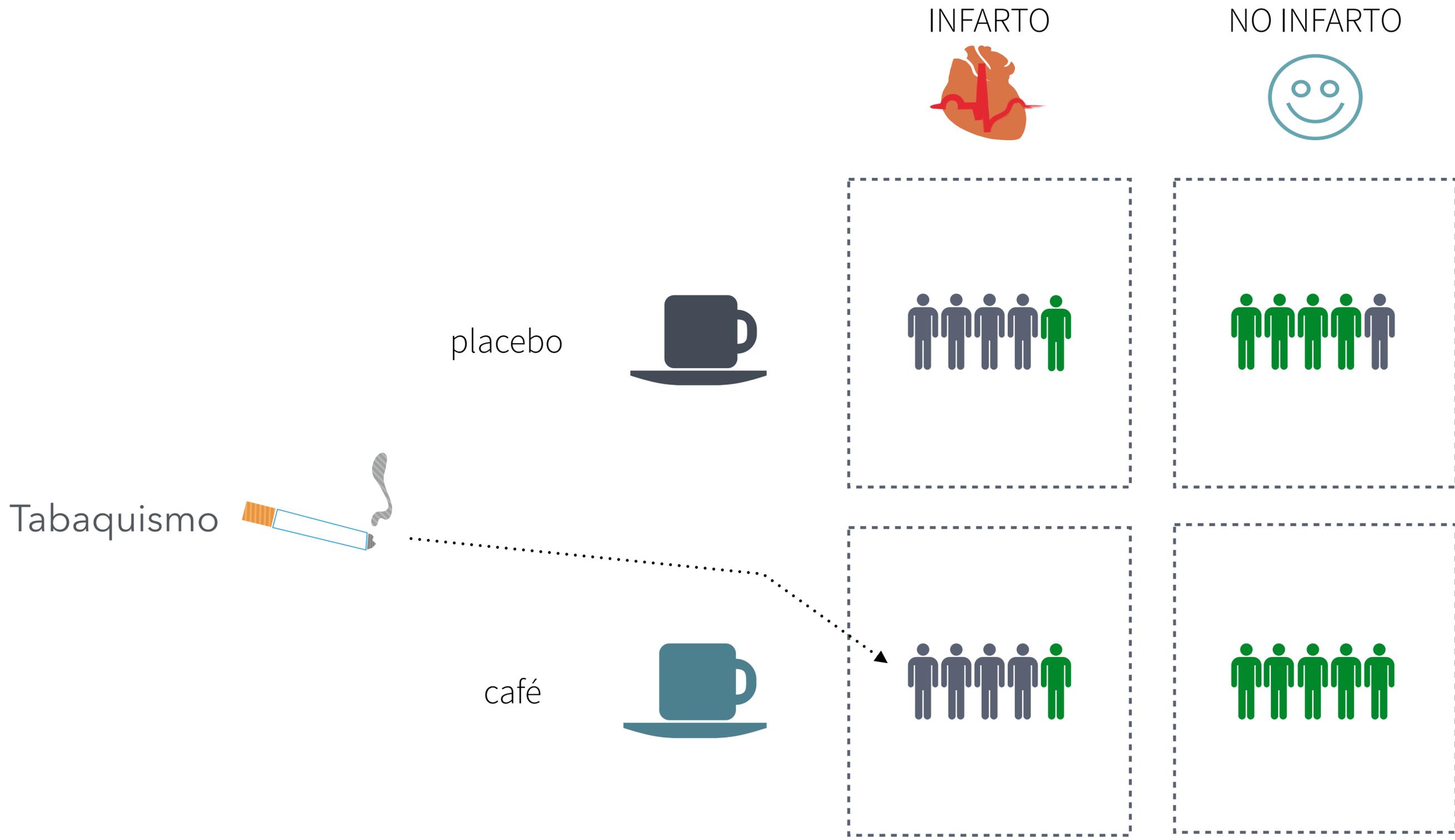


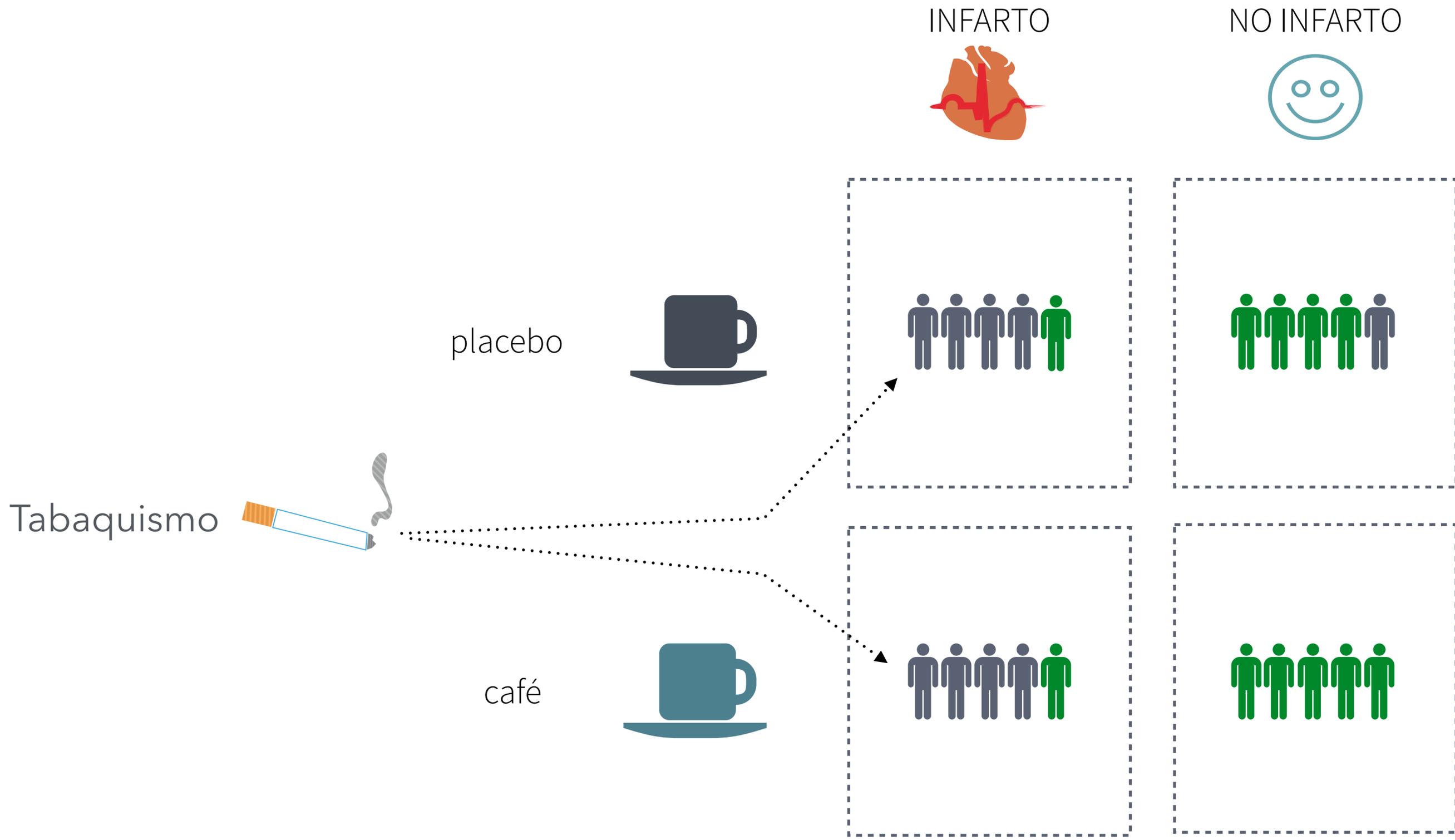
Tabaquismo



café

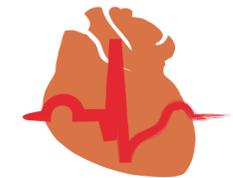






INFARTO

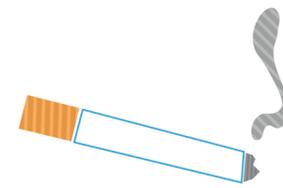
NO INFARTO



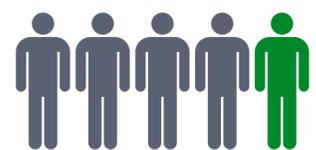
placebo



Tabaquismo

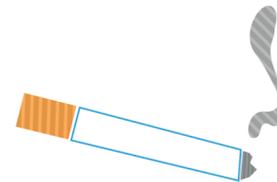


café



RR: 1
95% CI 0.74 a 1.34

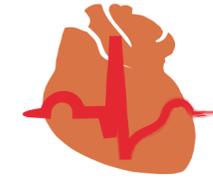
Tabaquismo



placebo



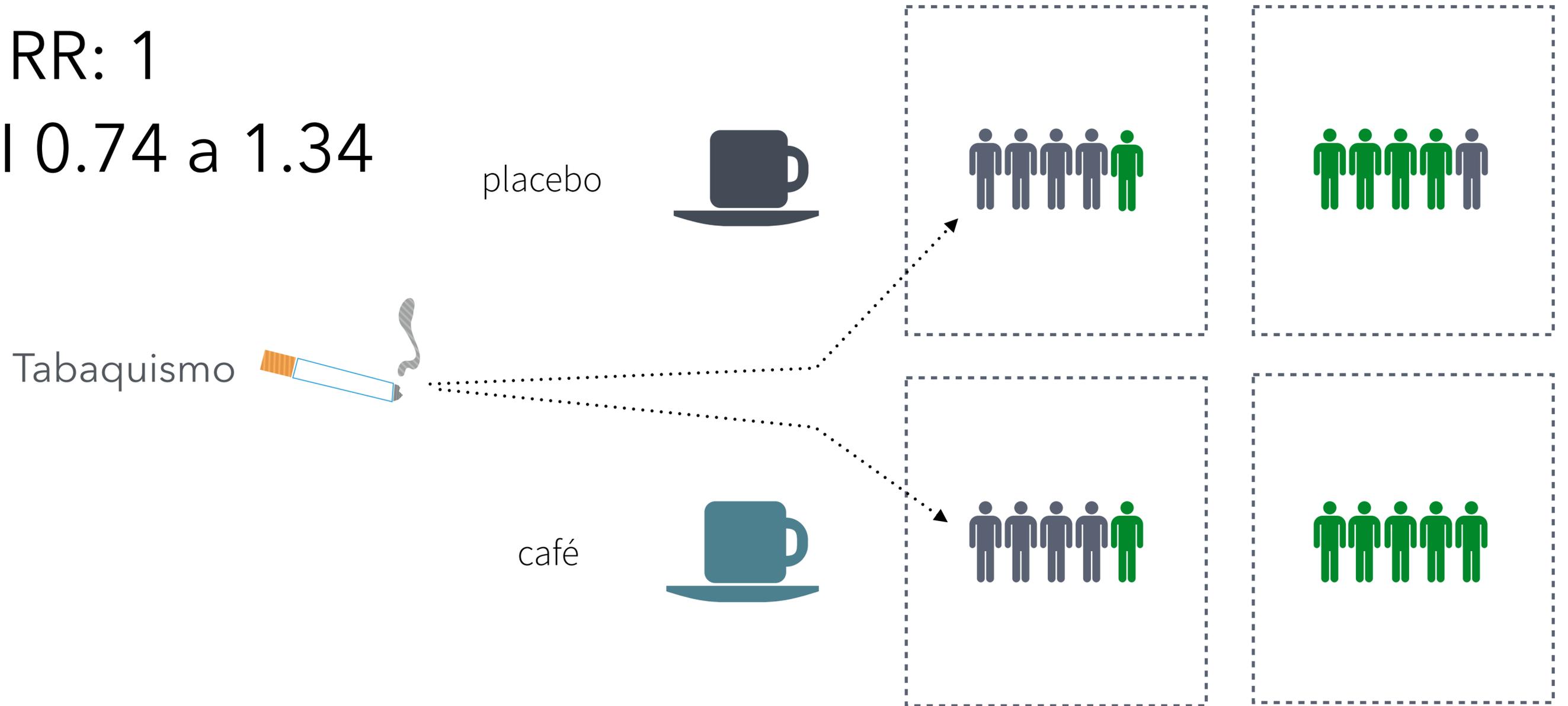
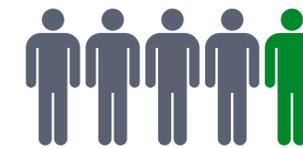
INFARTO



NO INFARTO



café



RR: 1
95% CI 0.74 a 1.34

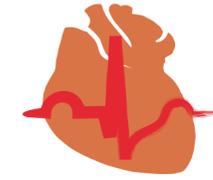
Tabaquismo

edad

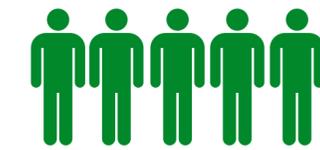
placebo



INFARTO



NO INFARTO

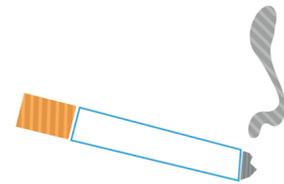


café



RR: 1
95% CI 0.74 a 1.34

Tabaquismo



edad

alcoholismo

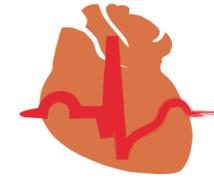
placebo



café



INFARTO

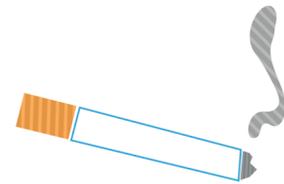


NO INFARTO



RR: 1
95% CI 0.74 a 1.34

Tabaquismo



edad

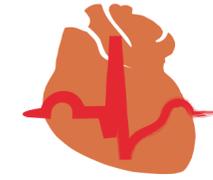
alcoholismo

antec. familiares

placebo



INFARTO

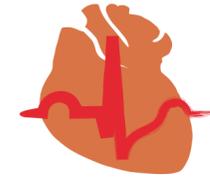


NO INFARTO



RR: 1
95% CI 0.74 a 1.34

INFARTO



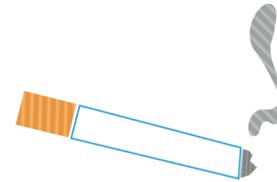
NO INFARTO



placebo



Tabaquismo



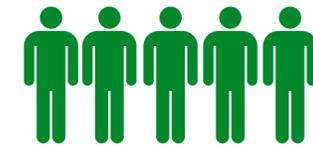
edad

alcoholismo

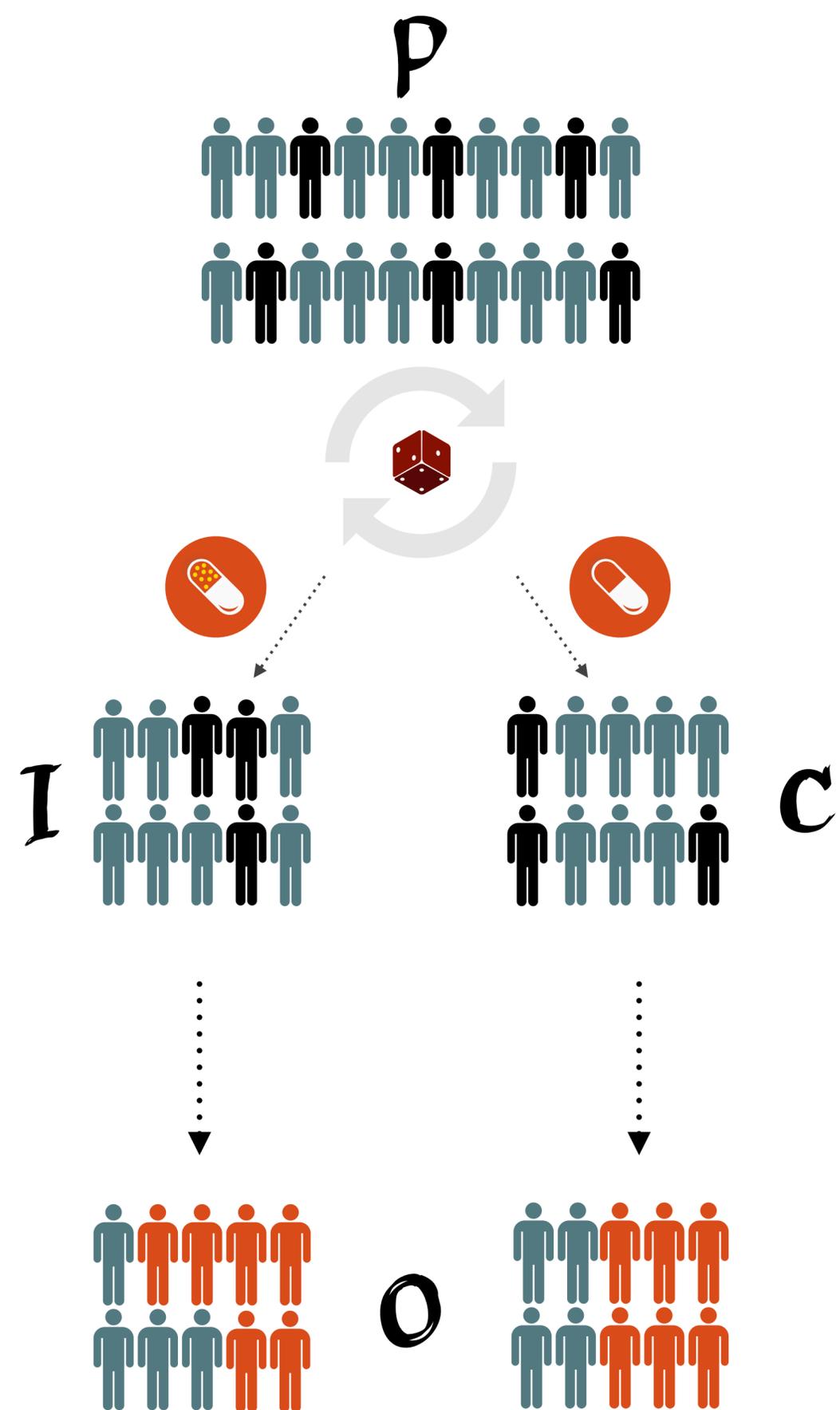
antec. familiares

factores
pronósticos

café



“la exitosa distribución aleatoria de un suficiente número de individuos debe resultar en grupos de intervenciones y comparación que tendrán distribución similar en factores pronósticos, tanto observables como no observables”



oculta la secuencia aleatoria

Sir Arthur Bradford-Hill

- De hecho, la razón principal de Bradford-Hill de aleatorizar era para ocultar la secuencia aleatoria

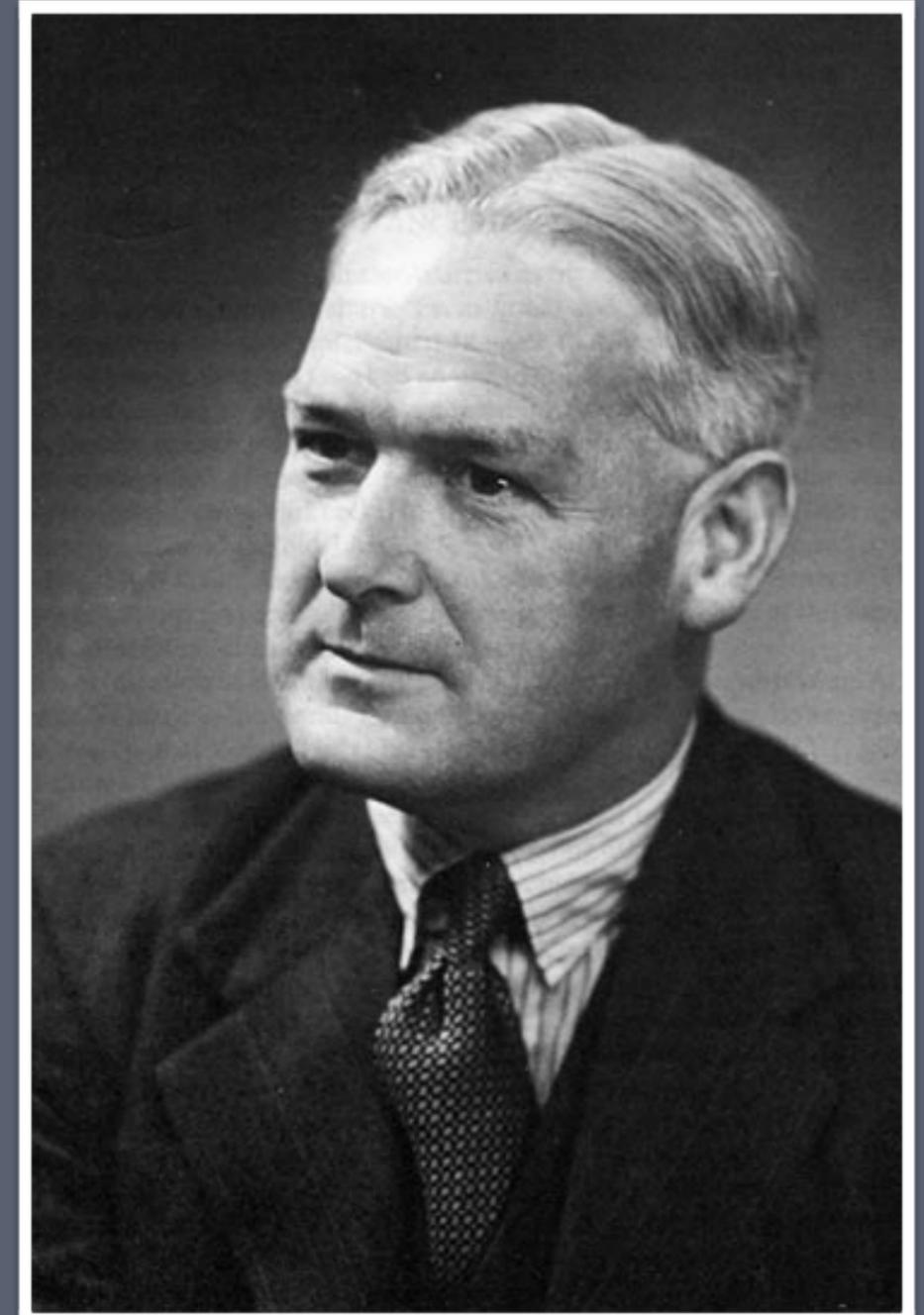
BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 30 1948

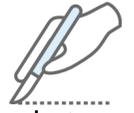
STREPTOMYCIN TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS

A MEDICAL RESEARCH COUNCIL INVESTIGATION

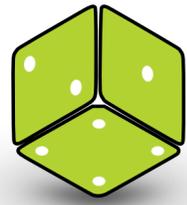
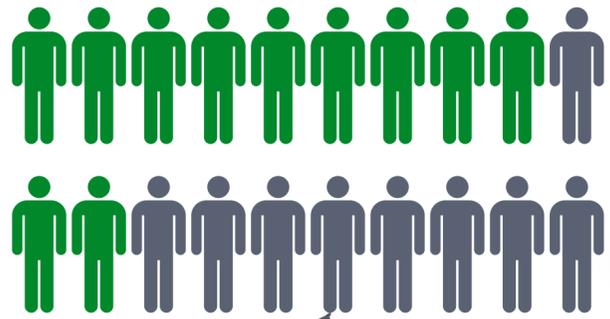
The following gives the short-term results of a controlled investigation into the effects of streptomycin on one type of pulmonary tuberculosis. The inquiry was planned and directed by the Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, composed of the following members: Dr. Geoffrey Marshall (chairman), Professor J. W. S. Blacklock, Professor C. Cameron, Professor N. B. Capon, Dr. R. Cruickshank, Professor J. H. Gaddum, Dr. F. R. G. Heaf, Professor A. Bradford Hill, Dr. L. E. Houghton, Dr. J. Clifford Hoyle, Professor H. Raistrick, Dr. J. G. Scadding, Professor W. H. Tytler, Professor G. S. Wilson, and Dr. P. D'Arcy Hart (secretary). The centres at which the work was carried out and the specialists in charge of patients and pathological work were as follows:



ensayo clínico aleatorio


cirugía abierta

pacientes con
apendicitis
aguda

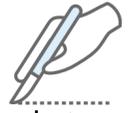



cirugía
laparoscópica

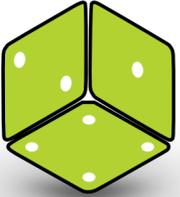
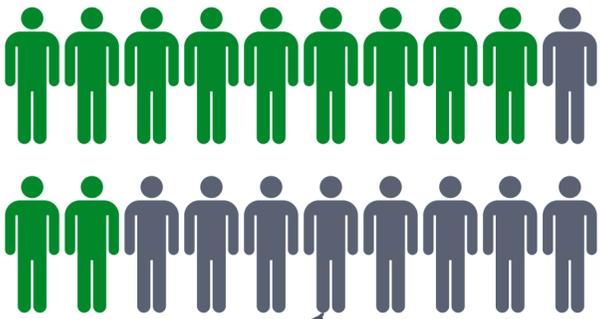
“perforada”



ensayo clínico aleatorio


cirugía abierta

pacientes con
apendicitis
aguda




cirugía
laparoscópica

hoja de distribución aleatoria

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. laparo | 11. abierta |
| 2. abierta | 12. laparo |
| 3. laparo | 13. abierta |
| 4. laparo | 14. abierta |
| 5. abierta | 15. laparo |
| 6. abierta | 16. laparo |
| 7. laparo | 17. abierta |
| 8. laparo | 18. abierta |
| 9. laparo | 19. abierta |
| 10. abierta | 20. laparo |

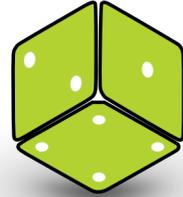
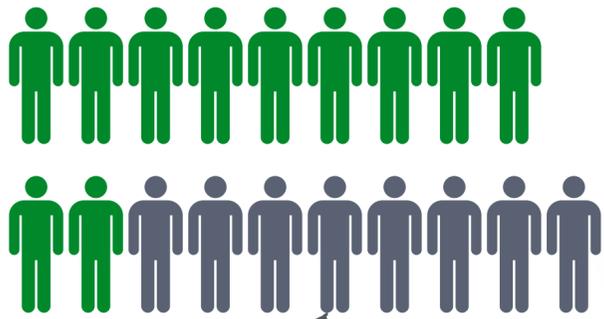
“perforada”



ensayo clínico aleatorio


cirugía abierta

pacientes con
apendicitis
aguda



hoja de distribución aleatoria

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. laparo | 11. abierta |
| 2. abierta | 12. laparo |
| 3. laparo | 13. abierta |
| 4. laparo | 14. abierta |
| 5. abierta | 15. laparo |
| 6. abierta | 16. laparo |
| 7. laparo | 17. abierta |
| 8. laparo | 18. abierta |
| 9. laparo | 19. abierta |
| 10. abierta | 20. laparo |

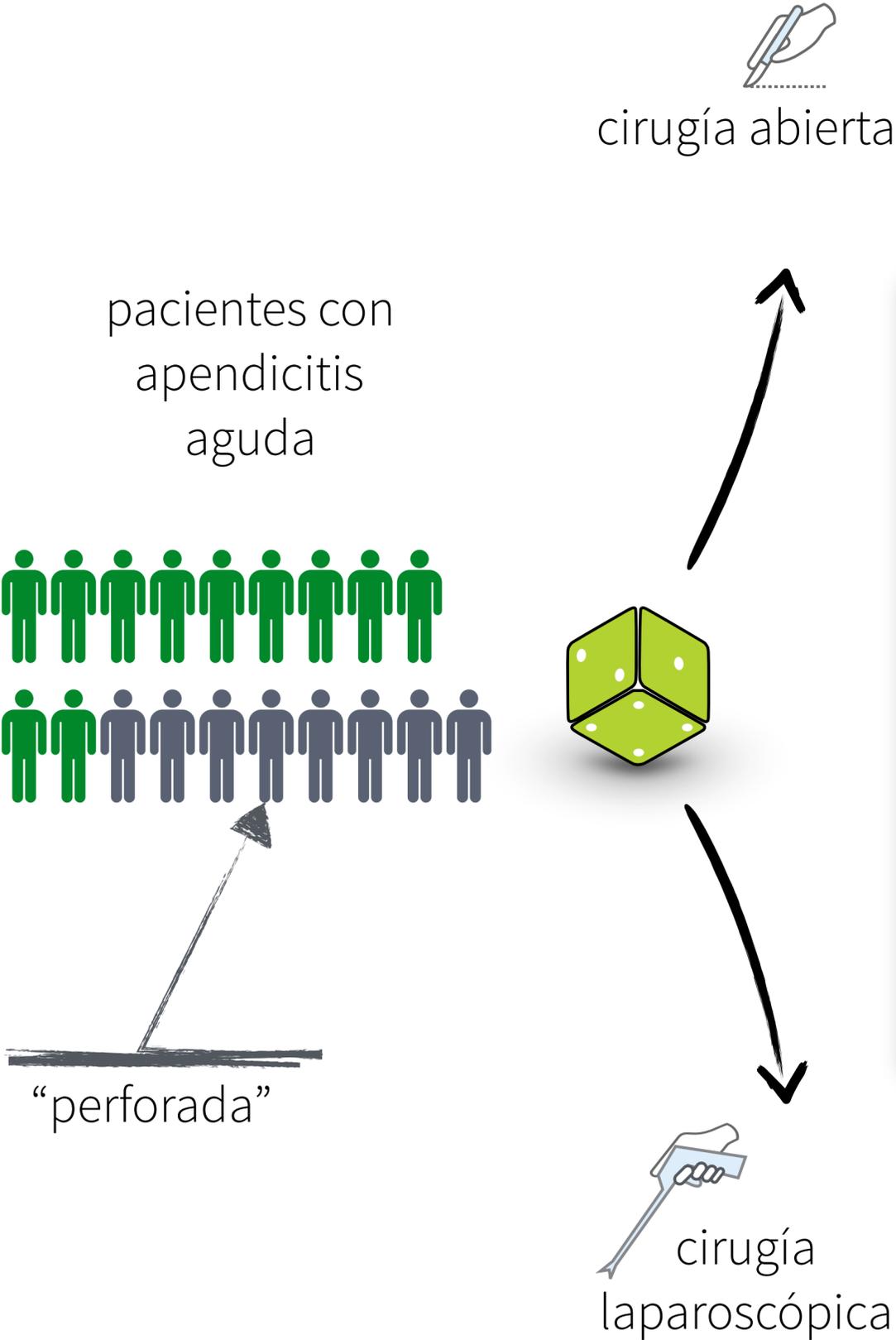

cirugía
laparoscópica



“perforada”



ensayo clínico aleatorio

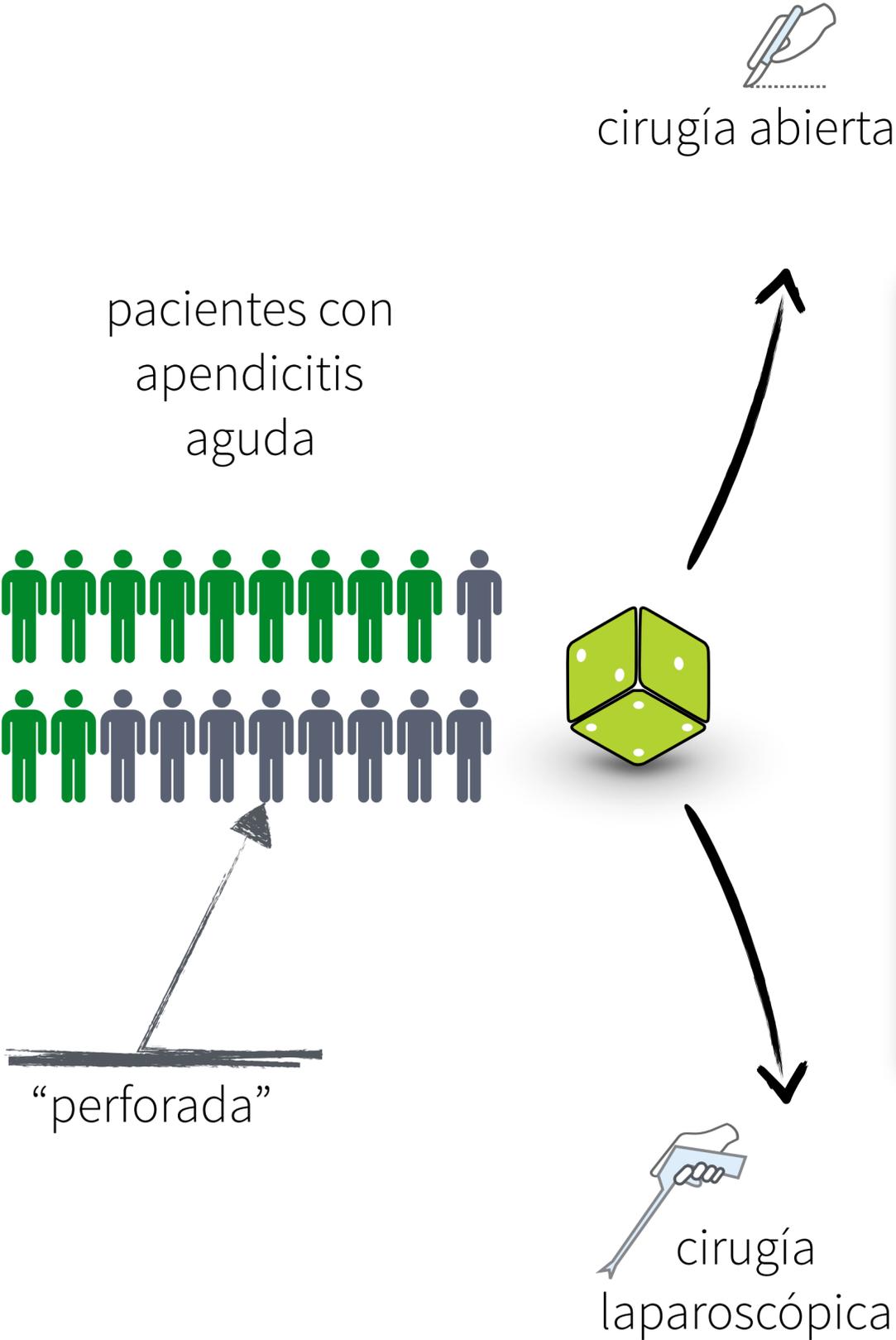


hoja de distribución aleatoria

1. laparo	11. abierta
2. abierta	12. laparo
3. laparo	13. abierta
4. laparo	14. abierta
5. abierta	15. laparo
6. abierta	16. laparo
7. laparo	17. abierta
8. laparo	18. abierta
9. laparo	19. abierta
10. abierta	20. laparo



ensayo clínico aleatorio



hoja de distribución aleatoria

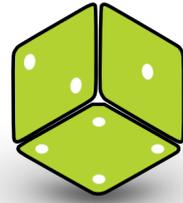
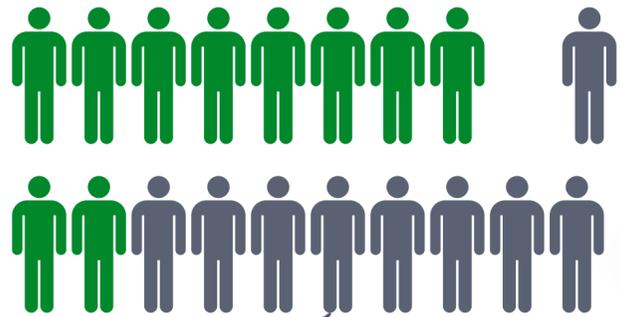
1. laparo	11. abierta
2. abierta	12. laparo
3. laparo	13. abierta
4. laparo	14. abierta
5. abierta	15. laparo
6. abierta	16. laparo
7. laparo	17. abierta
8. laparo	18. abierta
9. laparo	19. abierta
10. abierta	20. laparo



ensayo clínico aleatorio


cirugía abierta

pacientes con
apendicitis
aguda



hoja de distribución aleatoria

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. laparo | 11. abierta |
| 2. abierta | 12. laparo |
| 3. laparo | 13. abierta |
| 4. laparo | 14. abierta |
| 5. abierta | 15. laparo |
| 6. abierta | 16. laparo |
| 7. laparo | 17. abierta |
| 8. laparo | 18. abierta |
| 9. laparo | 19. abierta |
| 10. abierta | 20. laparo |

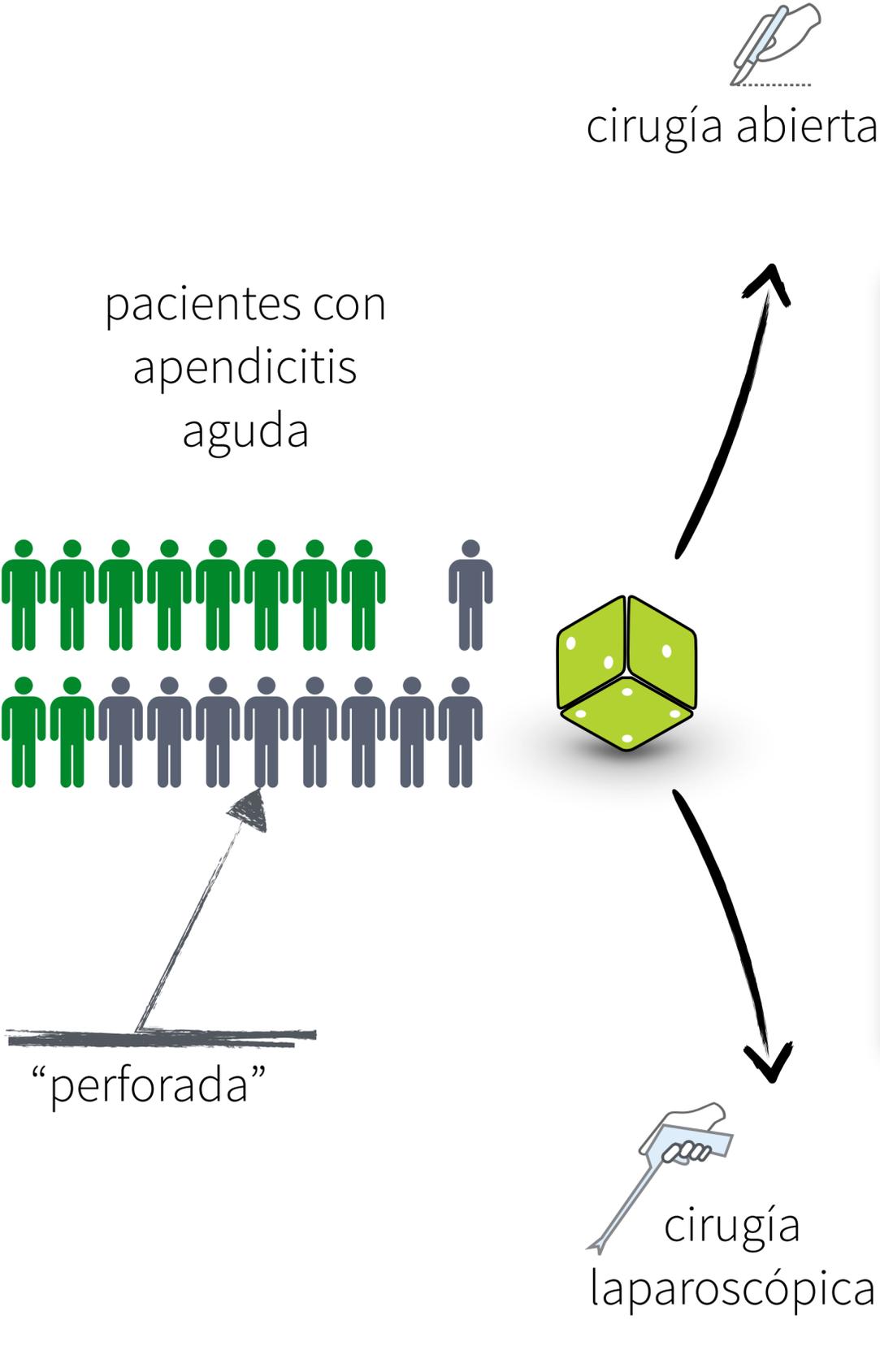

cirugía
laparoscópica



“perforada”



ensayo clínico aleatorio

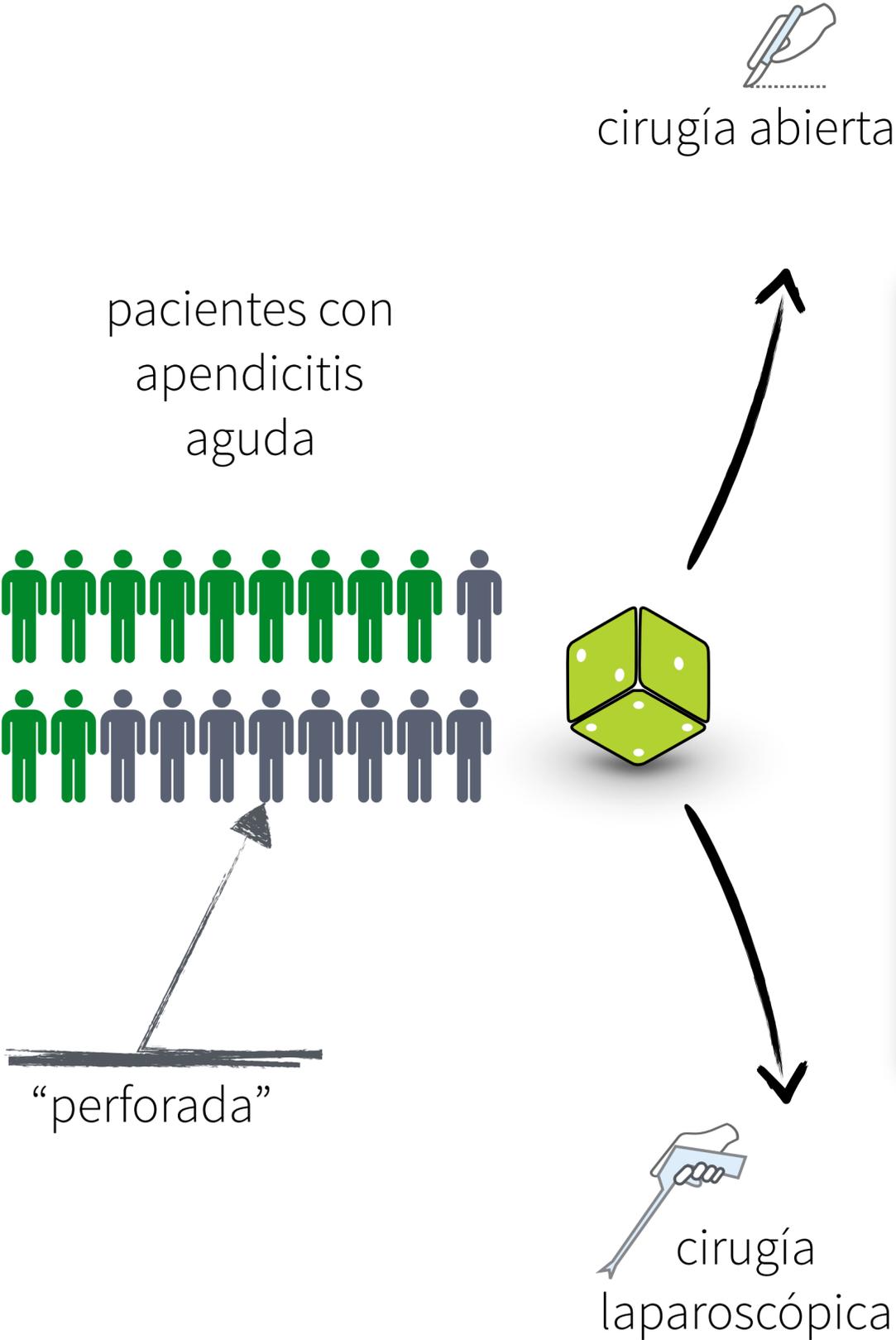


hoja de distribución aleatoria

1. laparo	11. abierta
2. abierta	12. laparo
3. laparo	13. abierta
4. laparo	14. abierta
5. abierta	15. laparo
6. abierta	16. laparo
7. laparo	17. abierta
8. laparo	18. abierta
9. laparo	19. abierta
10. abierta	20. laparo



ensayo clínico aleatorio

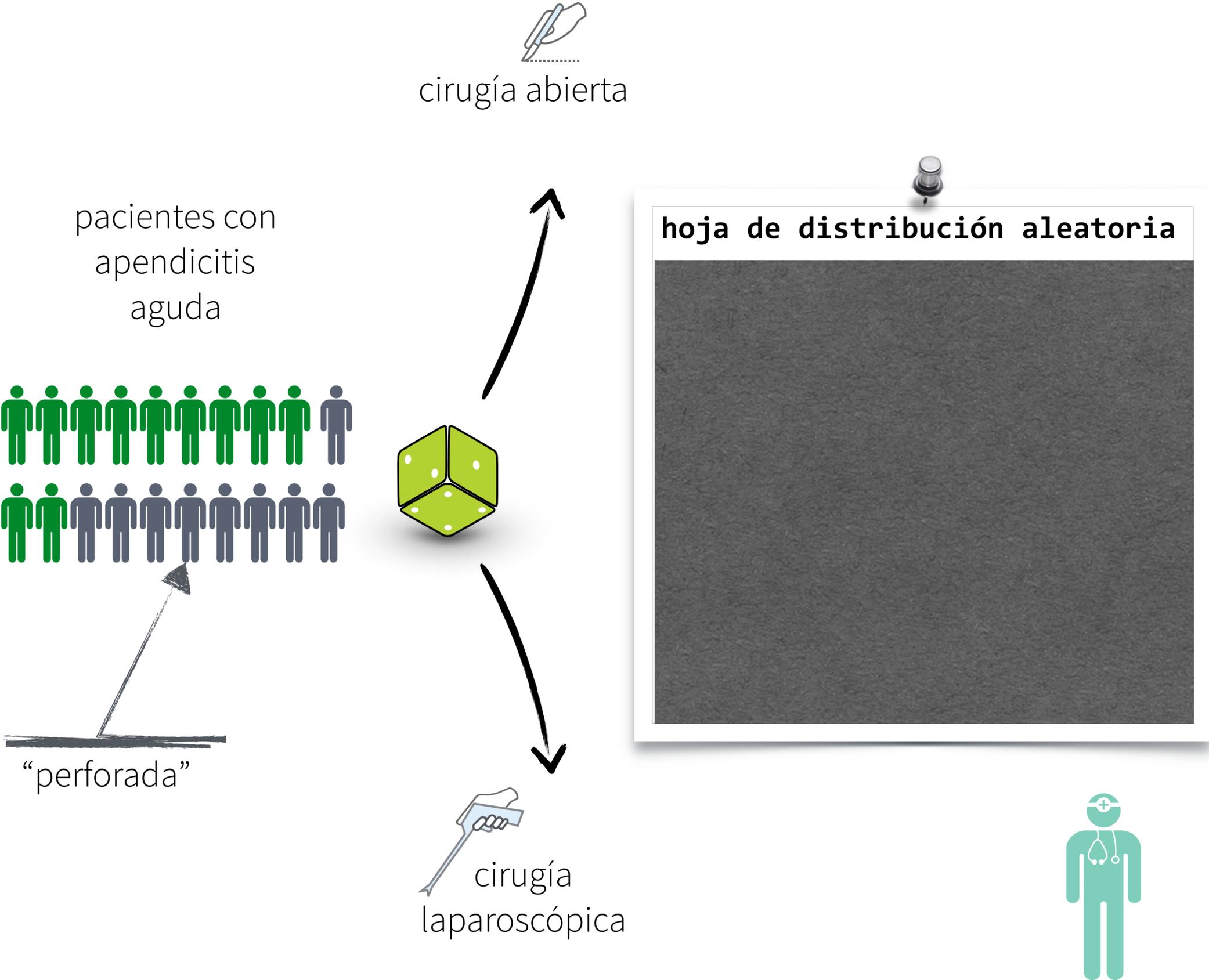


hoja de distribución aleatoria

1. laparo	11. abierta
2. abierta	12. laparo
3. laparo	13. abierta
4. laparo	14. abierta
5. abierta	15. laparo
6. abierta	16. laparo
7. laparo	17. abierta
8. laparo	18. abierta
9. laparo	19. abierta
10. abierta	20. laparo

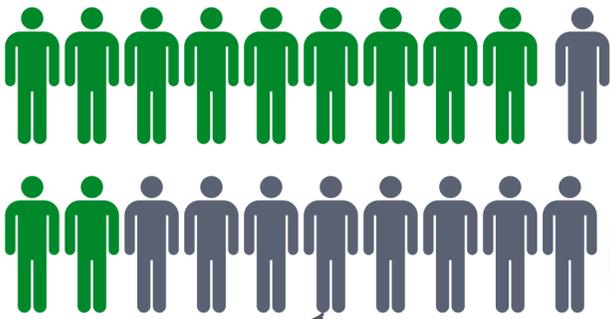


ensayo clínico aleatorio

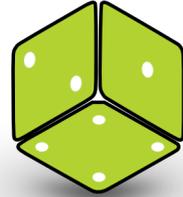



cirugía abierta

pacientes con
apendicitis
aguda

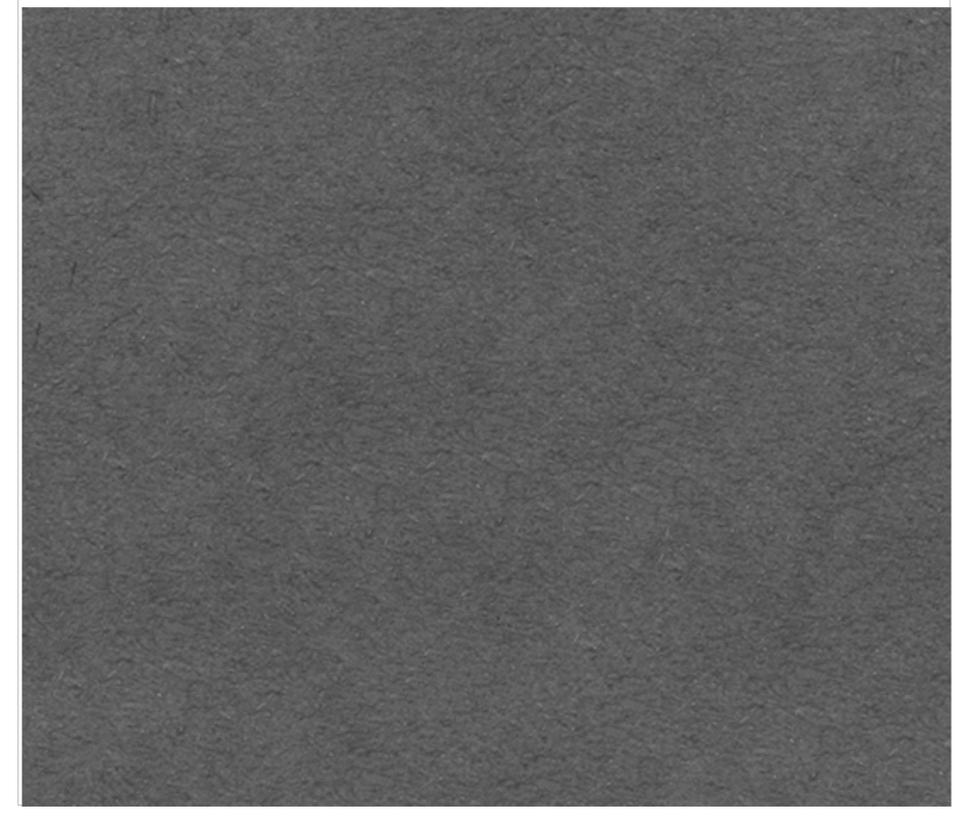


“perforada”




cirugía
laparoscópica

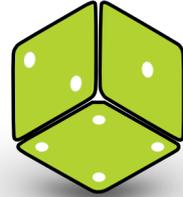
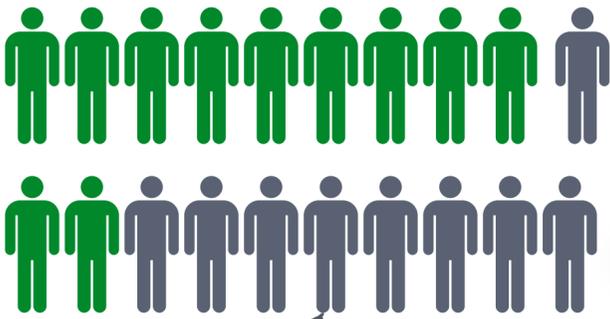
hoja de distribución aleatoria



ensayo clínico aleatorio

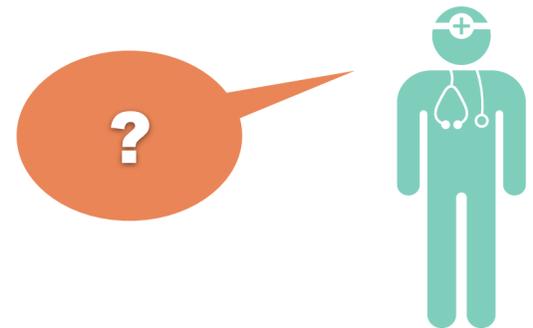

cirugía abierta

pacientes con
apendicitis
aguda



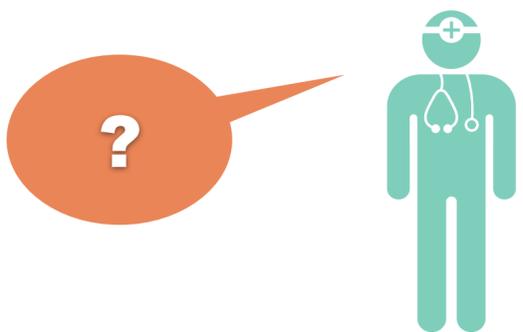
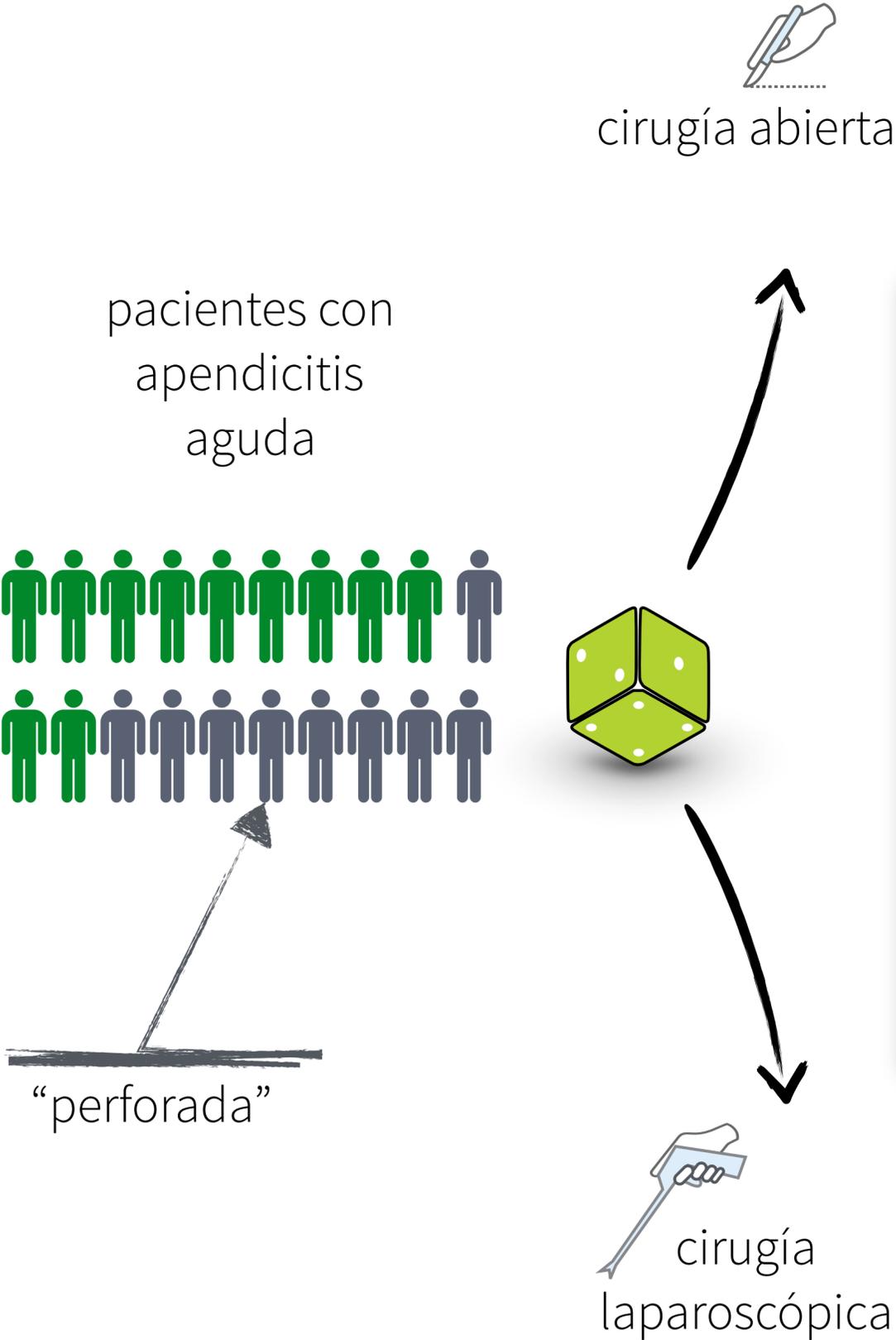

cirugía
laparoscópica

“perforada”



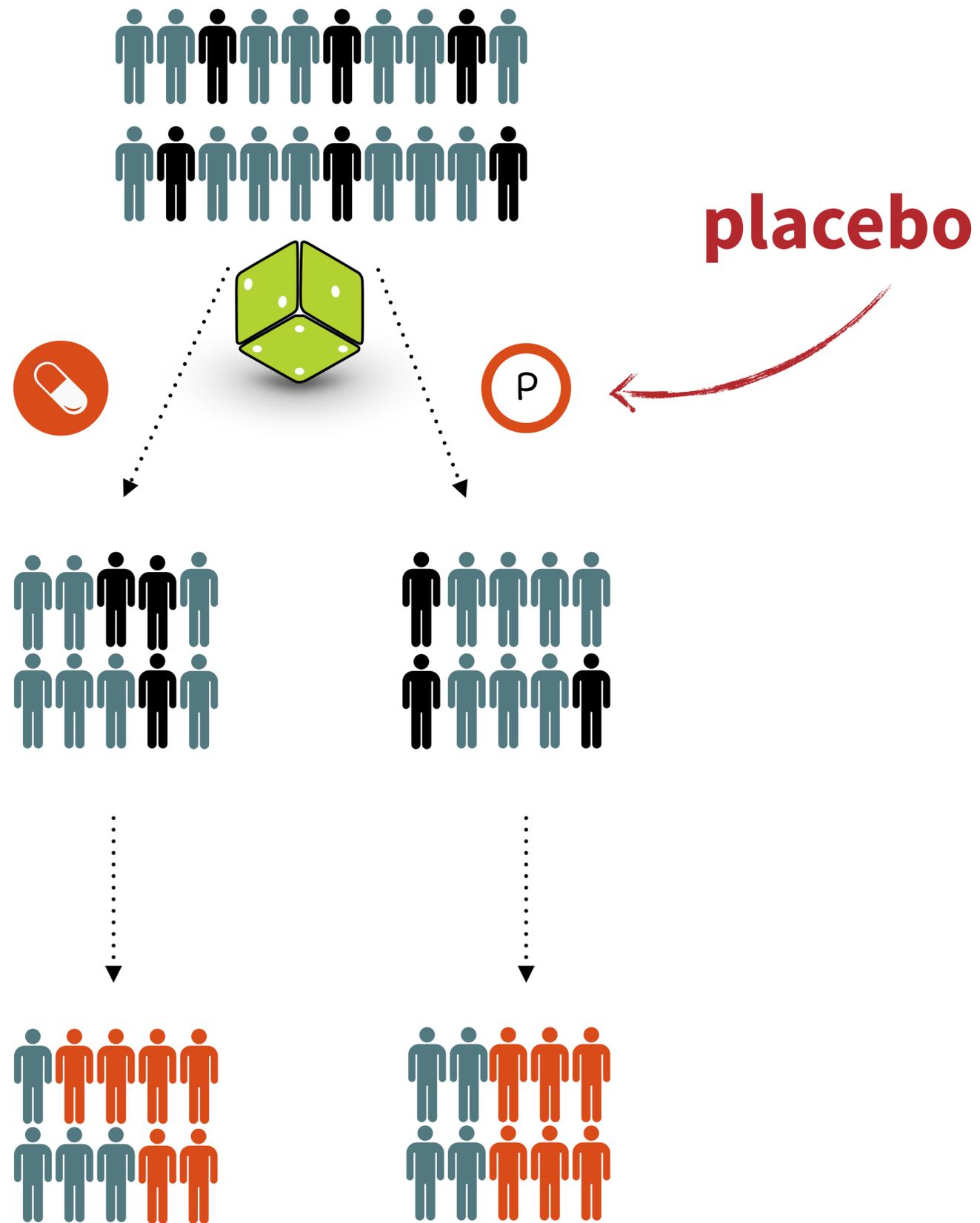
ensayo clínico aleatorio

OCULTACIÓN DE LA SECUENCIA ALEATORIA

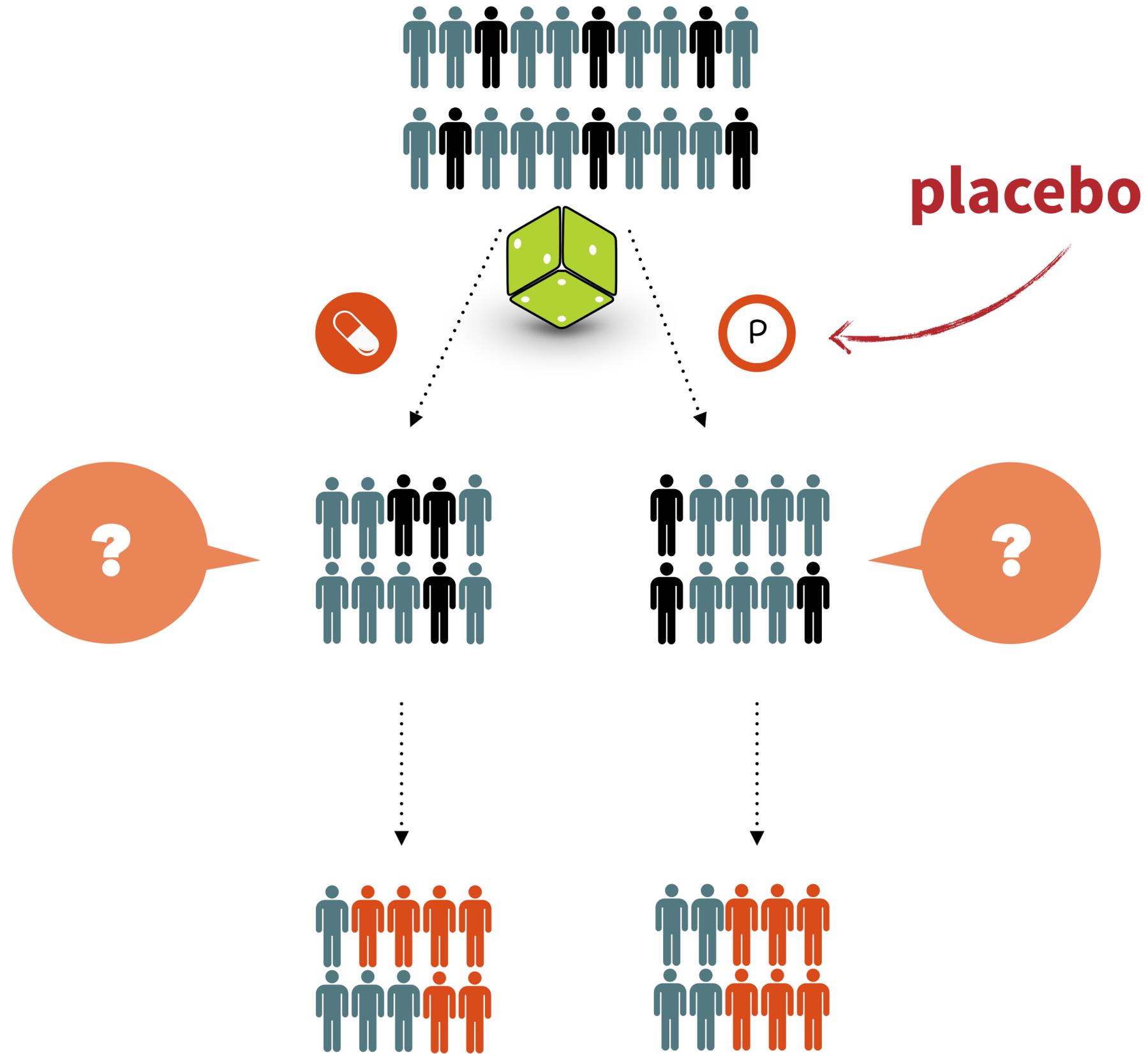


¿Por qué ciego?

ensayo clínico
aleatorio



ensayo clínico
aleatorio



AN EVALUATION OF INTERNAL-MAMMARY-ARTERY LIGATION BY A DOUBLE-BLIND TECHNIC*

LEONARD A. COBB, M.D.,† GEORGE I. THOMAS, M.D.,‡ DAVID H. DILLARD, M.D.,§
K. ALVIN MERENDINO, M.D.,|| AND ROBERT A. BRUCE, M.D.||

SEATTLE, WASHINGTON

TABLE 1 (Concluded).

GROUP	ABNORMAL ELECTROCARDIOGRAM (PRECARDIAL LEAD) DURING & IMMEDIATELY AFTER EXERCISE†		NITROGLYCERIN TABLETS TAKEN			ESTIMATED SUBJECTIVE IMPROVEMENT‡		
	BEFORE OPERATION	AFTER OPERATION	AVERAGE BEFORE OPERATION	AVERAGE AFTER OPERATION	AVERAGE DECREASE AFTER OPERATION	AVERAGE	> 40%	NONE
	<i>no. of patients</i>	<i>no. of patients</i>	<i>no./wk.</i>	<i>no./wk.</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>no. of patients</i>	<i>no. of patients</i>
Ligated	4	4	43	25	34	32	5	3
Nonligated	4	3	30	17	42	43	5	2

*+ to ++.

†Standardized exercise test at 1.7 m.p.h. on 10% grade for 10 min., or until onset of chest pain.

‡Patient's estimate of improvement in angina afforded by operation.

glycerin tablets was comparable in the two groups, however (34 per cent and 42 per cent).

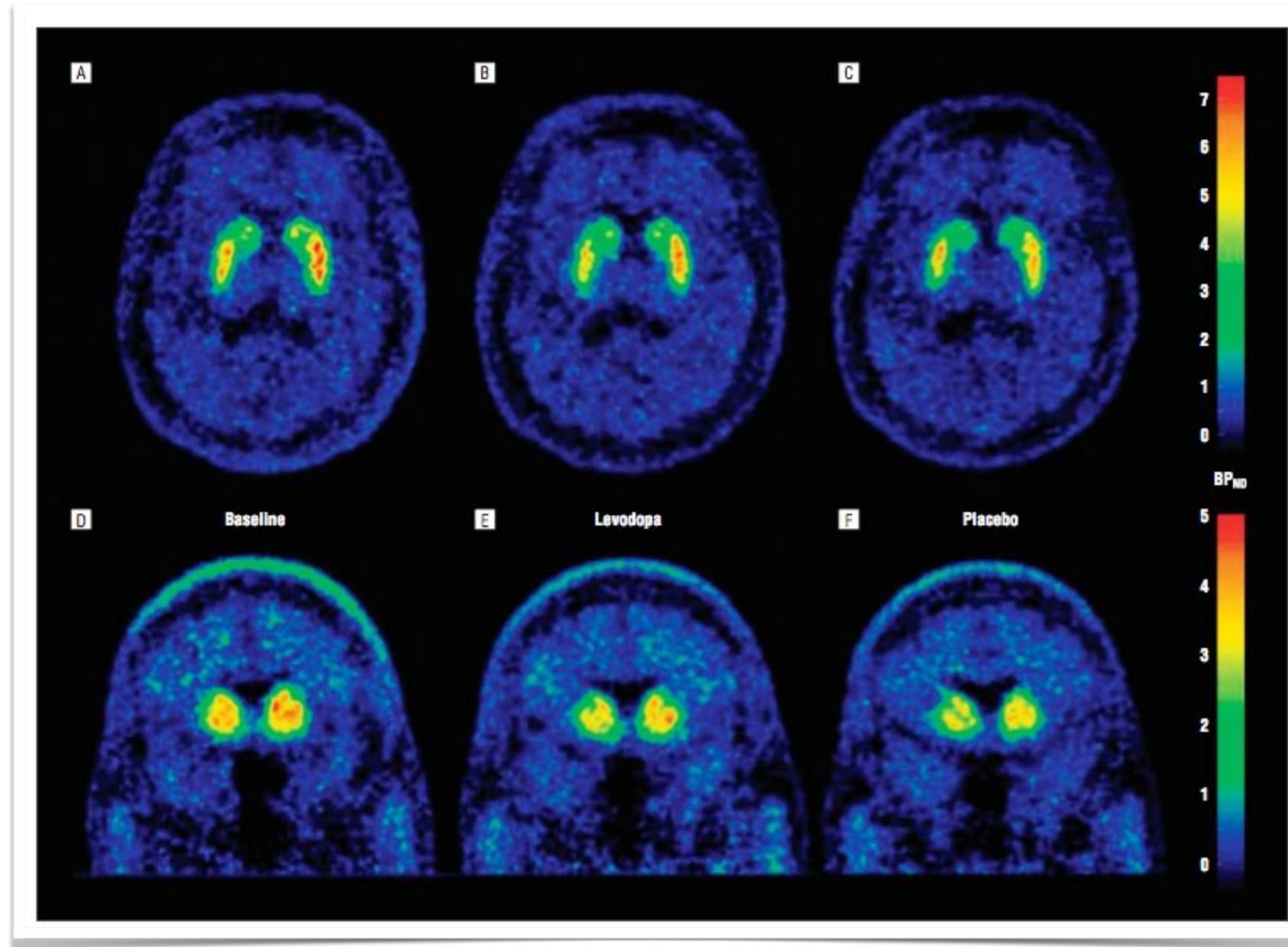
The estimated degree of subjective improvement during the first six months is shown in Table 1. The average improvement was 32 per cent for the ligated patients and 43 per cent for those whose internal mammary arteries were not ligated. Five patients (3 ligated and 2 nonligated) noted no improvement whatsoever. If an arbitrary value of 40 per cent is taken as indicative of "significant" improvement, 5 patients in each group could be said to be "significantly" better during the first six months of follow-up study. The degree of improvement in some cases was extraordinary. One patient (Case 4), who had been unable to work because of his heart disease, was almost immediately rehabilitated and was able to return to his former occupation. He reported a 100 per cent improvement at six months and 75 per cent improvement after a year. His arteries were not ligated.

glycerin tablets was comparable in the two groups, however (34 per cent and 42 per cent).

The estimated degree of subjective improvement during the first six months is shown in Table 1. The average improvement was 32 per cent for the ligated patients and 43 per cent for those whose internal mammary arteries were not ligated. Five patients (3 ligated and 2 nonligated) noted no improvement whatsoever. If an arbitrary value of 40 per cent is taken as indicative of "significant" improvement, 5 patients in each group could be said to be "significantly" better during the first six months of follow-up study. The degree of improvement in some cases was extraordinary. One patient (Case 4), who had been unable to work because of his heart disease, was almost immediately rehabilitated and was able to return to his former occupation. He reported a 100 per cent improvement at six months and 75 per cent improvement after a year. His arteries were not ligated.

Effects of Expectation on Placebo-Induced Dopamine Release in Parkinson Disease

Sarah C. Lidstone, PhD; Michael Schulzer, MD, PhD; Katherine Dinelle, MSc; Edwin Mak, BSc; Vesna Sossi, PhD; Thomas J. Ruth, PhD; Raul de la Fuente-Fernández, MD; Anthony G. Phillips, PhD; A. Jon Stoessl, MD



Am J Cardiol. 1999 Mar 15;83(6):903-7.

Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy.

Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L.

Department of Cardiology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden.

Abstract

This study evaluated a possible placebo effect by pacemaker implantation. The study design was a 3-month multicenter, double-blind, randomized cross-over study to compare the effects of atrioventricular (AV) synchronous pacing with an optimal AV delay to inactive pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HC). Quality of life and left ventricular (LV) outflow tract obstruction were evaluated after the first study period in 40 patients assigned to inactive pacing. Data were compared with the corresponding results among the 41 subjects assigned to a first study period of active pacing. During inactive pacing, there was a significant improvement in perceived chest pain, dyspnea, and palpitations. Moreover, LV outflow tract gradient decreased from 71 +/- 32 mm Hg to 52 +/- 34 mm Hg ($p = 0.04$). In patients assigned to active pacing the reduction of the gradient was significantly more pronounced (70 +/- 24 mm Hg to 33 +/- 27 mm Hg; $p < 0.0001$). The difference in gradient reduction between the groups was highly significant ($p < 0.00001$). In the group assigned to active pacing there was also significant improvement in perceived symptoms as well as in alertness, the ability to be self-autonomous, and strenuous physical exercise. The improvements in the latter were significantly greater in those paced actively compared with patients paced inactively, whereas the changes in perceived symptoms did not differ between groups. In conclusion, pacemaker implantation had a placebo effect on objective and subjective parameters in this group of patients with obstructive HC.

**grupos similares en todo a través
de la conducción estudio**

ceteris paribus



Table 1. Demographics and Baseline Characteristics of All Randomized Patients

Characteristic	Treatment Group ^a	
	Erythromycin Lactobionate (n = 66)	Placebo (n = 66)
Age, y	40.5 (31-58)	45.0 (29-55)
Female sex, No. (%)	22 (33)	21 (32)
Body measurements		
Weight, kg	74.5 (65-80)	78.0 (70-85)
Height, cm	172.5 (164-180)	172.5 (169-180)
BMI	24.3 (22.0-27.7)	25.0 (23.1-27.7)
Time since last solid meal, h	13.8 (8.0-20.7)	16.0 (7.0-24.5)
Time since last liquid intake, h	8.5 (6.3-16.1)	8.8 (6.0-18.3)
Pain score on visual analog scale ^{b,c}	40 (10-50)	25 (10-50)
Patients with diabetes mellitus, No. (%)	2 (3)	3 (5)
Blood glucose level, mg/dL ^b	102.7 (92-115)	104.5 (92-117)
Received opiate preoperatively, No. (%)	34 (52)	35 (53)
Received antacid preoperatively, No. (%)	16 (24)	20 (30)

habrá diferencias...
¿son por azar o por alguna otra razón?

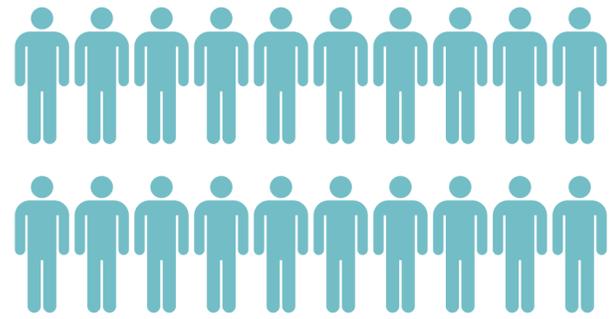
análisis de participantes

análisis de participantes

por protocolo

por intención a tratar

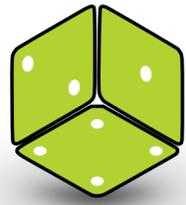
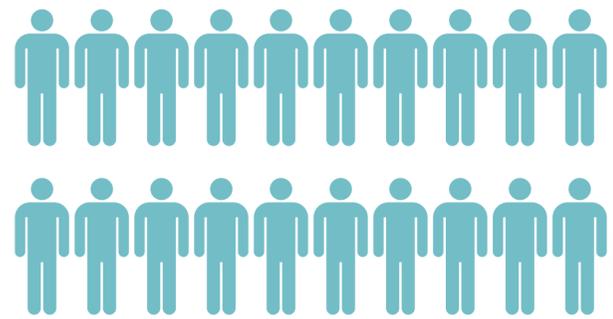
ASPIRINA



ASPIRINA + CX

ensayo clínico aleatorio

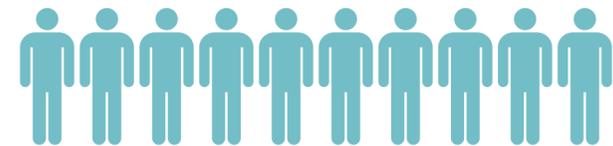
ASPIRINA



ASPIRINA + CX

ensayo clínico aleatorio

ASPIRINA



ASPIRINA + CX

ECV



NO ECV

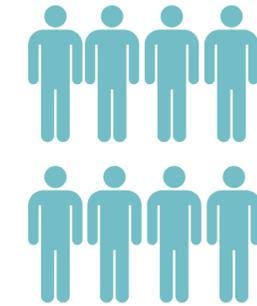
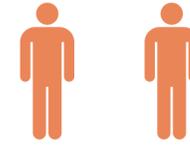


ECV

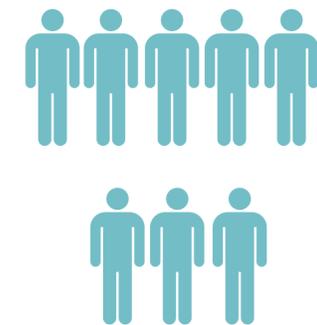
NO ECV



ASPIRINA



ASPIRINA + CX

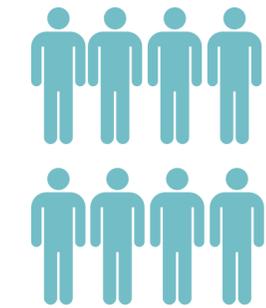
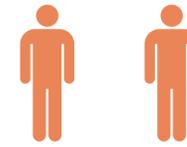


ECV

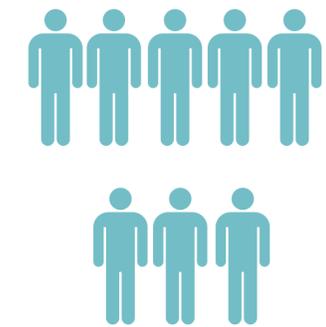
NO ECV



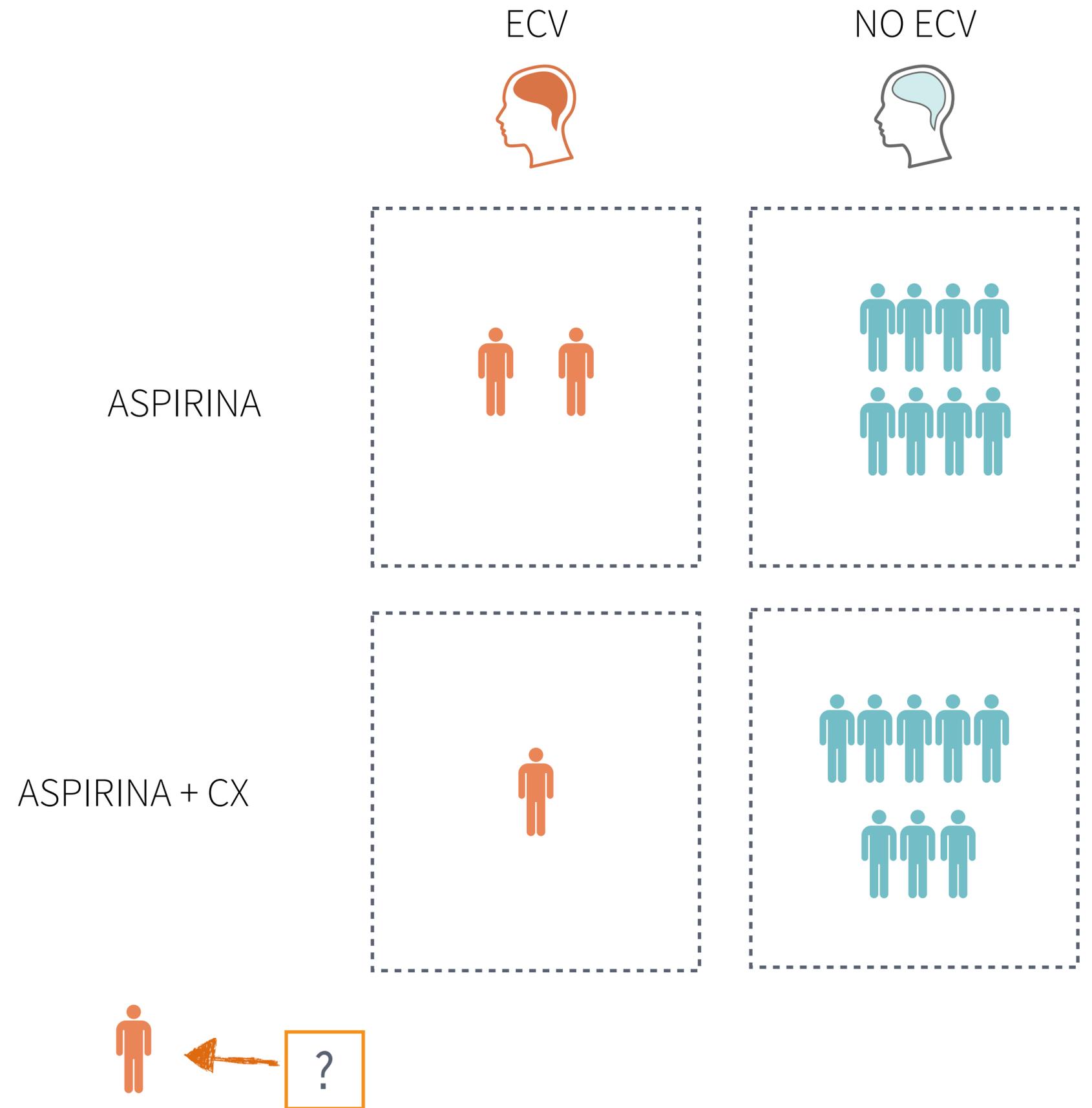
ASPIRINA



ASPIRINA + CX



por protocolo

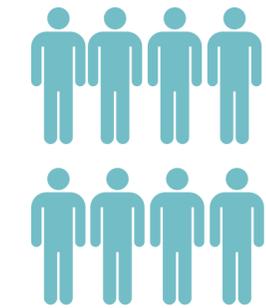
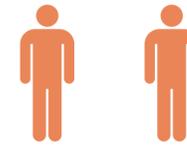


ECV

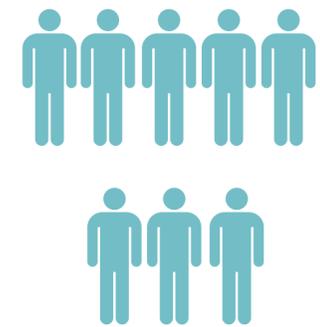
NO ECV



ASPIRINA



ASPIRINA + CX

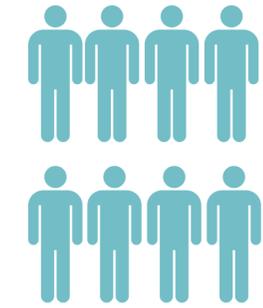
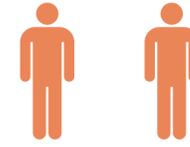


ECV

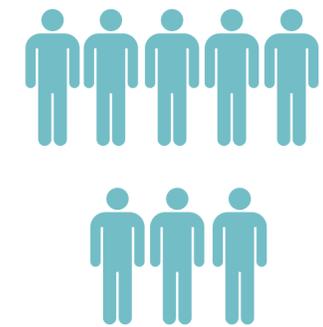
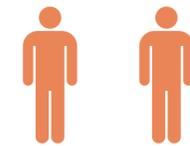
NO ECV



ASPIRINA



ASPIRINA + CX



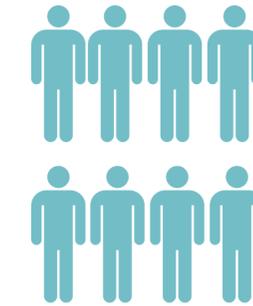
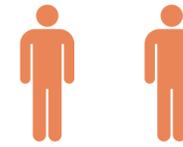
por intención a tratar

ASPIRINA

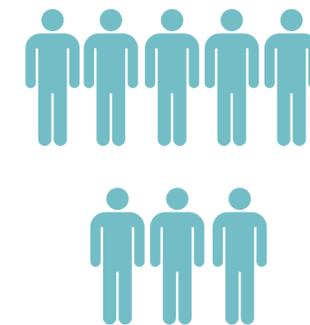
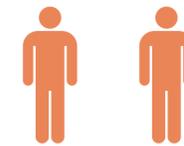
ECV

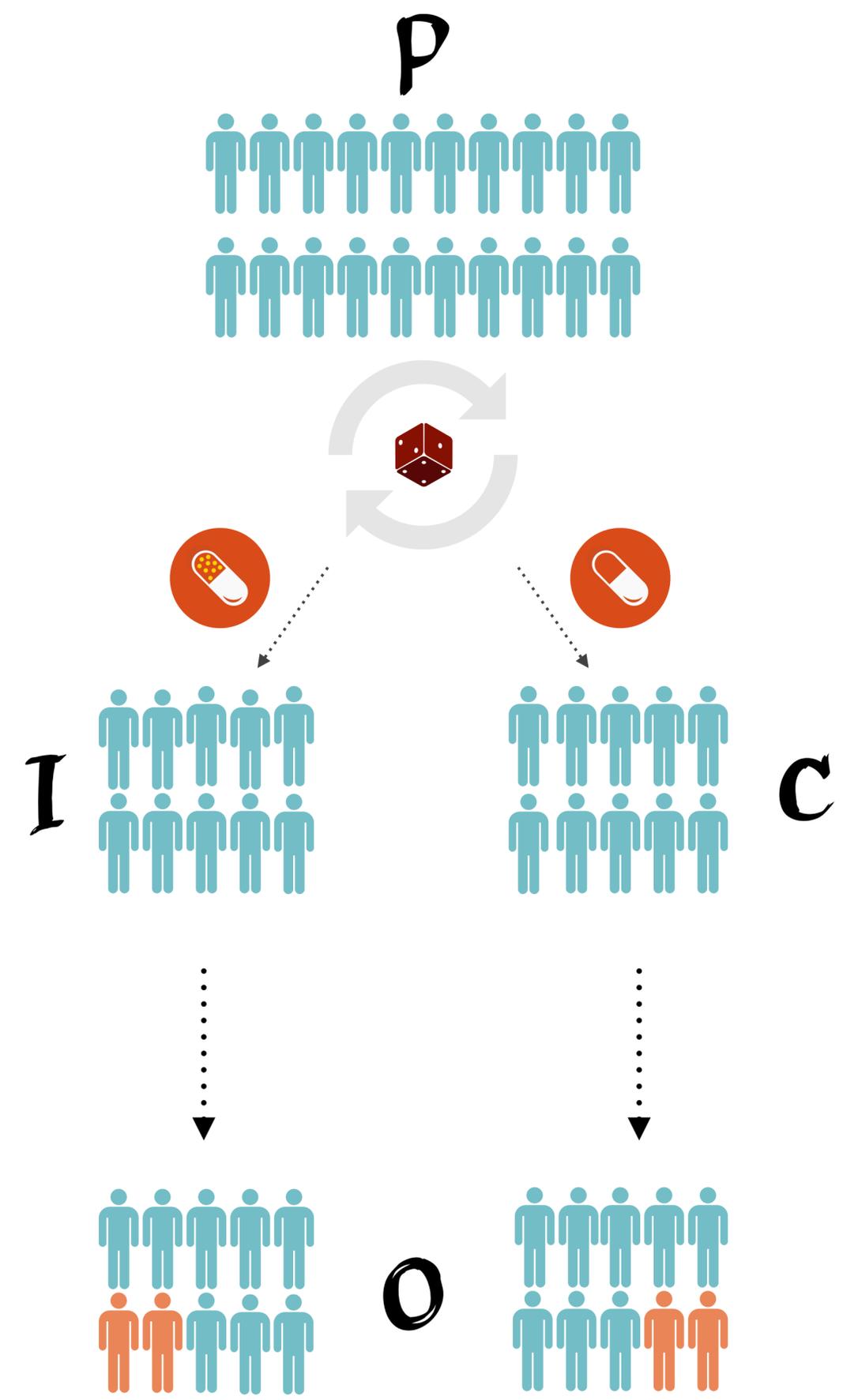


NO ECV



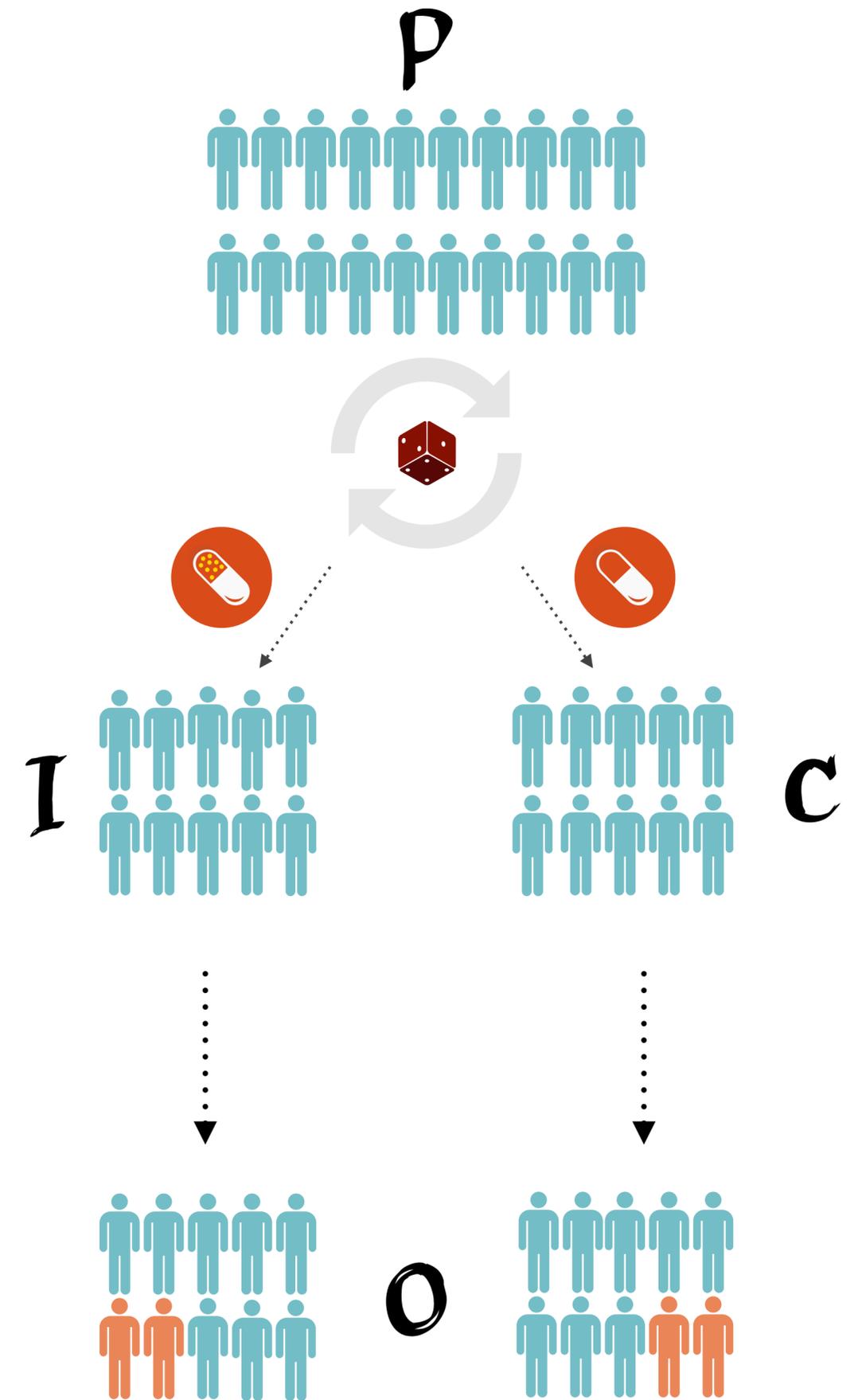
ASPIRINA + CX





Sesgo de selección

Generación de la secuencia aleatoria
Ocultación de la secuencia aleatoria

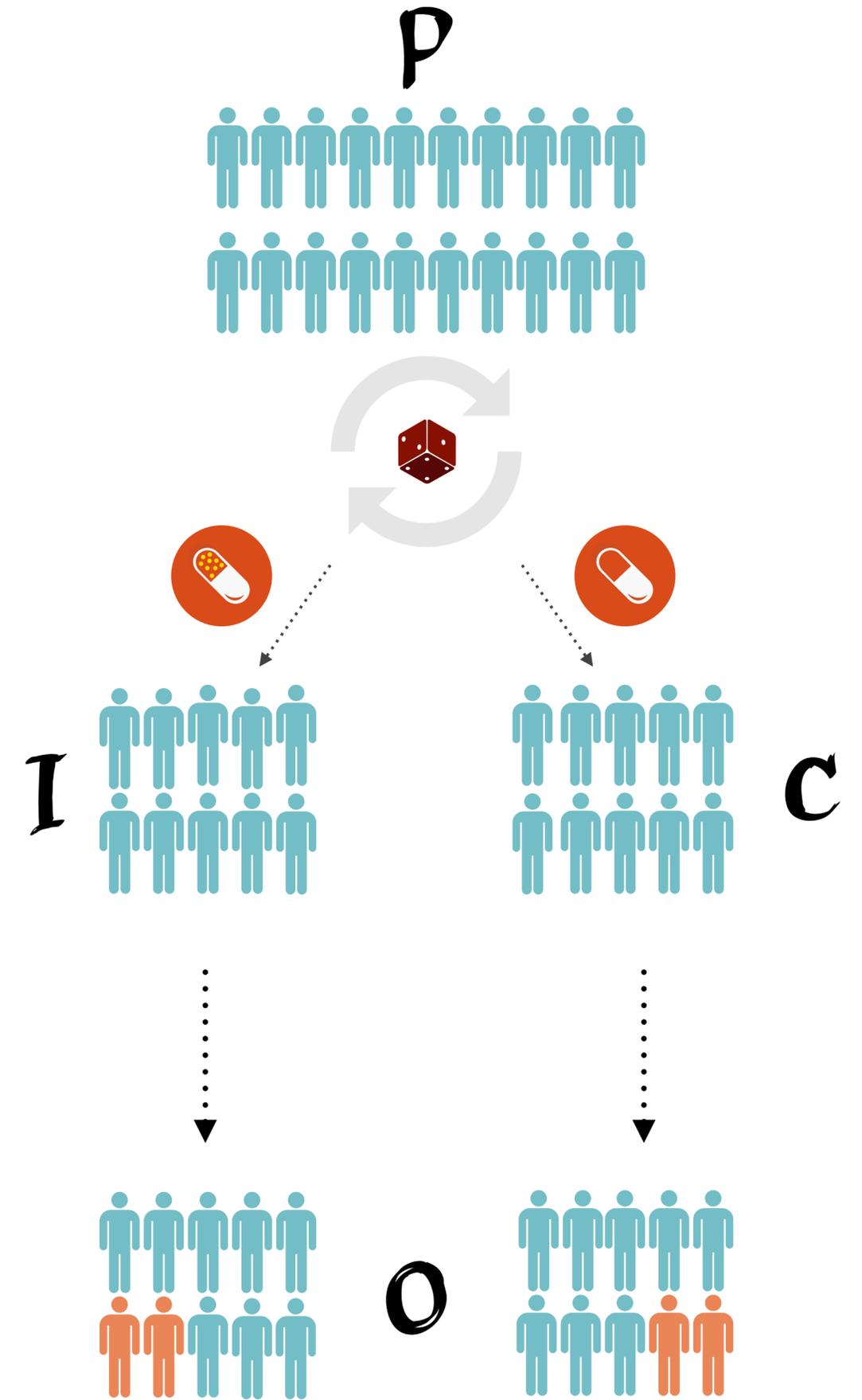


Sesgo de selección

Generación de la secuencia aleatoria
Ocultación de la secuencia aleatoria

Sesgo de desempeño

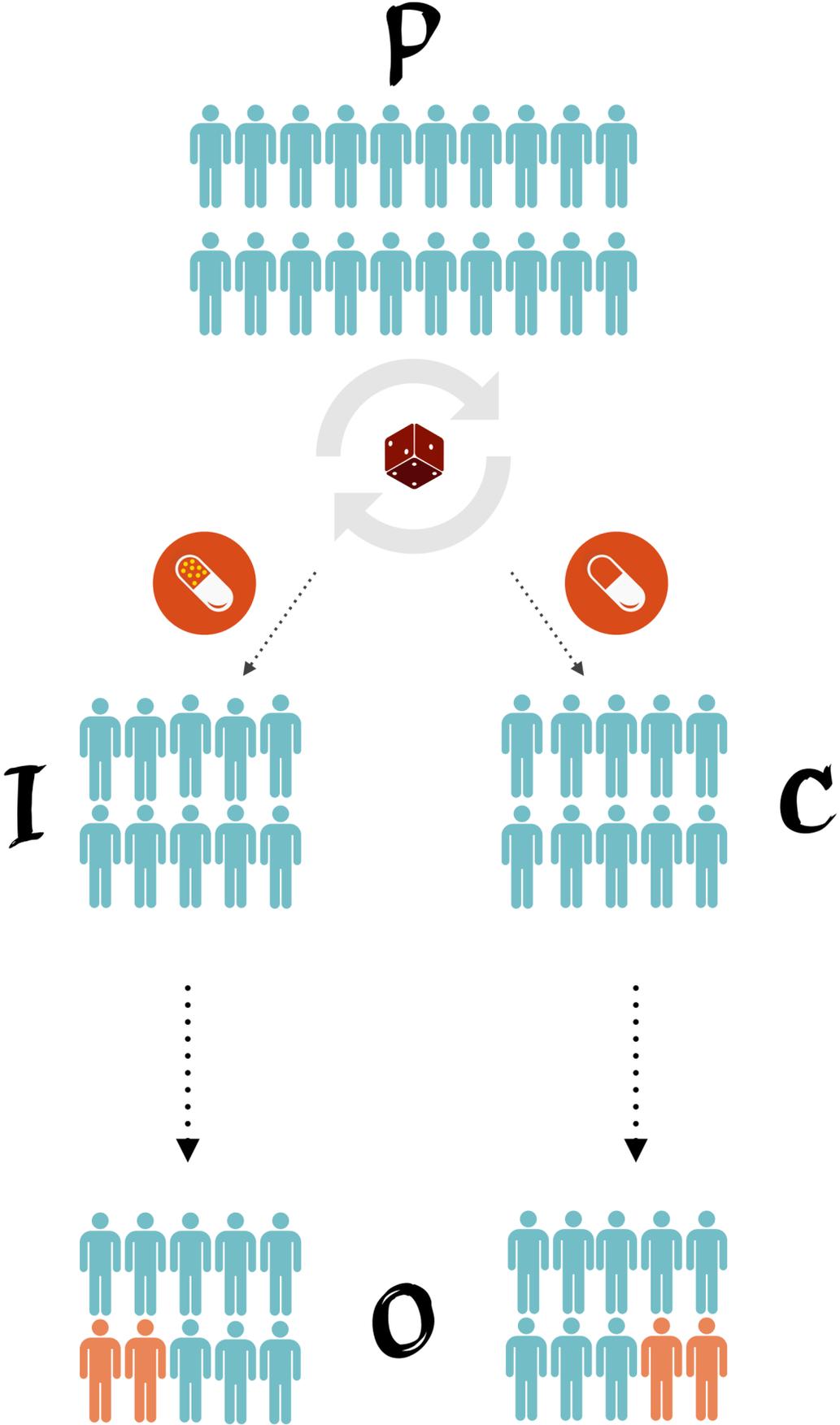
cegamiento de participantes y personal



Sesgo de selección
Generación de la secuencia aleatoria
Ocultación de la secuencia aleatoria

Sesgo de desempeño
cegamiento de participantes y personal

Sesgo de detección
cegamiento de evaluadores



Sesgo de selección

Generación de la secuencia aleatoria
Ocultación de la secuencia aleatoria

Sesgo de desempeño

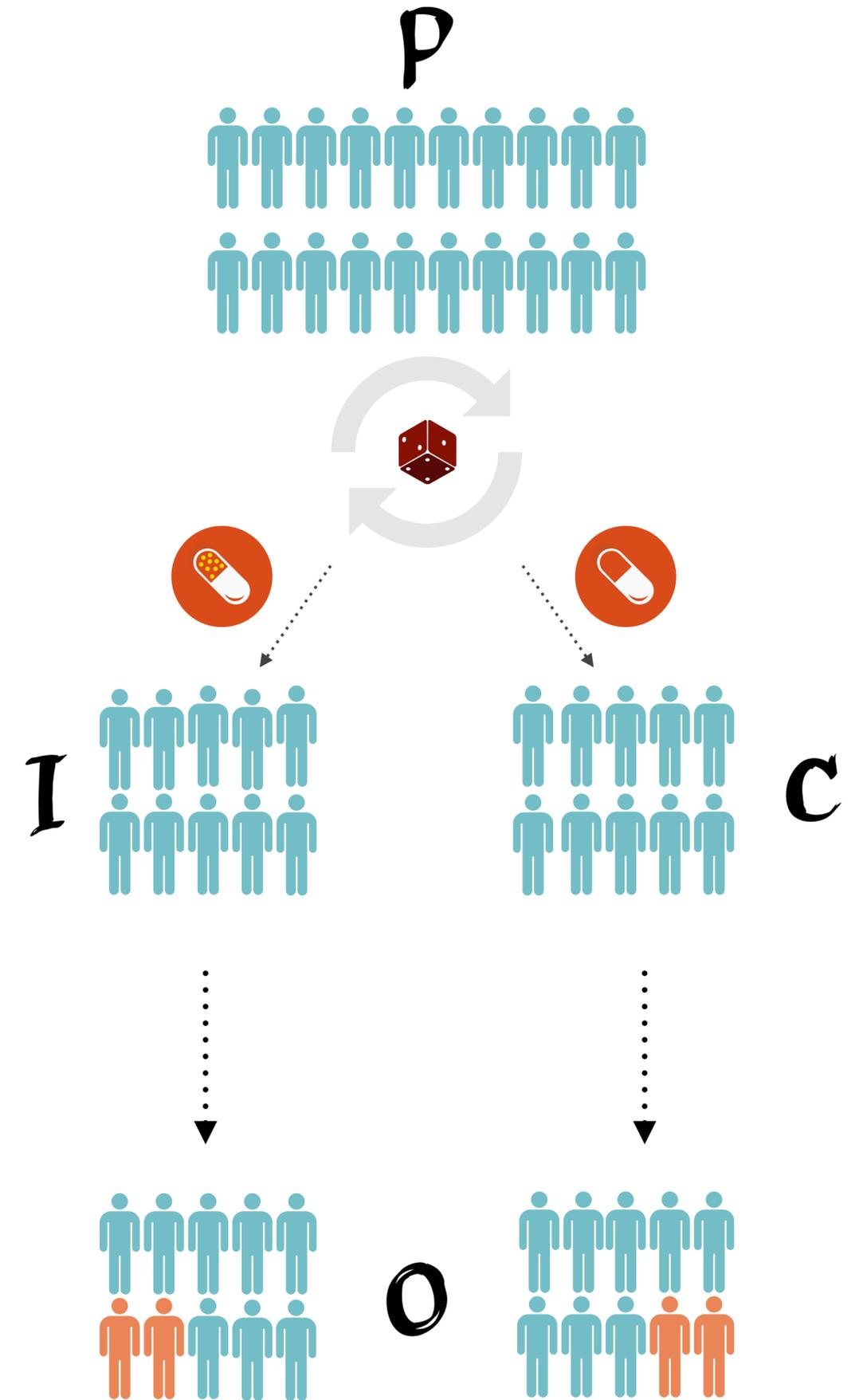
cegamiento de participantes y personal

Sesgo de desgaste

análisis adecuado, datos incompletos del desenlace

Sesgo de detección

cegamiento de evaluadores



Sesgo de selección

Generación de la secuencia aleatoria
Ocultación de la secuencia aleatoria

Sesgo de desempeño

cegamiento de participantes y personal

Sesgo de desgaste

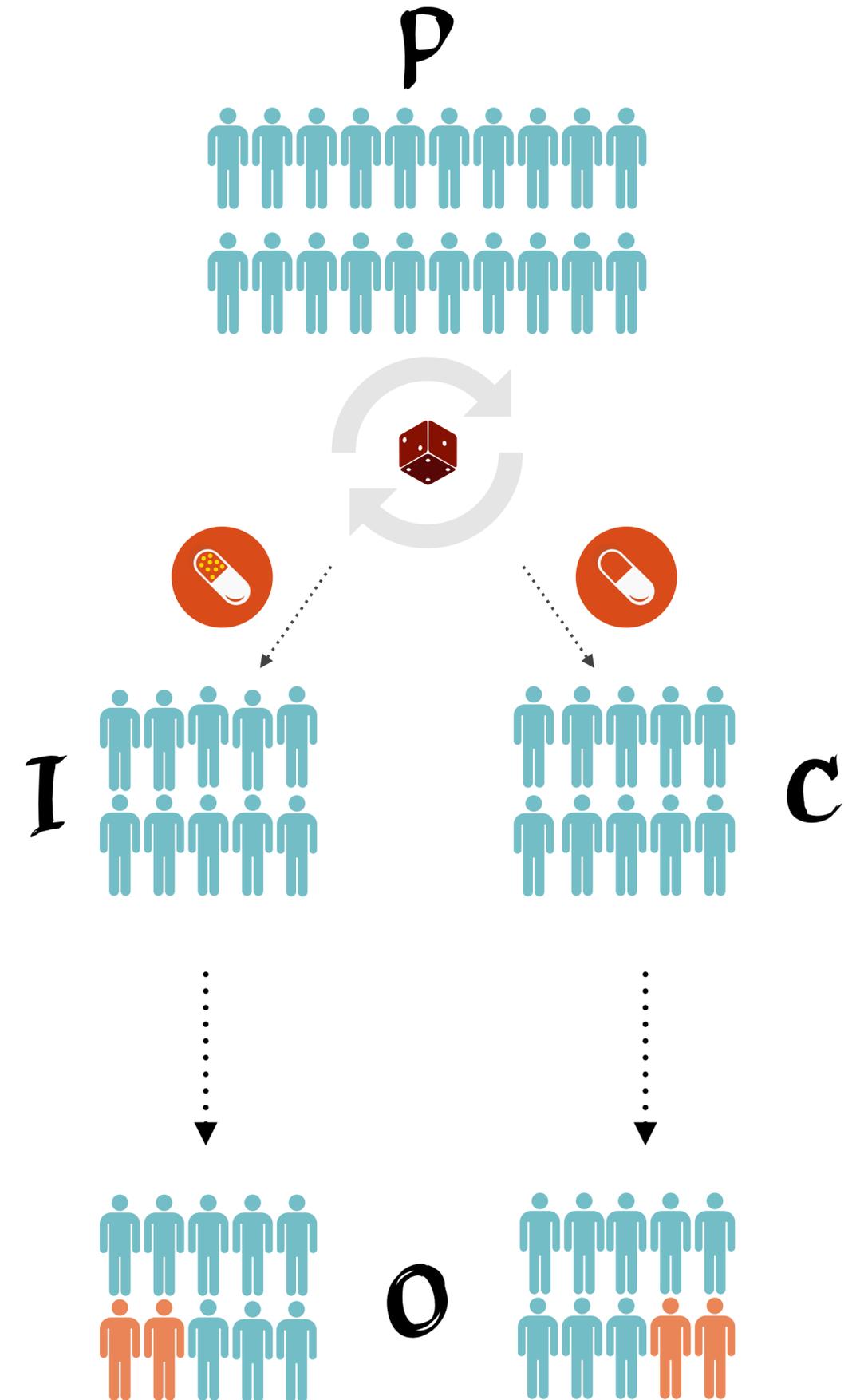
análisis adecuado, datos incompletos del desenlace

Sesgo de detección

cegamiento de evaluadores

Sesgo de reporte/notificación

reporte selectivo



preguntas a hacerse

- ¿Fue aleatorio?
- ¿Fue la distribución aleatoria oculta al investigador?
- ¿Fueron todos los sujetos analizados correctamente?
- ¿Fue enmascarado/cegado para pacientes, personal, clínicos?
- ¿Fueron los grupos similares durante todo el estudio?
- ¿El desenlace evaluado era el originalmente propuesto? ¿Cambiaron el desenlace o lo tergiversaron?
- ¿Terminó el estudio de forma temprana?

otros diseños de ECAs

ensayo clínico de no inferioridad

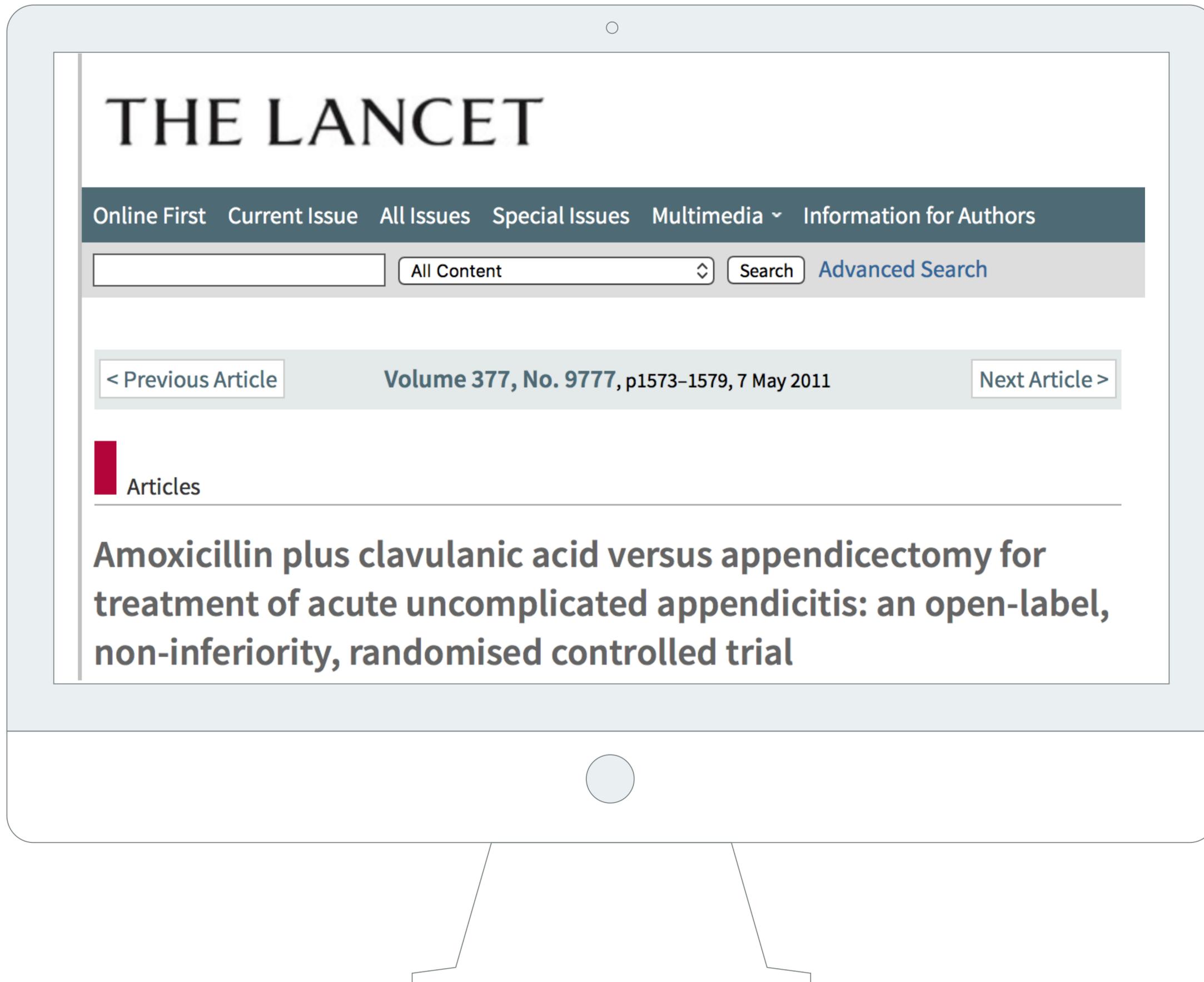
Definición

- Es un estudio que compara un tratamiento **nuevo** contra un tratamiento **activo** con el objetivo de demostrar que el tratamiento nuevo no es clínicamente peor (para un desenlace clínico determinado)
- Se asume que el tratamiento activo a usar ha demostrado ya tener efecto clínico significativo contra placebo

Usos

- Demostrar que un tratamiento nuevo es mejor que un placebo, pero donde el uso del placebo en dicho estudio no sería ético conducir
- Cuando el nuevo tratamiento puede ofrecer ventajas sobre otros tratamientos estándar actuales en términos de mejorar la seguridad, conveniencia, costo, cumplimiento/adherencia, etc.

ejemplo



THE LANCET

[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Special Issues](#) [Multimedia](#) [Information for Authors](#)

[All Content](#) [Search](#) [Advanced Search](#)

[< Previous Article](#)

Volume 377, No. 9777, p1573–1579, 7 May 2011

[Next Article >](#)

Articles

Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial

ejemplo

resultado

	Appendicectomy group (n=119)	Antibiotic-treatment group (n=120)	Difference (95% CI)
Primary endpoint events			
30-day post-therapeutic peritonitis	2 (2%)*	9 (8%)†	5.8 (0.3 to 12.1)
Incidence of peritonitis			
Complicated appendicitis with peritonitis identified at surgery	21 (18%)‡	9 (8%)†	-10.1 (-18.7 to -1.7)
Postoperative peritonitis	2 (2%)‡	2 (2%)§	0 (-4.4 to 4.4)

Data are number unless otherwise stated. *In the appendicectomy group, two cases of postoperative peritonitis occurred; these patients had postoperative localised peritonitis successfully treated with antibiotics. †In the antibiotic group, complicated appendicitis with peritonitis was identified during appendicectomy performed within 30 days of treatment initiation in nine of 14 patients who did not show improvement. ‡Discovery of a complicated appendicitis with peritonitis in the appendicectomy group was not a primary endpoint. §Two patients in the antibiotic group, who underwent secondary appendicectomy, had postoperative peritonitis.

Table 2: Incidence of primary endpoint events and complicated appendicitis with peritonitis and postoperative peritonitis within 30 days after the start of treatment in both groups (intention-to-treat population)

resultado

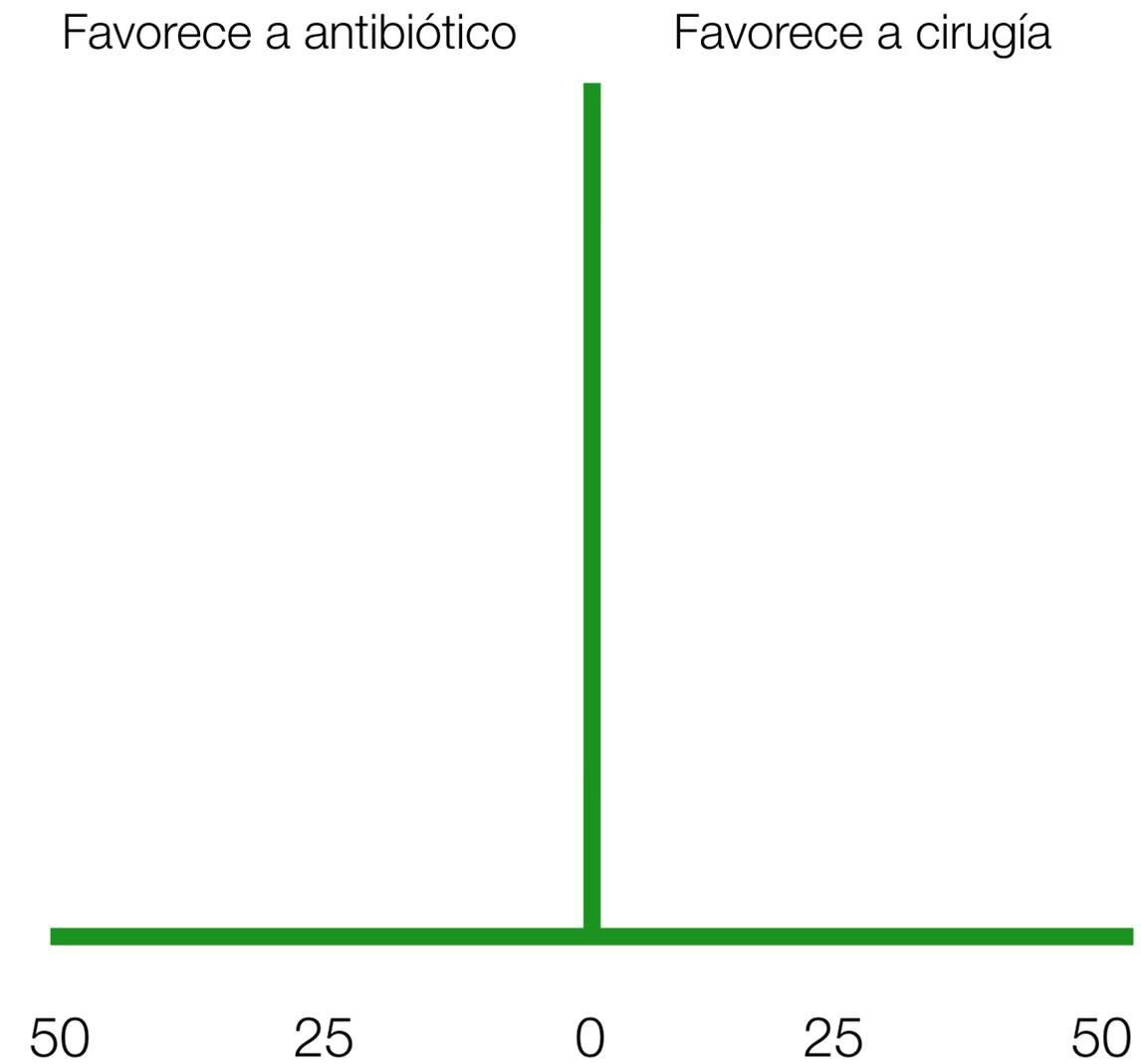
	Appendicectomy group (n=119)	Antibiotic-treatment group (n=120)	Difference (95% CI)
Primary endpoint events			
30-day post-therapeutic peritonitis	2 (2%)*	9 (8%)†	5.8 (0.3 to 12.1)
Incidence of peritonitis			
Complicated appendicitis with peritonitis identified at surgery	21 (18%)‡	9 (8%)†	-10.1 (-18.7 to -1.7)
Postoperative peritonitis	2 (2%)‡	2 (2%)§	0 (-4.4 to 4.4)

Data are number unless otherwise stated. *In the appendicectomy group, two cases of postoperative peritonitis occurred; these patients had postoperative localised peritonitis successfully treated with antibiotics. †In the antibiotic group, complicated appendicitis with peritonitis was identified during appendicectomy performed within 30 days of treatment initiation in nine of 14 patients who did not show improvement. ‡Discovery of a complicated appendicitis with peritonitis in the appendicectomy group was not a primary endpoint. §Two patients in the antibiotic group, who underwent secondary appendicectomy, had postoperative peritonitis.

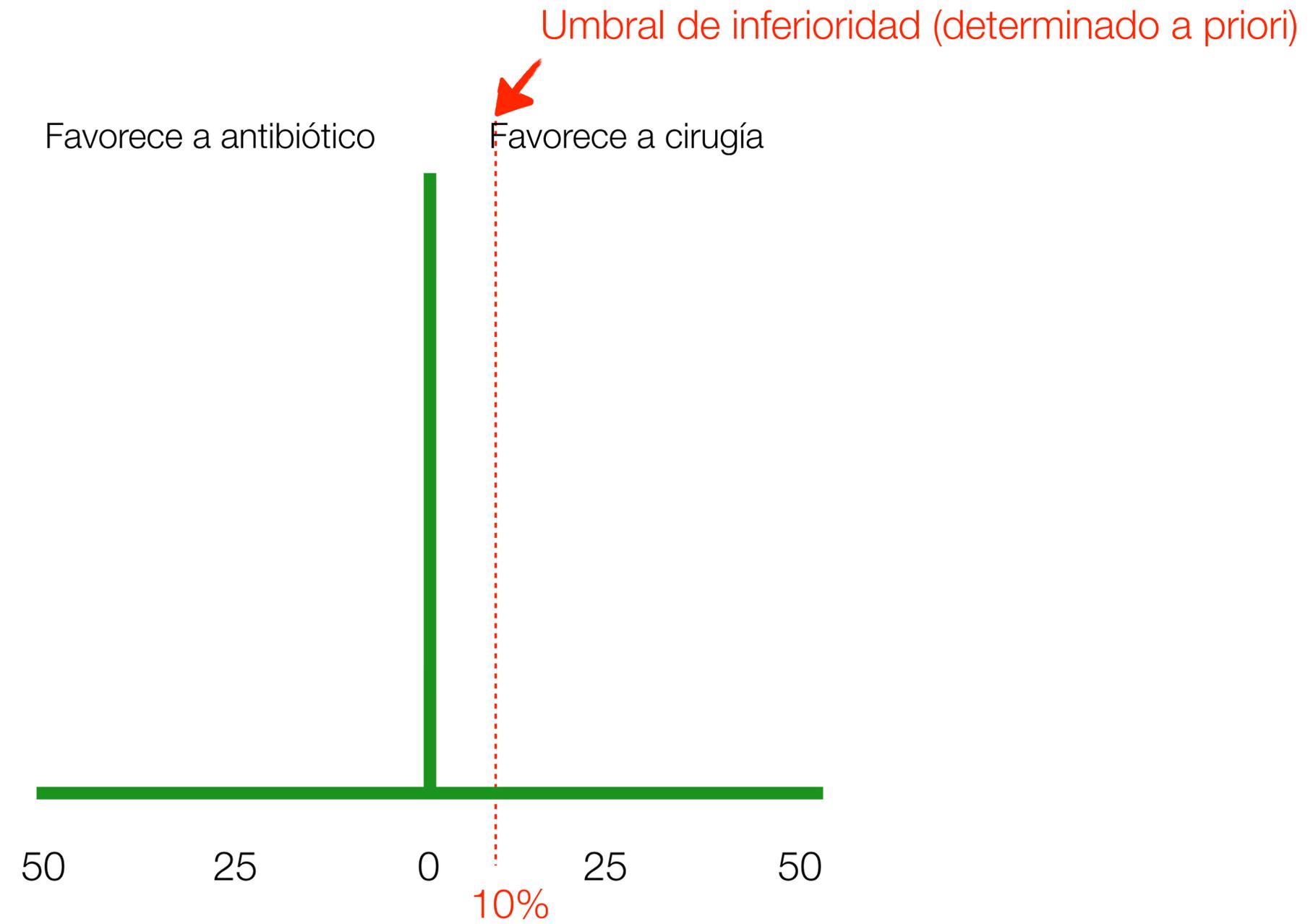
Table 2: Incidence of primary endpoint events and complicated appendicitis with peritonitis and postoperative peritonitis within 30 days after the start of treatment in both groups (intention-to-treat population)

AB 8%
Cx 2%
Diferencia = 6%
a favor de cx

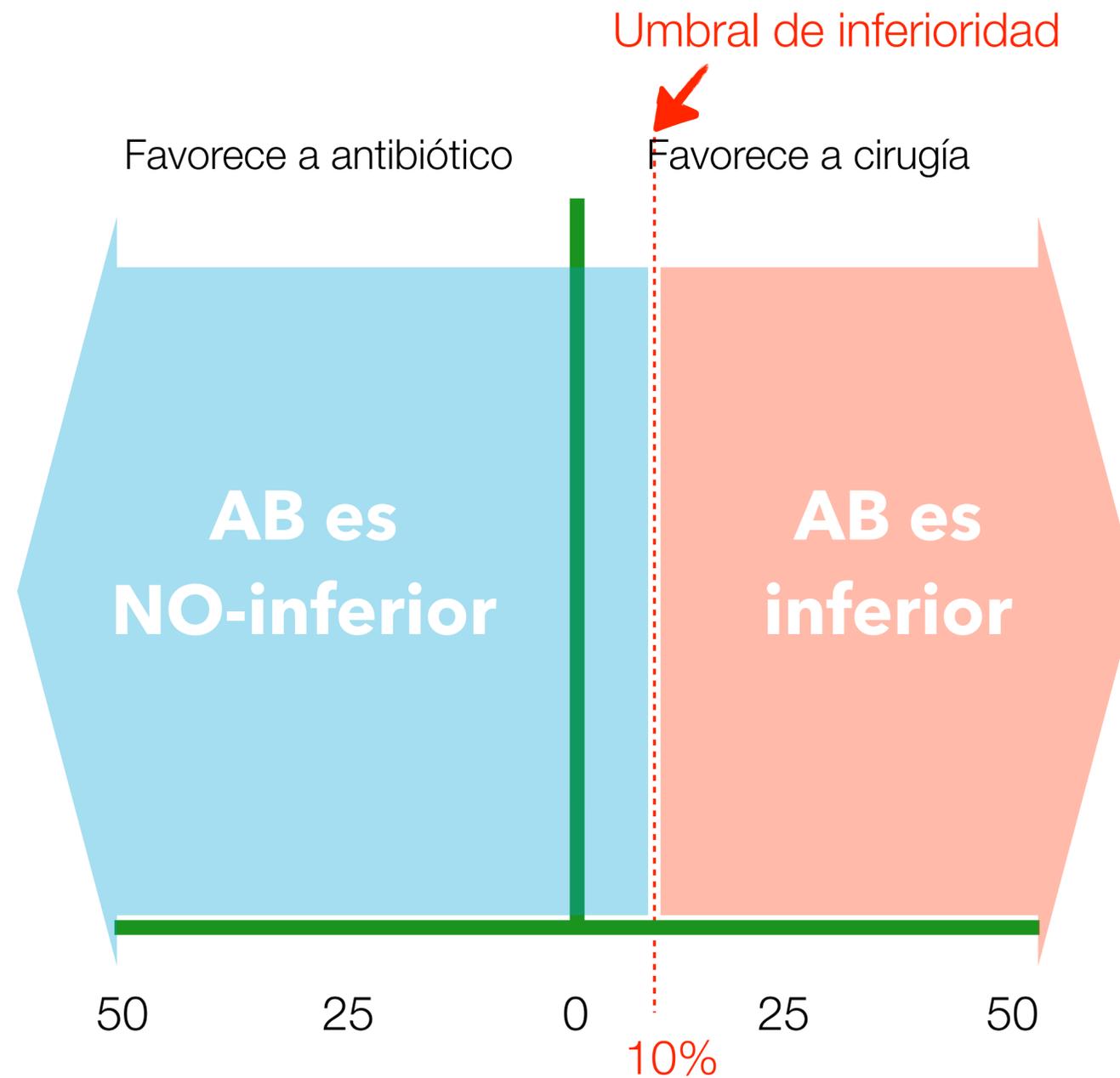
Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

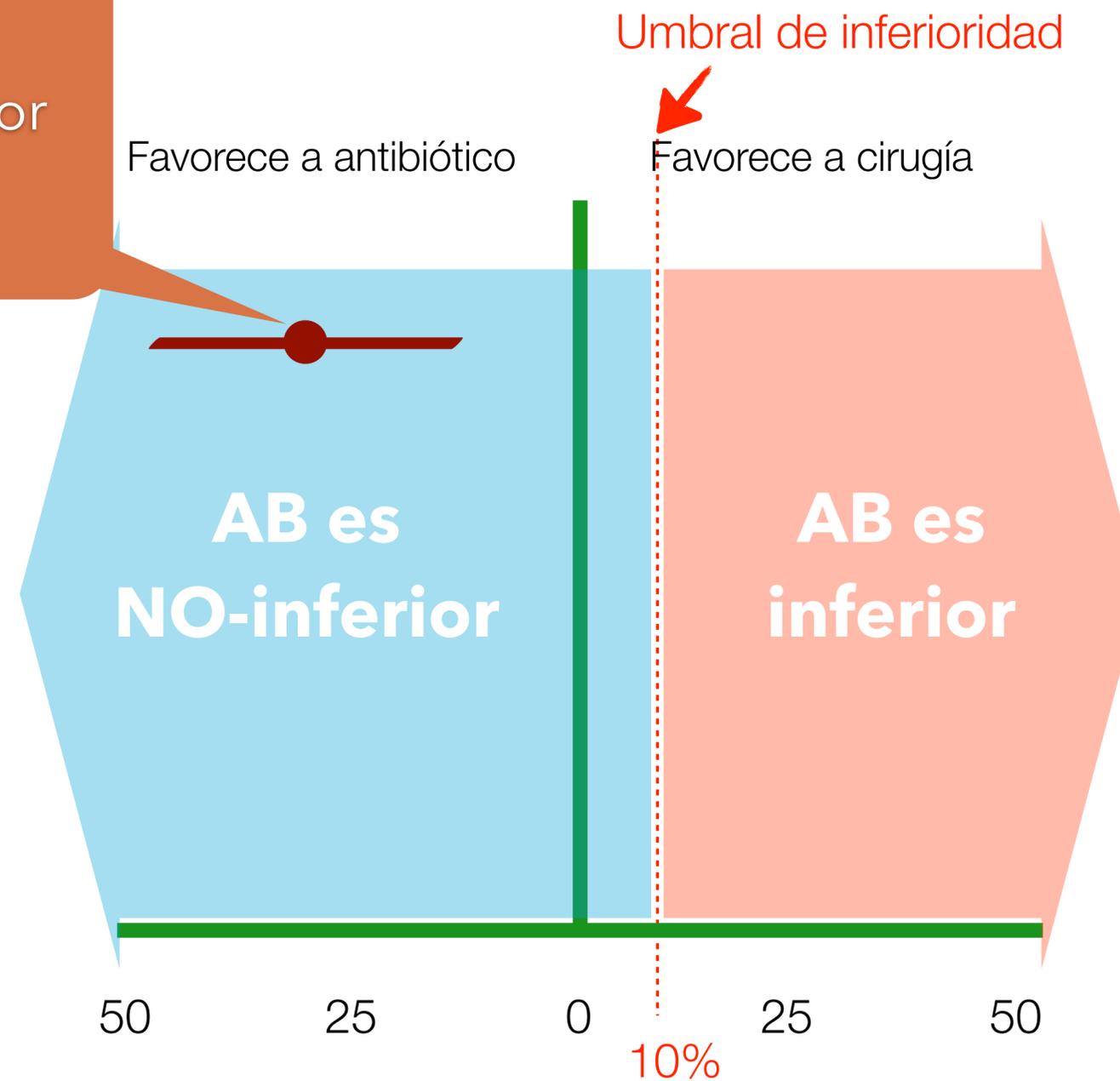


Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

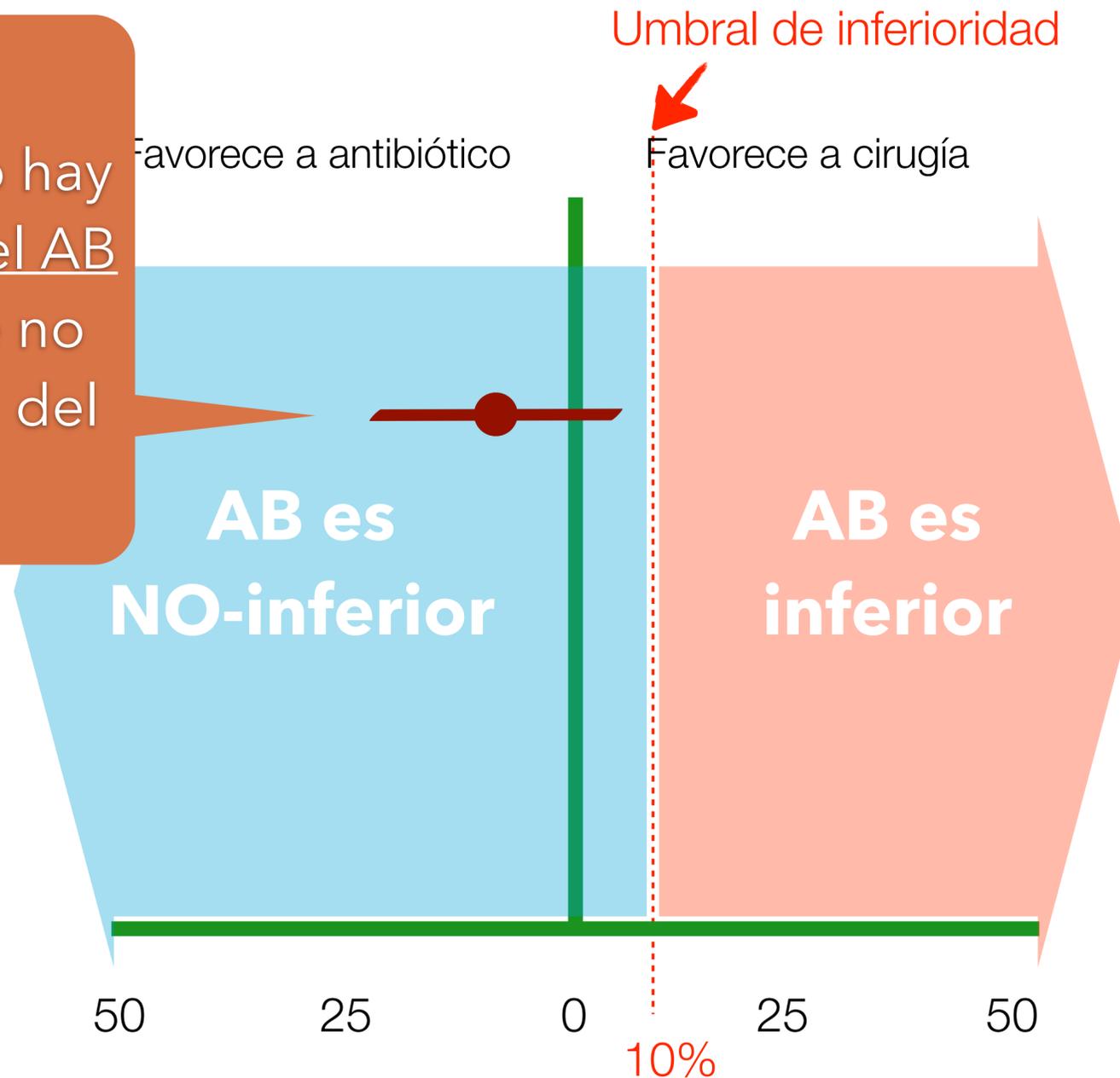
AB es **SUPERIOR**
(por ende, no inferior también)



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

No inferior

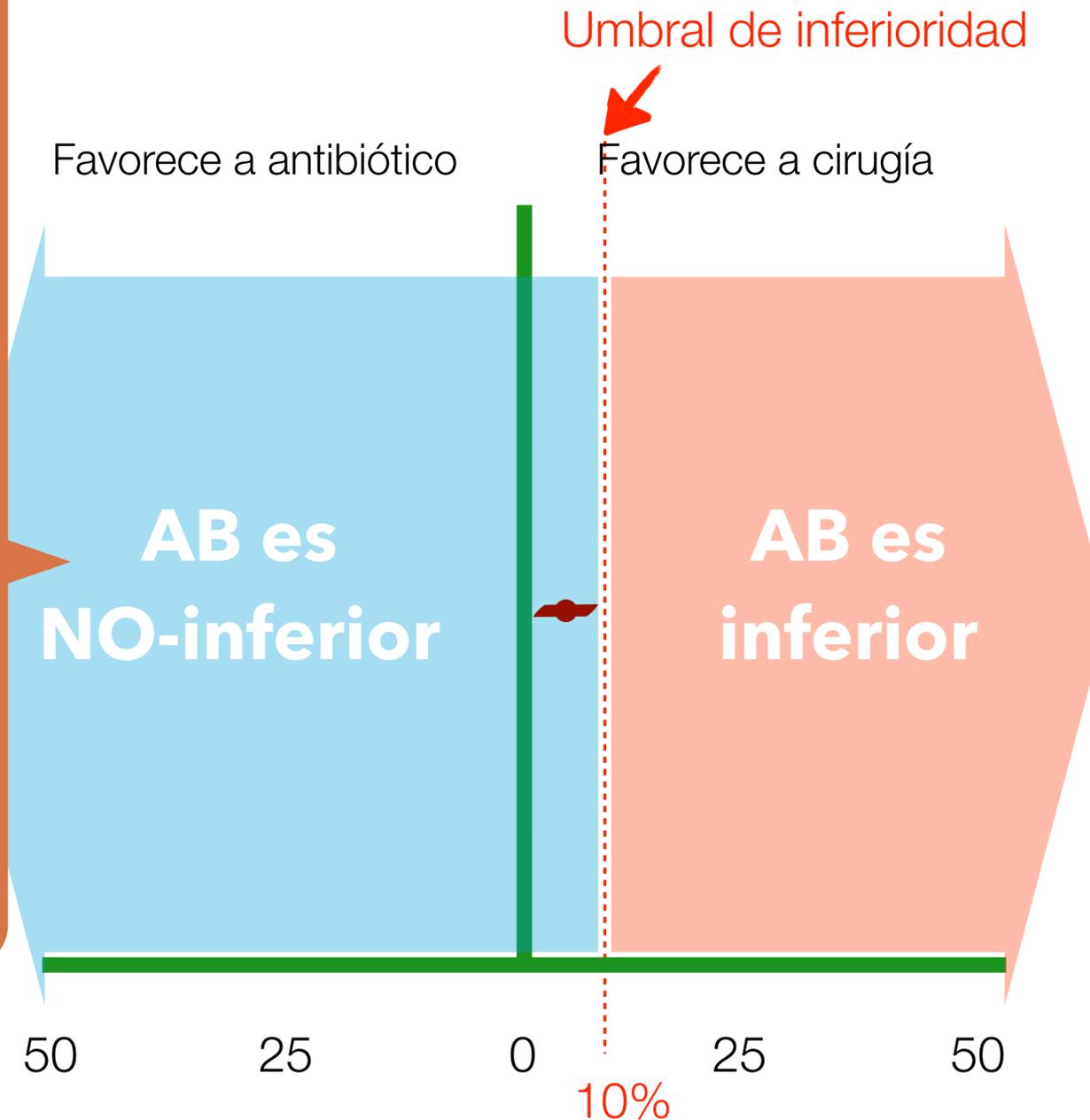
aunque estadísticamente no hay diferencia, concluimos que el AB no es inferior a la cx ya que no llegó a la mínima diferencia del 10% (umbral)



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

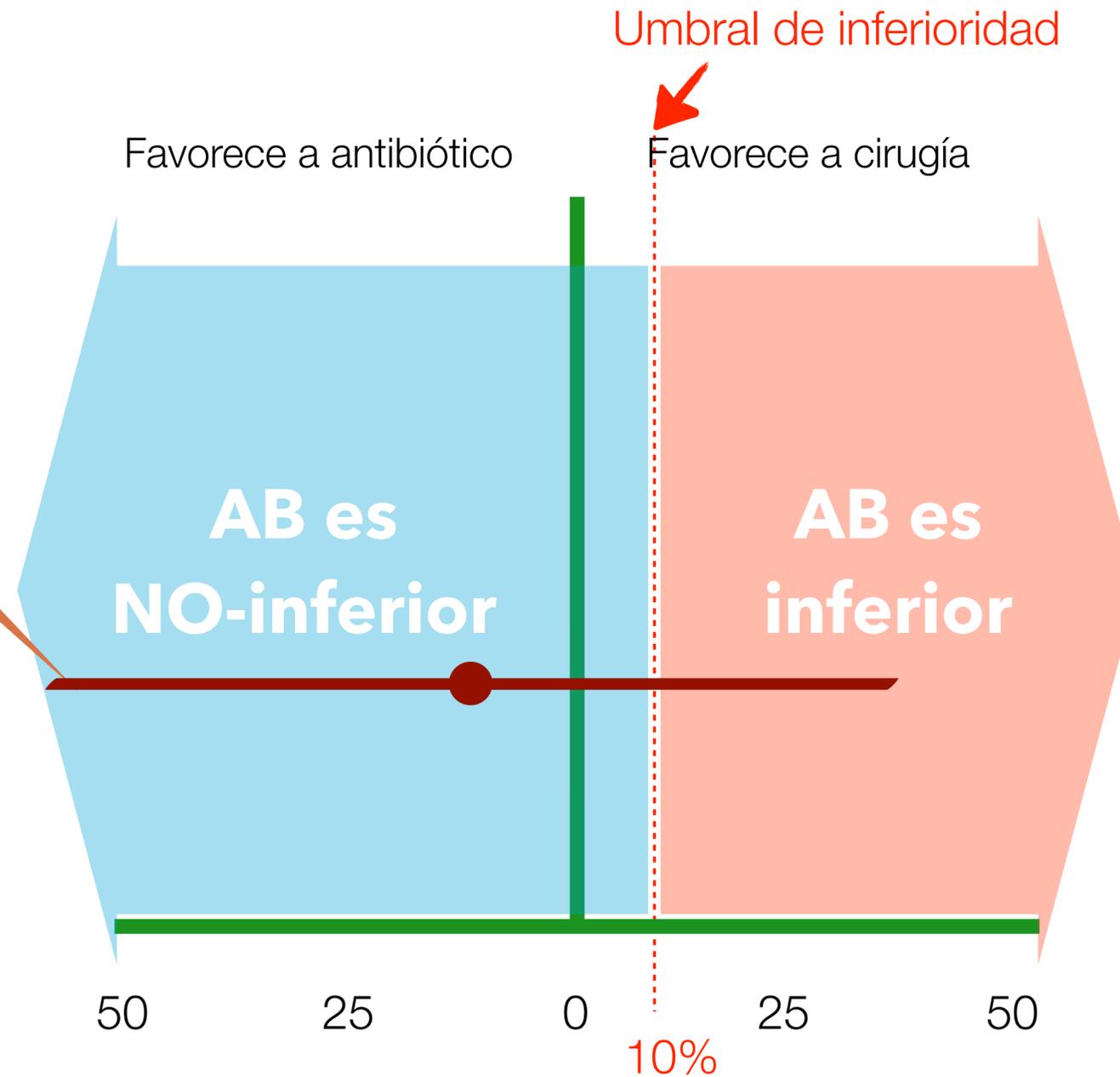
¿No inferior?

aunque matemáticamente, si fuese un estudio de superioridad, la cirugía le gana a AB (con todo y el IC95%), este es un estudio de no inferioridad y tenemos que concluir que AB no es inferior a cx, ya que el IC95% no llegó a la mínima diferencia del 10% (umbral). Este caso es extremadamente raro de hallar



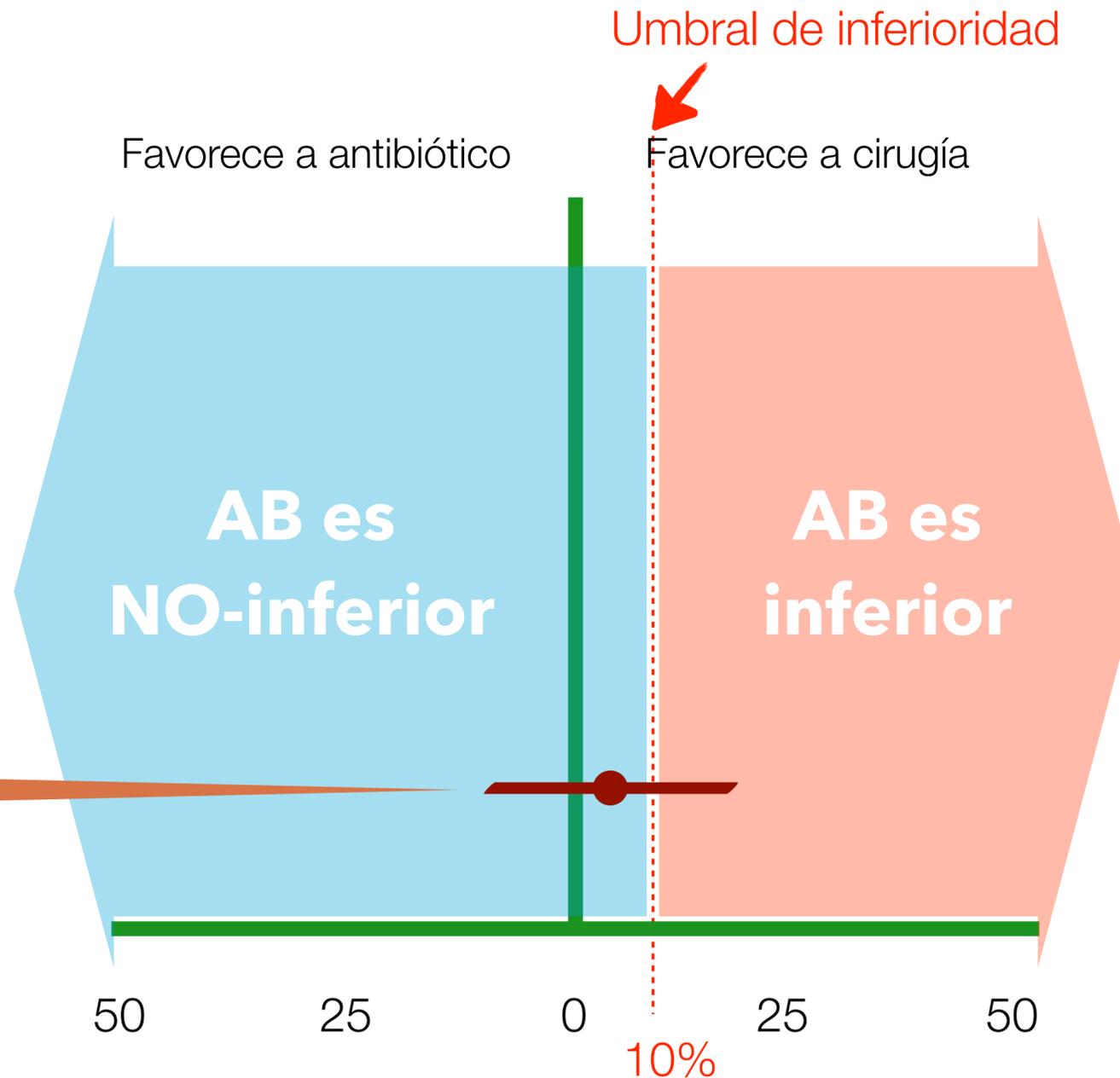
Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

No concluyente
cualquier estimado
aquí es incierto porque
el IC95% es muy
grande



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

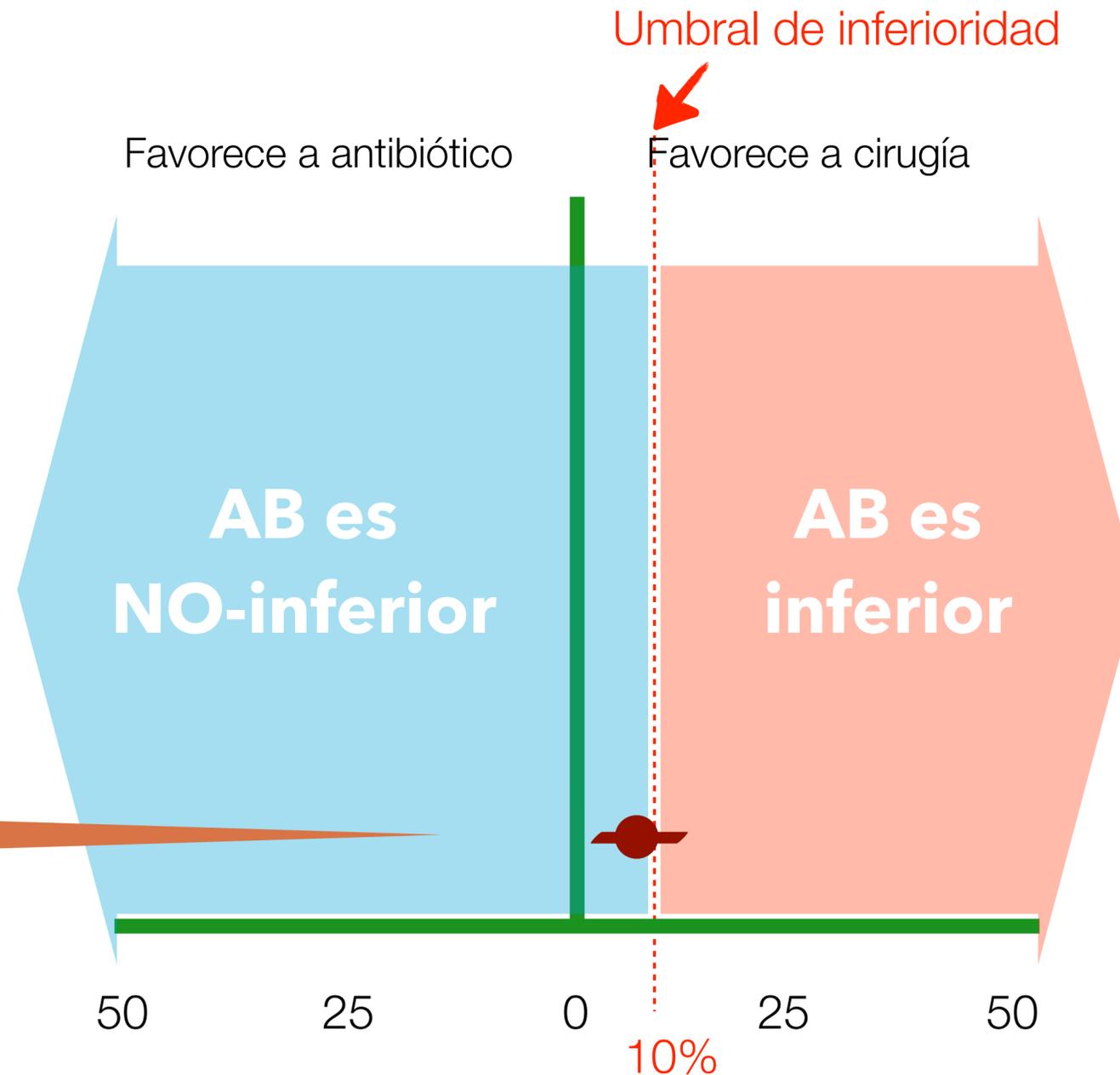
No concluyente
cualquier estimado aquí es incierto porque el IC95%, aunque no es muy grande, abarca el umbral de inferioridad y la hipótesis nula de no-diferencia (la línea vertical de la T invertida)



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

¿No concluyente?

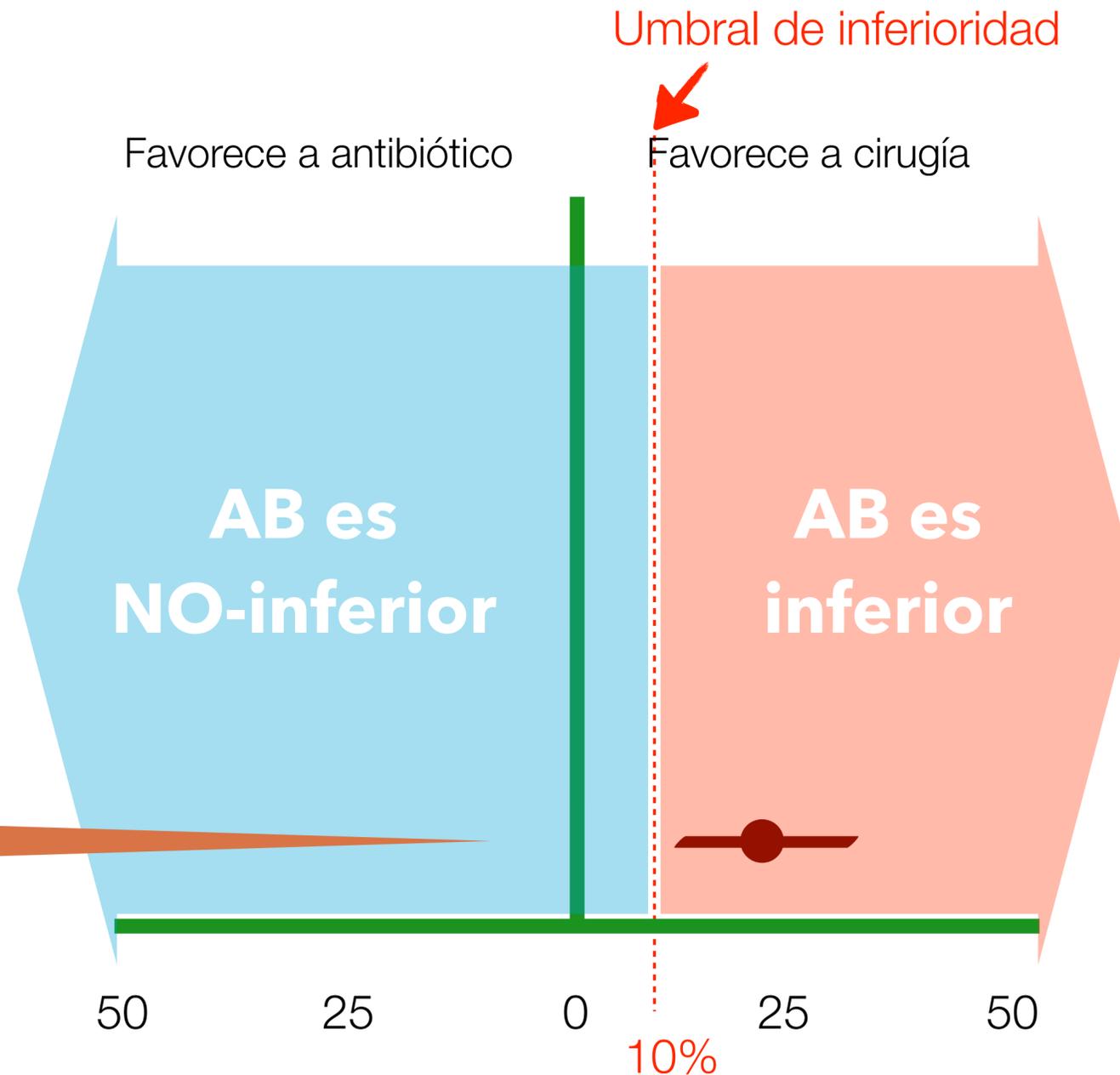
aunque la CX es mejor que el AB porque el resultado y el IC95% está por completo a la derecha del cero no podemos, aún así, concluir si el AB es inferior o no, ya que el IC95% abarca el umbral de inferioridad



Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

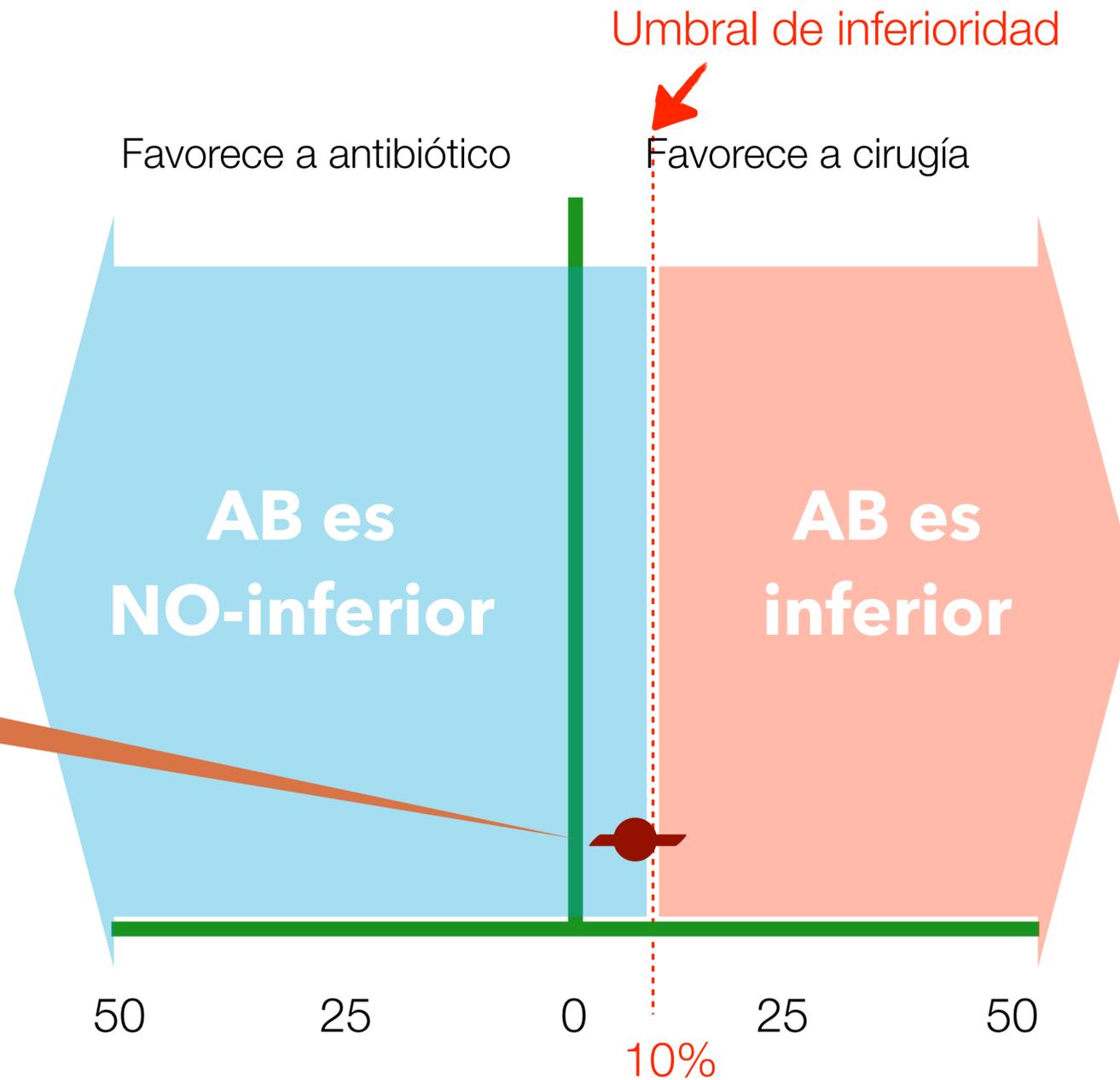
INFERIOR

Al fin podemos rechazar la hipótesis nula de que el AB es no-inferior a la CX, porque el resultado y el IC95% está por completo a la derecha del cero y a la derecha del umbral de inferioridad



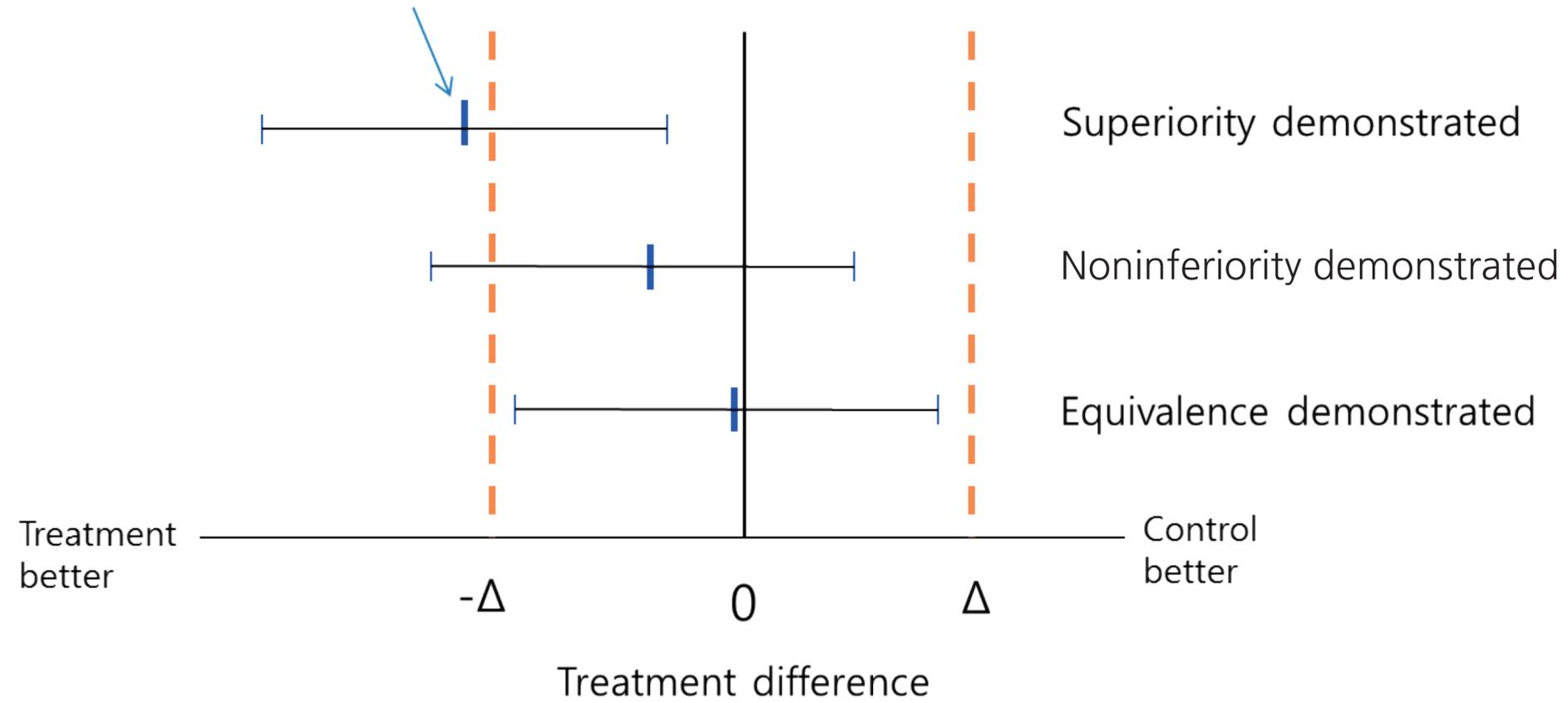
Diferencia de eventos % peritonitis a los 30 días

NUESTRO EJEMPLO:
Diferencia de 6%
(IC 95% de 0.3 a 12)



95% Confidence interval noninferiority

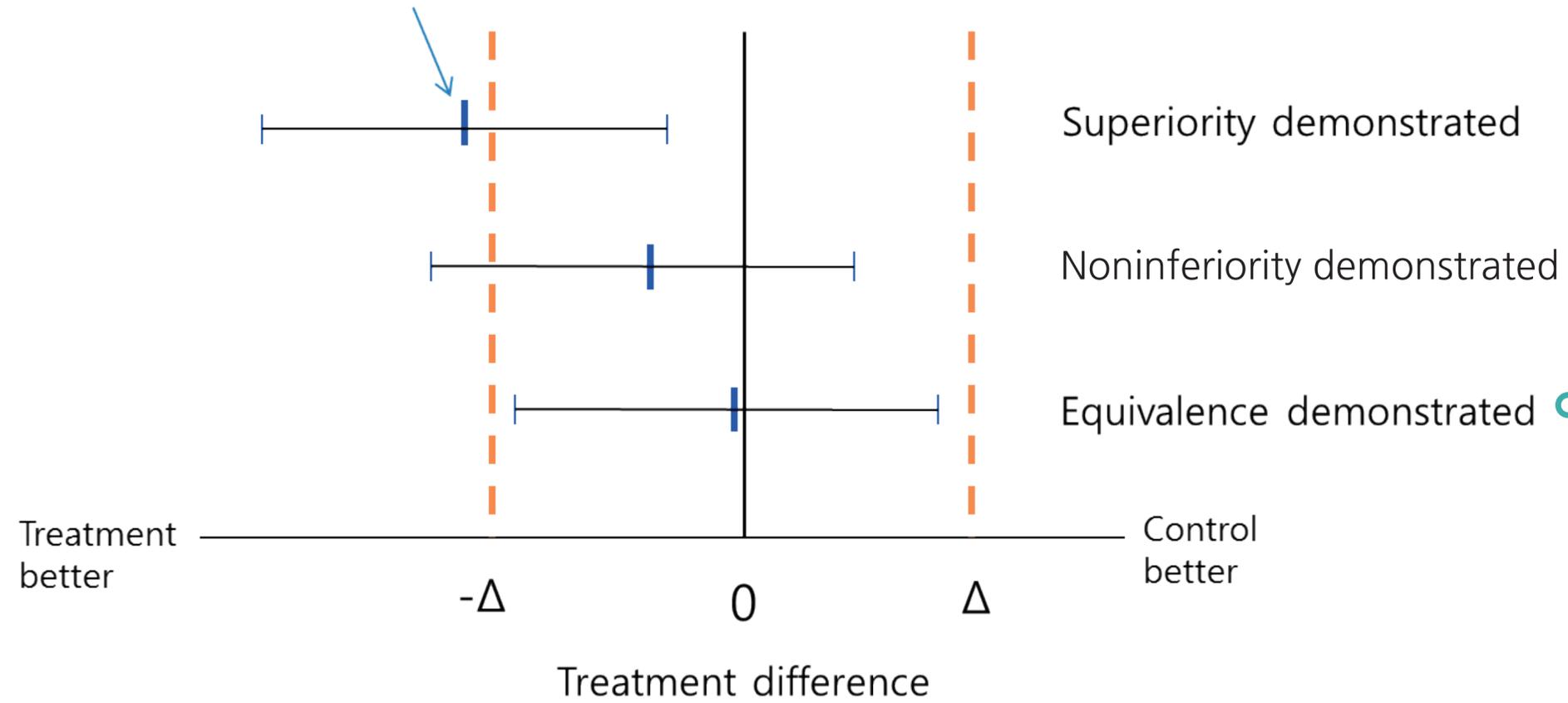
Observed difference from the trial



Equivalencia

95% Confidence interval noninferiority

Observed difference from the trial



Equivalencia



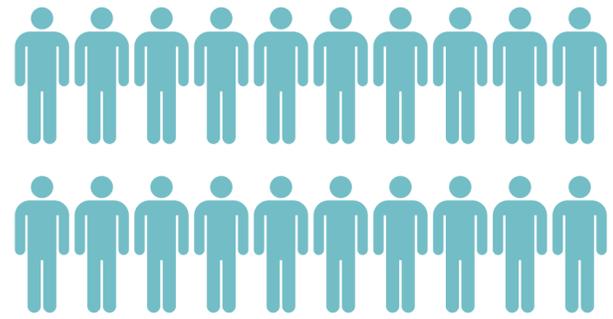
diferencias principales

- tamaño de muestra se calcula diferente
- el análisis es diferente (como ya vimos)
- la hipótesis nula y alterna están invertidas
- análisis por protocolo es adecuado en estos estudios

-cluster randomized trials-

ensayo clínico aleatorio en racimos

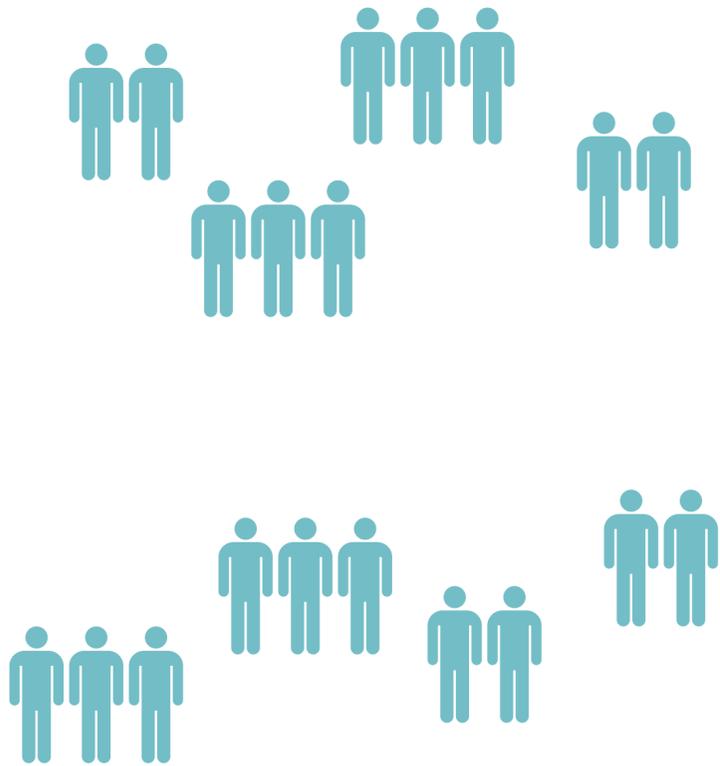
placebo



albendazol

ensayo clínico aleatorio en racimos

placebo

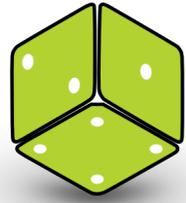
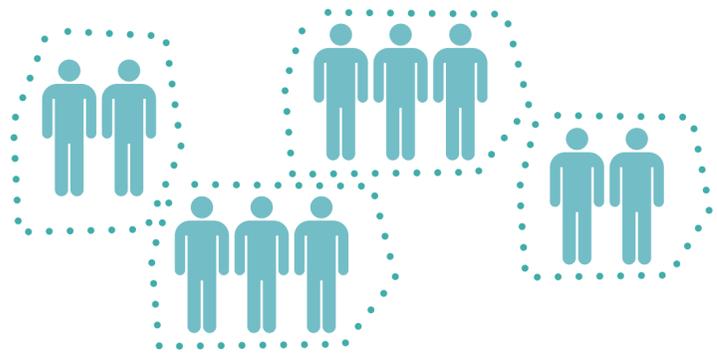


albendazol

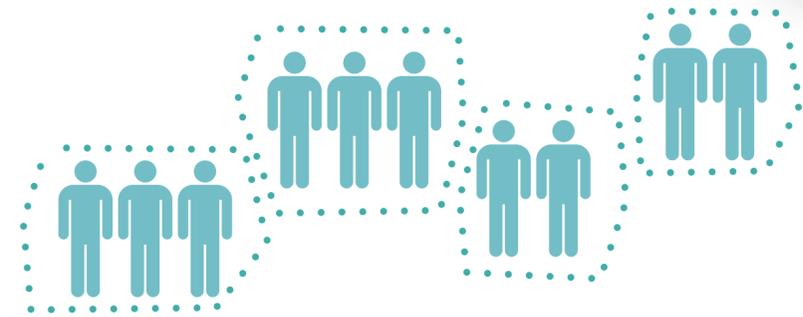
ensayo clínico aleatorio en racimos

8 racimos

placebo

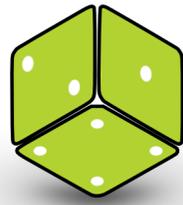
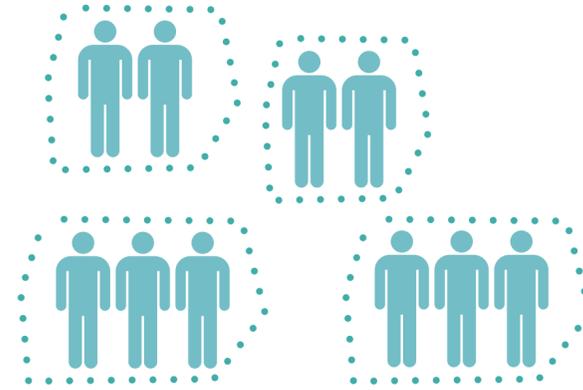


albendazol

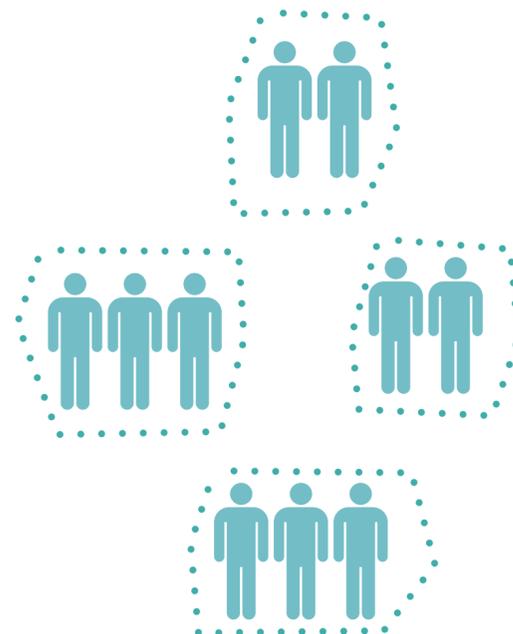


8 racimos

placebo



albendazol



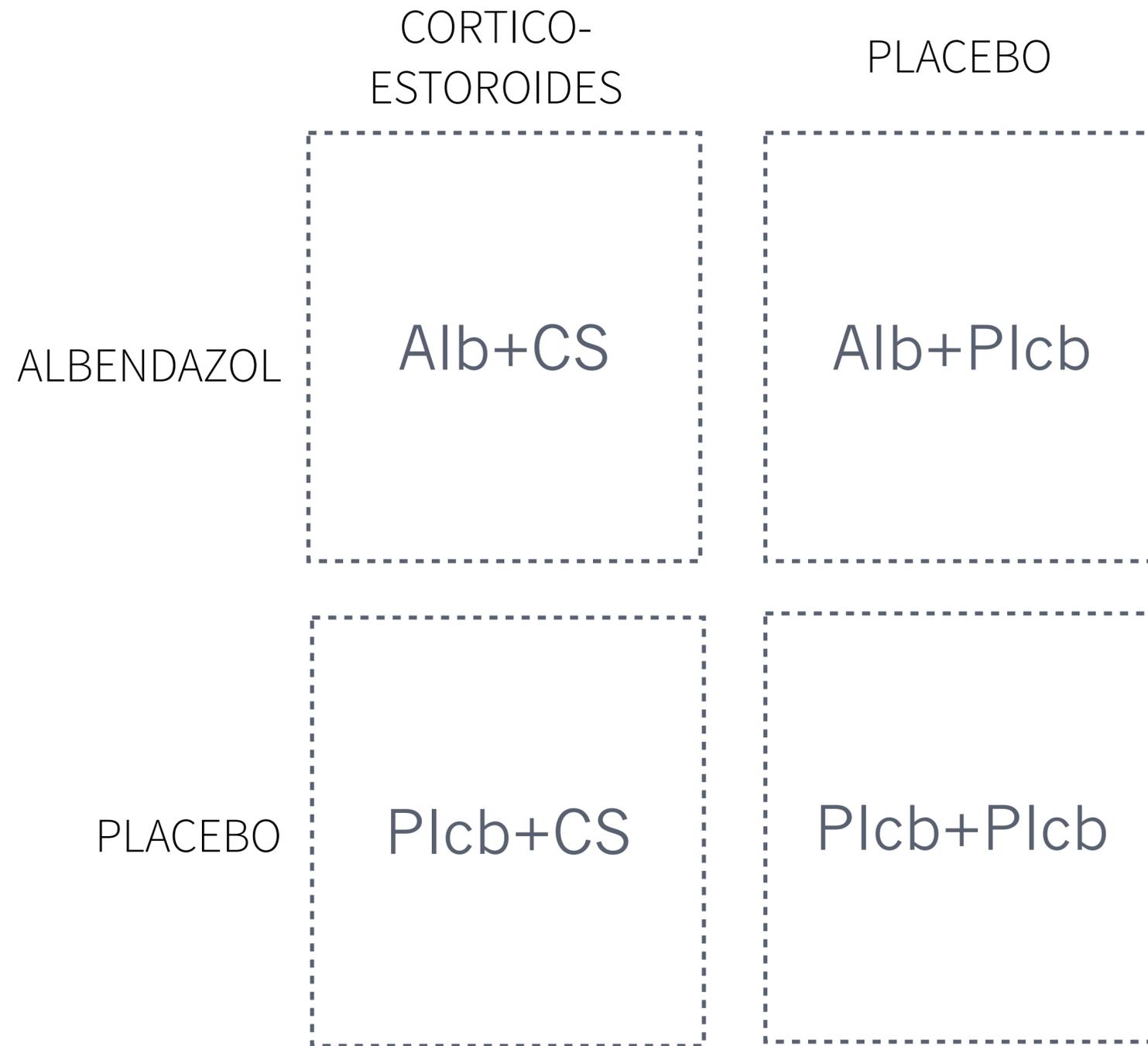
diseño factorial

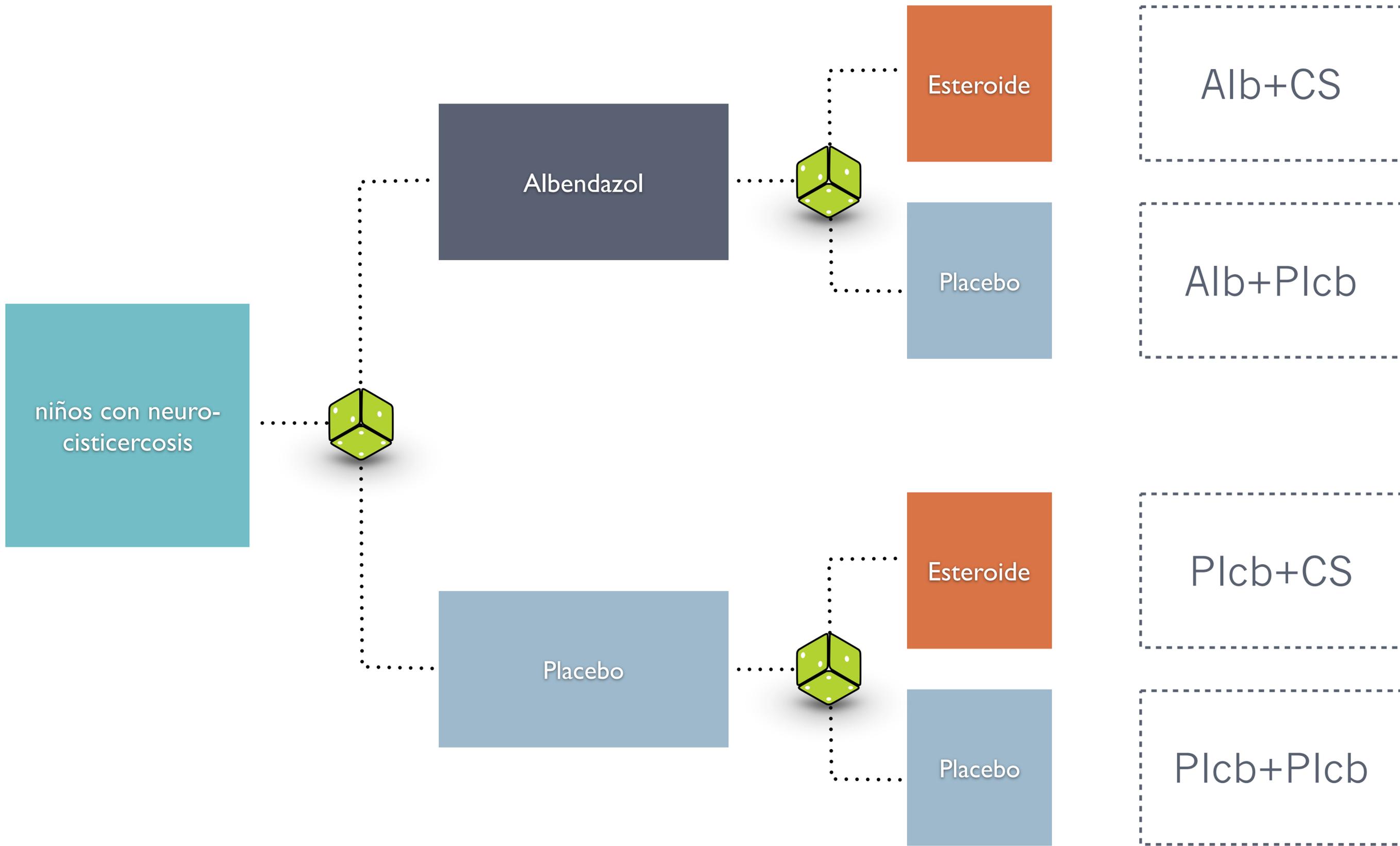
Diseño factorial

- Múltiples tratamientos son evaluados al mismo tiempo
- Son estudios de “mata dos pájaros de un mismo tiro”
- Requieren menos tamaño de muestra
- Son más baratos
- Se debe verificar siempre por alguna “interacción” (modificación del efecto)

Diseño 2x2

niños con neuro-
cisticercosis





niños con neurocisticercosis

Albendazol

Esteroides

Placebo

Alb+CS

Alb+Plcb

Placebo

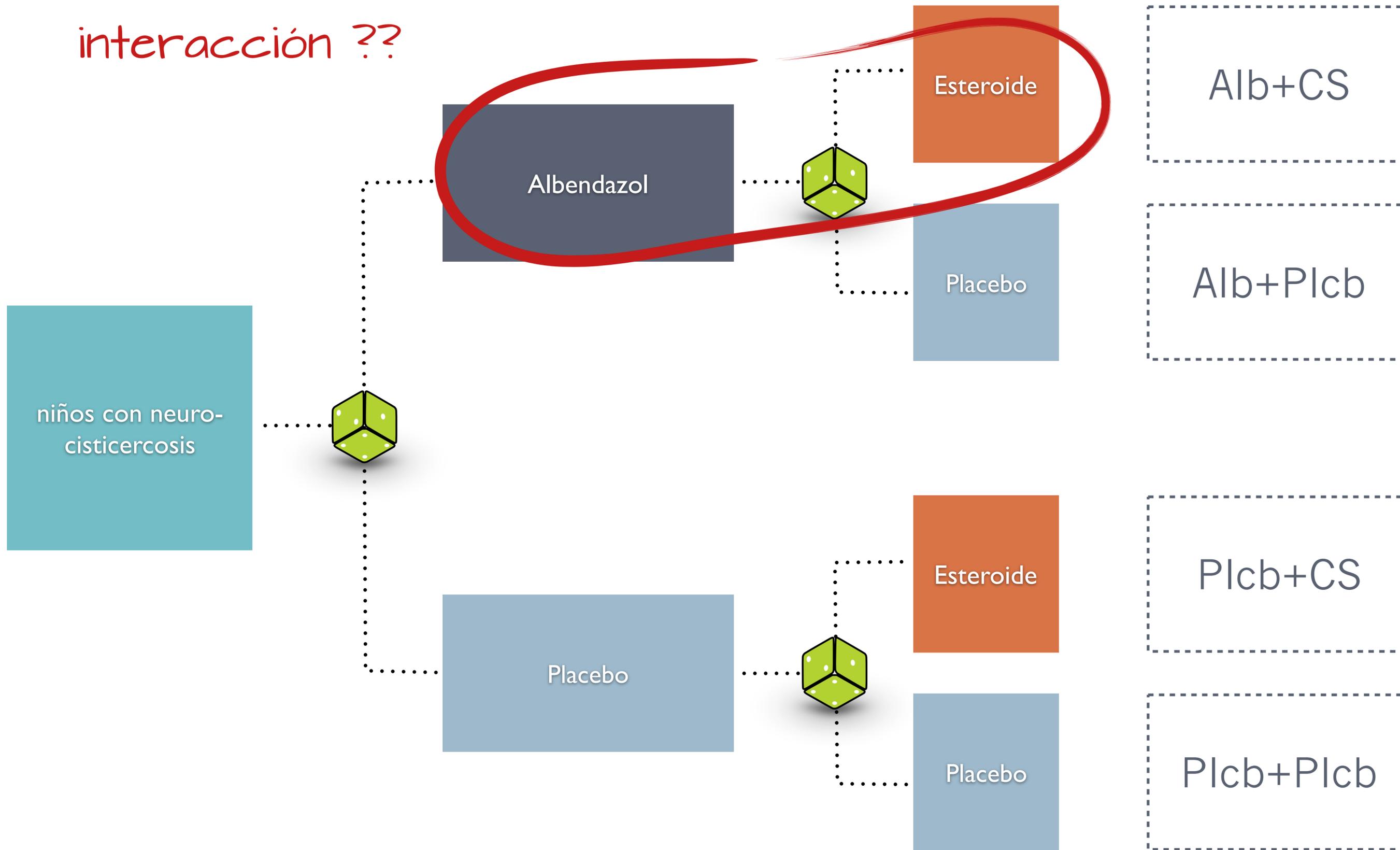
Esteroides

Placebo

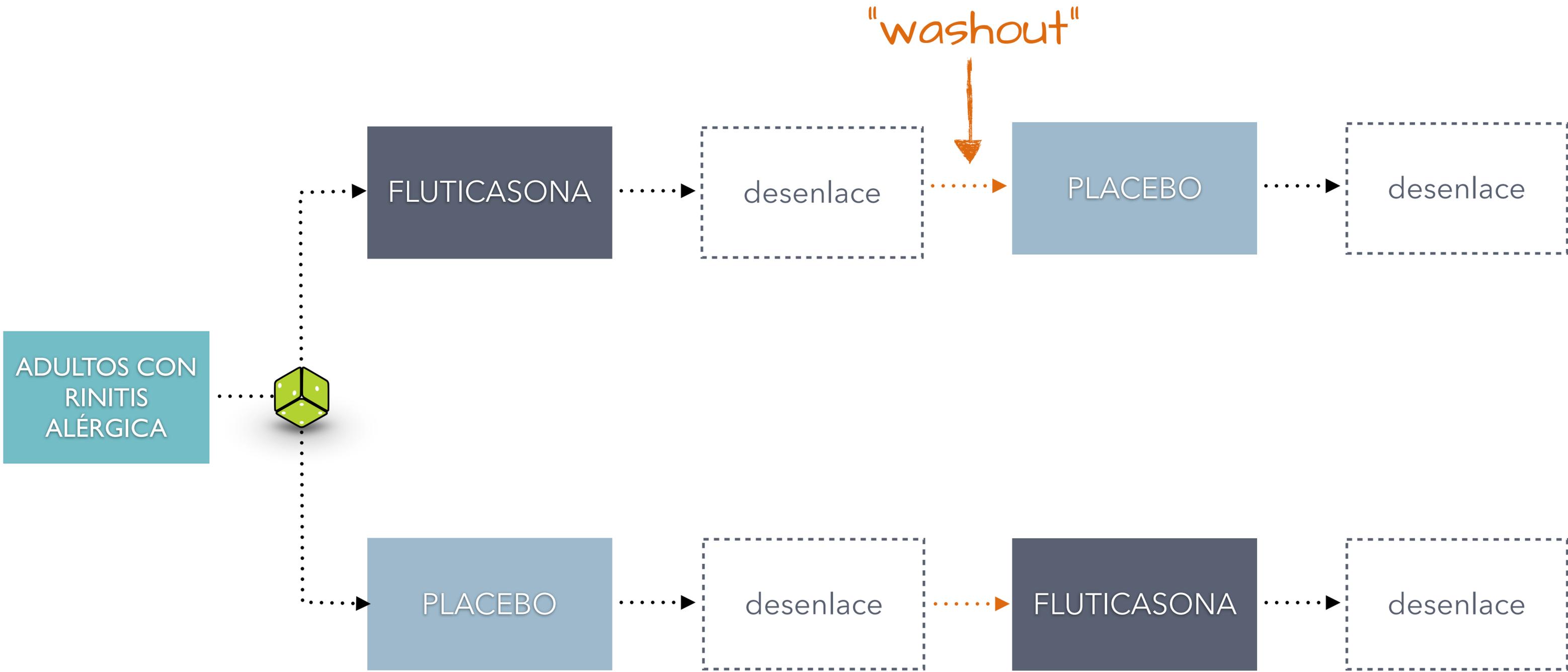
Plcb+CS

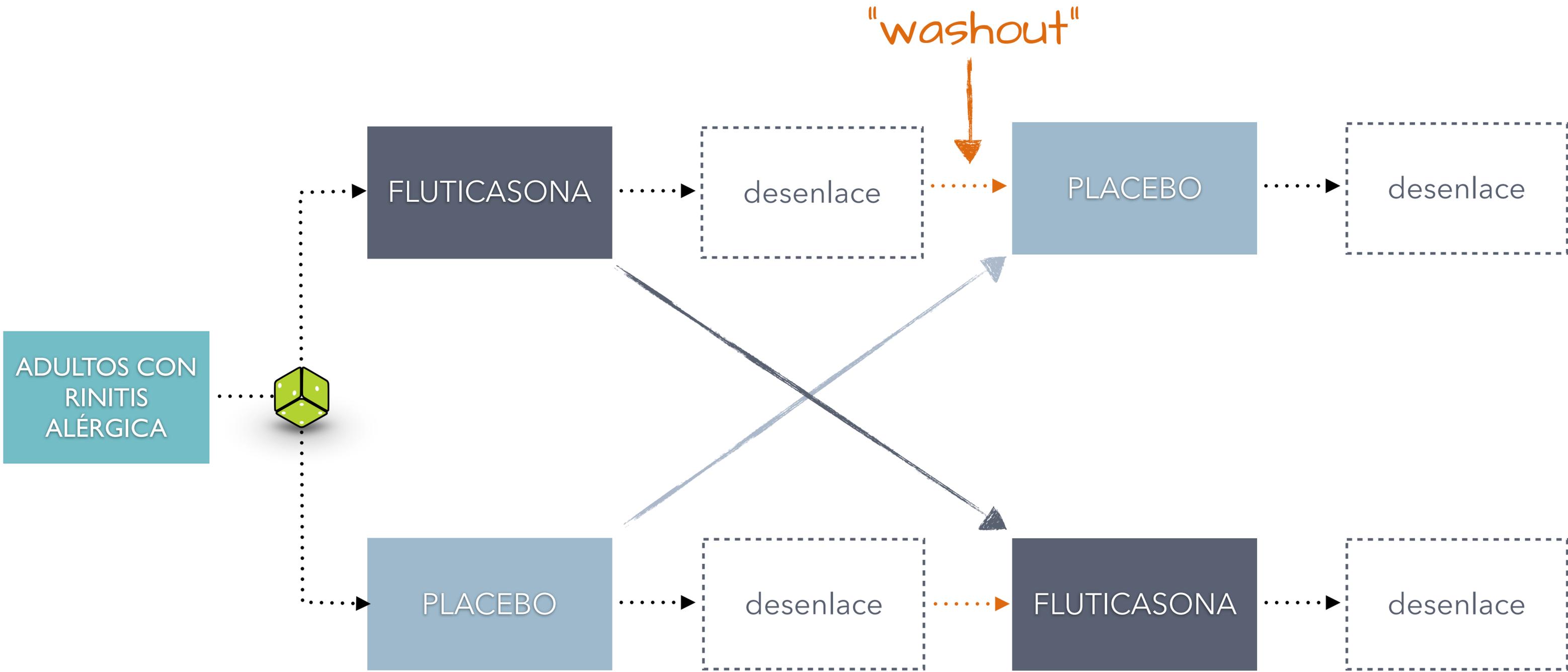
Plcb+Plcb

interacción ??



diseño cruzado





-within group design (time series design)-

Series interrumpidas

ADULTOS CON RINITIS ALÉRGICA



PACIENTE CON ENFERMEDAD METABÓLICA HEREDITARIA (MUY RARA)

N-of-1 trial



fases para aprobación de una nueva droga

PRE-CLÍNICA

FASE I

FASE II

FASE III

FASE IV

- Estudios de experimentos en animales, tejidos, cultivos de células humanas, etc.

PRE-CLÍNICA

FASE I

FASE II

FASE III

FASE IV

- Estudios no controlados, no cegados en algunos voluntarios para probar la seguridad del nuevo medicamento

PRE-CLÍNICA

FASE I

FASE II

FASE III

FASE IV

- Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o serie de casos para probar la tolerabilidad y diferente intensidad o dosificación de la intervención en desenlaces clínicos o biomarcadores

PRE-CLÍNICA

FASE I

FASE II

FASE III

FASE IV

- Ensayos clínicos aleatorios relativamente grandes, cegados, para probar con mayor certeza el efecto de la terapia en desenlaces clínicos y efectos adversos

PRE-CLÍNICA

FASE I

FASE II

FASE III

FASE IV

- **Grandes estudios aleatorios u observacionales conducidos después de que la terapia ha sido aprobada por la FDA (u otra agencia regulatoria) para evaluar la frecuencia de eventos adversos raros y evaluar otros usos adicionales posibles**

lectura crítica

- Validez
- Importancia
- Aplicabilidad



lectura crítica

- VALIDEZ –¿ES VÁLIDO EL ESTUDIO?
 - ▶ busca sesgos
- RESULTADOS –¿SON IMPORTANTES?
 - ▶ tamaño del efecto
 - ▶ precisión del efecto (intervalos de confianza)
- APLICACIÓN –¿SE PUEDE APLICAR A MI PACIENTE?
 - ▶ toma de decisiones y recomendación final

los resultados

medición de desenlaces dicotómicos

- Reducción de riesgos ó diferencia de riesgos ó reducción absoluta de riesgos (DR, RRA)
- Riesgo relativo ó razón de riesgos (RR)
- Odds ratios (OR)
- Reducción del riesgo relativo (RRR)
- Número necesario de pacientes a tratar (NNT)

medición de desenlaces continuos

- Diferencia de medias (MD)
- Diferencia estandarizada de medias (SMD)

eso es de otro taller / charla

- por lo pronto vimos:
 - ▶ Qué son y cómo nacieron los ensayos clínicos
 - ▶ Por qué son necesarios
 - ▶ Cuáles son los distintos diseños de ECA y los sesgos que podemos encontrar
 - ▶ Cuáles son las fases de ensayos clínicos para la aprobación de una nueva droga



GRACIAS

✉ cuelloca@mcmaster.ca

🐦 [@CharlieNeck](https://twitter.com/CharlieNeck)

