

Tema 4

Métodos para la detección de reacciones adversas a fármacos: Estudios analíticos II.

El ensayo clínico

ÍNDICE TEMA 4

1. Introducción
2. Pilares del ensayo clínico
 - 2.1. Origen y tamaño de la muestra
 - 2.2. Asignación aleatoria
 - 2.3. Enmascaramiento
3. Tipos de ensayos clínicos
 - 3.1. Según la fase de desarrollo
 - 3.2. Según el diseño
 - 3.3. Según el objetivo global
4. Análisis de datos
5. Ética del ensayo clínico

1. INTRODUCCIÓN

1. Estudios descriptivos (búsqueda de hipótesis)

a) Notificación Espontánea (estructurados o no)

- No estructurada: Literatura médica (cartas, artículos...)
- Estructurada: Notificación voluntaria a organizaciones de la salud

b) Estudios de cohortes sin grupo control (series de casos, estudios transversales)

Ej. Observar lo que sucede a la población de individuos

c) Estadísticos vitales (morbilidad y mortalidad)

2. Estudios analíticos (evaluación de hipótesis)

a) Experimentales: Ensayo clínico

b) Observacionales: Estudios de cohortes, y casos y controles

3. Estudios mixtos

a) Record Linkage (información clínica o datos de consumo)

b) Monitorización (hospitalaria, ambulatoria...)

El **ensayo clínico** constituye la **herramienta más fidedigna y evolucionada** del método epidemiológico para **establecer y comparar la eficacia de un fármaco**.

“Toda investigación efectuada en seres humanos para **determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción** de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su **seguridad y/o su eficacia**.”

Orígenes del ensayo clínico:

1747 **Dr. James Lind** ingresa en la Armada Británica.

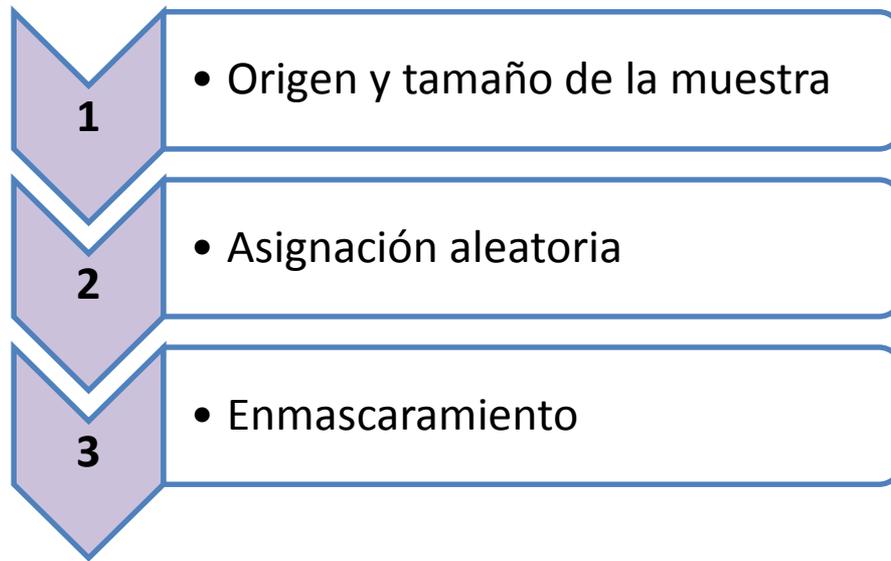
Tomó 12 pacientes con síntomas de escorbuto y les administró tratamientos diferentes:

- 2 pacientes: Un cuarto de Sidra al día → **Alguna mejoría**
- 2 pacientes: Gárgaras de Vitriolo (ácido sulfúrico diluido)
- 2 pacientes: Dos cucharadas de vinagre 3 veces al día
- 2 pacientes: Pinta de agua de mar
- 2 pacientes: Nuez moscada en una pasta especial
- 2 pacientes: Un par de naranjas y limones → **Mejoría espectacular**

Hasta 1789 no se dio crédito a las investigaciones de Lind y la armada británica comenzó a tomar medidas.

2. PILARES DEL ENSAYO CLÍNICO

El **ensayo clínico** tiene **tres pilares fundamentales** que le atribuyen sus características:

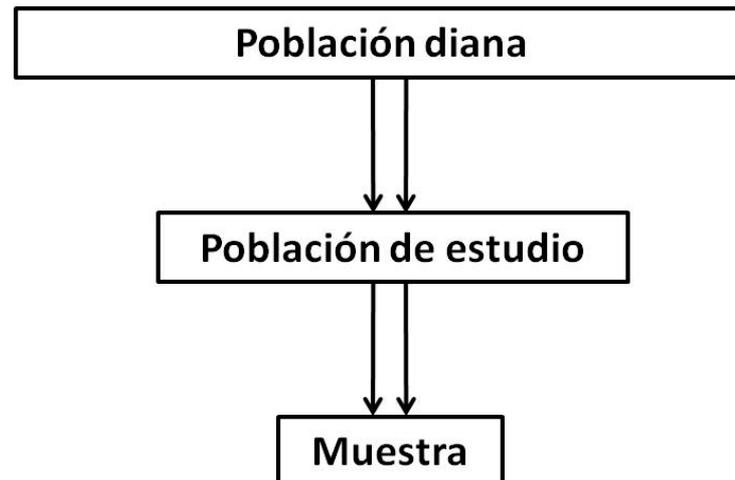


2.1. ORIGEN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La **selección de los participantes** y el **tamaño de la muestra** se determina con el fin de que los resultados sean **extrapolables a la población general**.

Niveles de población:

- **Población diana:** en la que se desea generalizar los resultados.
- **Población experimental o de estudio:** definida por los criterios de selección.
- **Muestra:** individuos realmente estudiados.



2.1. ORIGEN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Criterios de selección:



Se trata de criterios de diferente naturaleza:

- **Sociodemográficos:** edad, sexo, lugar geográfico...
- Características de **la enfermedad o exposición.**
- **Otras** características: embarazo, alcoholismo, drogodependencias..

Algunos de estos criterios serán considerados de inclusión y otros de exclusión:

- Criterios de inclusión:** Definido por el objetivo. Describen el tipo de sujetos que se pretenden incluir en el ensayo. La descripción ha de ser lo más clara y detallada posible, para que en cualquier momento otro investigador pueda repetir el ensayo en las mismas circunstancias.
- Criterios de exclusión:** Describen el tipo de sujetos que se excluirán del ensayo por razones éticas, metodológicas, prácticas o de seguridad para el sujeto.

2.1. ORIGEN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo:



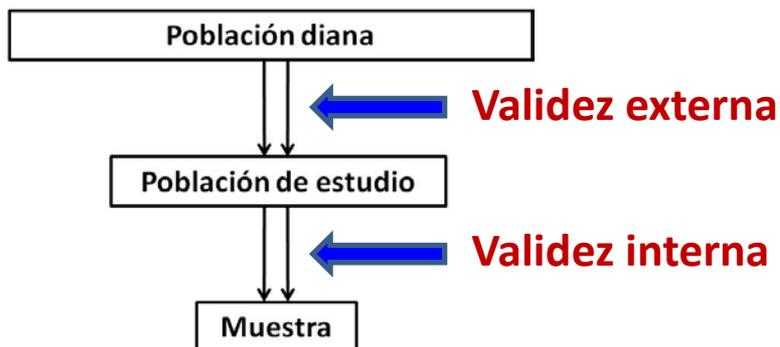
Hay que tener en cuenta que de los sujetos que cumplen los requisitos y que han sido seleccionados no todos terminarán el estudio:

- Unos porque no lo empezarán (**pérdidas prealeatorización**)
- Otros porque no podrán terminarlo (**pérdidas postaleatorización**)

Los sujetos que son realmente estudiados son los que componen la muestra del ensayo clínico

2.1. ORIGEN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Validez y aplicabilidad de los ensayos:



- **Validez Interna**

¿Los resultados obtenidos proporcionan una **respuesta correcta** a la pregunta planteada en el **objetivo de estudio**, con ausencia de sesgos en los procesos de diseño, ejecución y análisis?

Depende del diseño y realización del ensayo, de que la muestra sea representativa de la población de estudio y de los datos sean registrados y medidos de forma correcta.

- **Validez Externa**

¿Son las **conclusiones aplicables a otros pacientes**?

Para determinar la validez externa de un estudio deben valorarse aspectos como la definición de la enfermedad, criterios de selección, intervención de referencia, pauta y dosis de las intervenciones...

Tamaño de la muestra:

Debe haber un número suficiente de pacientes para extraer conclusiones estadísticas sobre las diferencias entre los tratamientos que se comparan.

Va a depender de:

a) La homogeneidad de las poblaciones participantes

b) La diferencia de los tratamientos que pretenda poner de manifiesto:

A mayor diferencia menor número de pacientes.

c) Errores tipo I (Falsos positivos)

Aceptar que hay diferencias cuando no las hay.

Probabilidad de cometer un error tipo I se llama Probabilidad α .

Generalmente se fija una probabilidad de error $\alpha = 0.05$.

d) Errores tipo II (Falsos negativos)

Afirmar que no hay diferencias cuando realmente las hay.

Probabilidad de cometer un error tipo II se llama Probabilidad β .

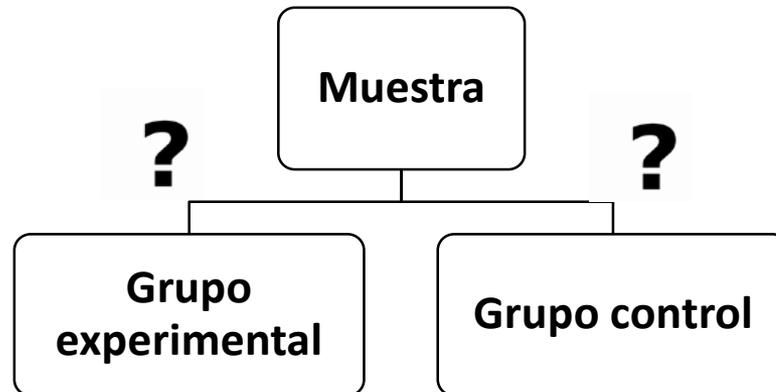
El poder de estudio es la recíproca de esta probabilidad ($1-\beta$).

Generalmente se fija una probabilidad de error $\beta = 0.20$ o 0.10 (poder del estudio 0.80 o 0.90).

2.2. ASIGNACIÓN ALEATORIA (RANDOMIZACIÓN)

Características de la asignación aleatoria o randomización

- Proceso de **distribución al azar** de los tratamientos que se estudian en un ensayo clínico a los pacientes que participan en él.
- Es una de las **características** diferenciadoras del ensayo clínico.
- Se realiza una vez los pacientes hayan dado su **consentimiento para participar**.



2.2. ASIGNACIÓN ALEATORIA (RANDOMIZACIÓN)

Tipos:

a) **Asignación Aleatoria Simple:**

Igual probabilidad de ser asignado a cada grupo (cara o cruz).

Principal problema → Distribución desigual en número y factores pronósticos.

b) **Asignación Aleatoria Restrictiva:**

- Restricción *a priori* del número de pacientes en cada grupo

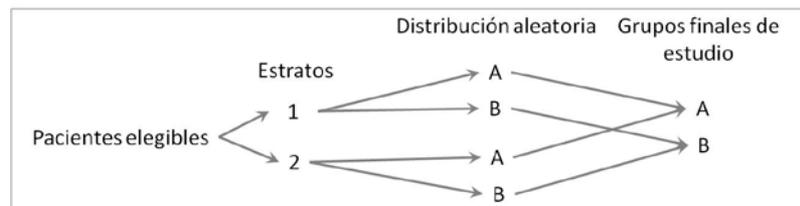
Nº paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Grupo	A	A	B	A	B	B	A	A	B	B

- **Aleatorización por bloques:** Cada bloque tienen un número fijo de pacientes. Se utiliza en estudios multicéntricos, donde cada centro debe poder reclutar uno o varios bloques.

2 tratamientos, bloques de cuatro	AABB	1
	ABAB	2
	ABBA	3
	BBAA	4

c) **Asignación Aleatoria Estratificada:**

Cuando la muestra es muy heterogénea.



2.3. ENMASCARAMIENTO

Objetivos del enmascaramiento:

Evitar cualquier tipo de **influencia** o predisposición que pueda llevar a los **pacientes y/o investigadores a actuar de forma imparcial** al hacer las medidas o valoraciones clínicas.

Posibilidades de enmascaramiento de la intervención:

1. **Ensayo abierto:** no existe enmascaramiento.
2. **Simple ciego:** el paciente desconoce el tratamiento
3. **Doble ciego:** tanto el paciente como el médico o investigador desconocen el tratamiento.
4. **Triple ciego:** ni el paciente, ni el médico ni el investigador que evalúa la respuesta conocen el tratamiento. También conocido como RCT (*Randomized Controlled Trial*), se considera el tipo de ensayo que aporta mayor evidencia científica.
5. **Evaluación ciega a terceros:** cuando las características de la intervención hacen muy difícil o imposible que el observador no conozca el tratamiento asignado, la recogida de datos se realiza por una tercera persona ajena a la intervención.

Placebo

Tanto la **forma farmacéutica**, la **vía de administración** y el **aspecto** de los fármacos comparados **deben ser iguales para asegurar el enmascaramiento**, en la medida de lo posible.



De ahí la **necesidad del placebo**: preparado **sin sustancias farmacológicamente activas**, pero de **idéntica apariencia y características organolépticas** que el preparado de experimentación. Utilizado para tratar a los sujetos control, con el fin de enmascarar los resultados.

Doble Enmascaramiento (Double Dummy): se administra al paciente una dosis del fármaco experimental o de referencia junto con un placebo correspondiente al otro fármaco. Así, recibe dos formulaciones sin saberl cual de ellas contiene el tratamiento.

	Primera toma	Segunda Toma
GRUPO A Fármaco A Inyectable 1 vez al día	Fármaco A  Placebo B 	Placebo A  Placebo B 
GRUPO B Fármaco B Oral cada 12 h	Fármaco B  Placebo A 	Fármaco B  Placebo A 

3. TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

1. Según la fase de desarrollo

- Estudios preclínicos
- Fase I
- Fase II
- Fase III
- Fase IV

2. Según el diseño

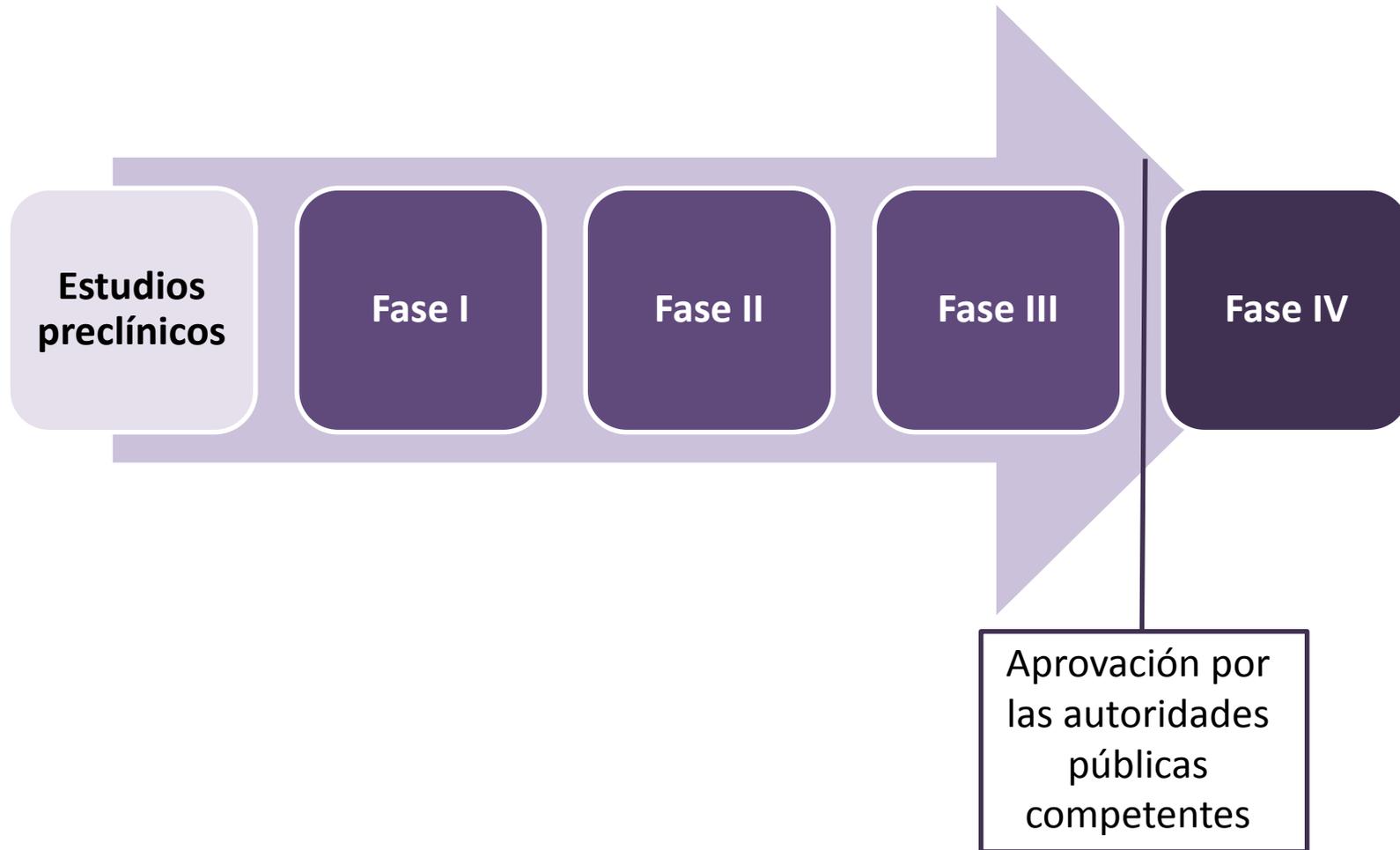
a) No controlado

b) Controlado

- Ensayo clínico Paralelo
- Ensayo clínico Cruzado
- Ensayo clínico Secuencial
- Ensayo clínico Factorial

3. Según el objetivo global

3.1. TIPOS SEGÚN LA FASE DEL DESARROLLO



3.1. TIPOS SEGÚN LA FASE DEL DESARROLLO

Estudios preclínicos

Objetivos de los estudios preclínicos:

- Identificar los **órganos diana** de la toxicidad del fármaco.
- Identificar la relación **dosis-respuesta**.
- **Toxicidad y efecto farmacológico** producido por administraciones sistémicas del fármaco.
- **Reversibilidad del efecto**.
- Obtener suficientes datos para comenzar la **experimentación segura en humanos**.
- Identificar los **parámetros de monitorización segura** en humanos.

Tipos de estudios preclínicos necesarios antes de realizar estudios clínicos:

- **Toxicidad aguda** en dos especies animales (mamíferos).
- Toxicidad con **dosis repetidas** del fármaco en dos especies animales.
- Estudios de **seguridad farmacológica** para evaluar efectos cardiovasculares, centrales y respiratorios.
- **Absorción, distribución, metabolismo y excreción** en animales.
- **Genotoxicidad *in vitro*** (daño cromosómico).
- **Toxicidad fetal**.
- En ocasiones estudios de **carcinogénesis**.

3.1. TIPOS SEGÚN LA FASE DEL DESARROLLO

Estudios de Fase I

- Representa la **primera administración en humanos**.

- **Voluntarios sanos (<100)**.

- Metodología:

a) Estudios en dosis únicas:

Procedimiento más sencillo: Dosis ascendentes.

Control vs placebo (asignación aleatoria).

Se estudia el perfil farmacocinético por diferentes vías de administración.

b) Estudios en dosis múltiples:

Dosis e intervalo: en función de resultados con dosis únicas.

Objetivo: determinar reacciones adversas y margen de seguridad.

Se estudia el perfil farmacocinético de la acumulación de dosis.

c) Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1. TIPOS SEGÚN LA FASE DEL DESARROLLO

Estudios de Fase II

- Si la comprobación preliminar de seguridad en la fase I ha sido satisfactoria, se pasa a esta fase.
- **Enfermos** seleccionados con la **patología objeto de estudio (100-300)**.
- Grupo muy **homogéneo**.
- Ensayo inicial del fármaco en enfermos para cuyo tratamiento ha sido concebido.
- Son **ensayos controlados, enmascarados y con asignación aleatoria**.
- El responsable es el investigador clínico.
- Objetivos:
 - **Seguridad**
 - **Efectividad**
 - **Dosis óptima**
 - **Criterios para el tratamiento**

3.1. TIPOS SEGÚN LA FASE DEL DESARROLLO

Estudios de Fase III

- Si se obtiene **razonable evidencia** de las fases I y II, comienzan los estudios de fase III.
- **Grupo grande** de **enfermos** seleccionados (**1000-3000**).
- Grupo **no tan homogéneo**.
- **Periodos** de administración **más prolongados**.
- El responsable es el investigador clínico.
- Objetivos:
 - Seguridad vs eficacia.
 - Establecer **utilidad comparada del fármaco frente a otras modalidades** terapéuticas de eficacia probada.
 - **Interacciones**.
 - **Relación concentración-efecto**.

3.1. TIPOS SEGÚN LA FASE DEL DESARROLLO

Estudios de Fase IV

- Estudios **postcomercialización**.
- Utilización del fármaco en la **población general (>5000)**.
- Objetivos:
 - **Eficacia**
 - **Seguridad**
- Los **responsables** de estos estudios pueden ser diferentes **profesionales sanitarios**.
- Tipos de estudios:
 - **Series de casos o en ensayos clínicos de un solo paciente**
 - **Ensayos clínicos controlados postcomercialización**
 - **Estudios de utilización de medicamentos**
 - **Farmacovigilancia:** Notificación espontánea. Monitorización intensiva de pacientes, estudios casos control, cohortes...
 - **Estudios farmacoepidemiológicos:** Estudios sobre los costes y los beneficios

3.2. TIPOS SEGÚN EL DISEÑO

a) Ensayo clínico no controlado

- No existen grupo control.
- Limitaciones:
 - No permite establecer la **eficacia y seguridad del fármaco**.
 - No se puede **evitar la subjetividad**.
- Apenas se usa, sólo en **estadios iniciales de la evaluación clínica**.

b) Ensayo clínico controlado

- Existen **dos grupos** de estudio.
 - Grupo Experimental** → Nuevo fármaco .
 - Grupo Control** → Placebo u otro fármaco. Este fármaco debe ser el mejor tratamiento disponible posible.
- Se utiliza en **fases 2 y 3 de evaluación clínica** (sobre todo el de tipo paralelo, ver diapositiva siguiente).

Tipos de ensayo clínico controlado

Ensayo clínico controlado Paralelo

- Diseño **clásico**, más **sencillo** y **más usado**.
- Un solo tratamiento para cada grupo.
- **Asignación aleatoria** a uno u otro grupo.
- **Numero de sujetos** en cada grupo previamente **definido**.
- **Riesgos**: pérdidas de seguimiento que hagan que los grupos sean heterogéneos.

Ensayos con dos grupos paralelos:

Grupo 1 → Experimental

Grupo 2 → Control

Ensayos con varios grupos paralelos:

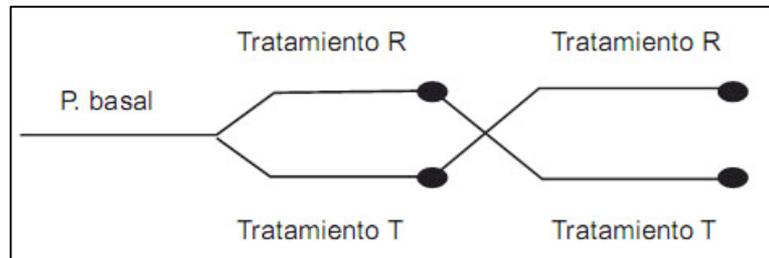
Grupo 1 → Farmaco A

Grupo 2 → Farmaco B

Grupo 3 → Farmaco C ...

Ensayo clínico controlado Cruzado

- Todos los pacientes reciben **todos los fármacos** (cada paciente es su control)
- Se establecen **dos secuencias** de tratamientos:



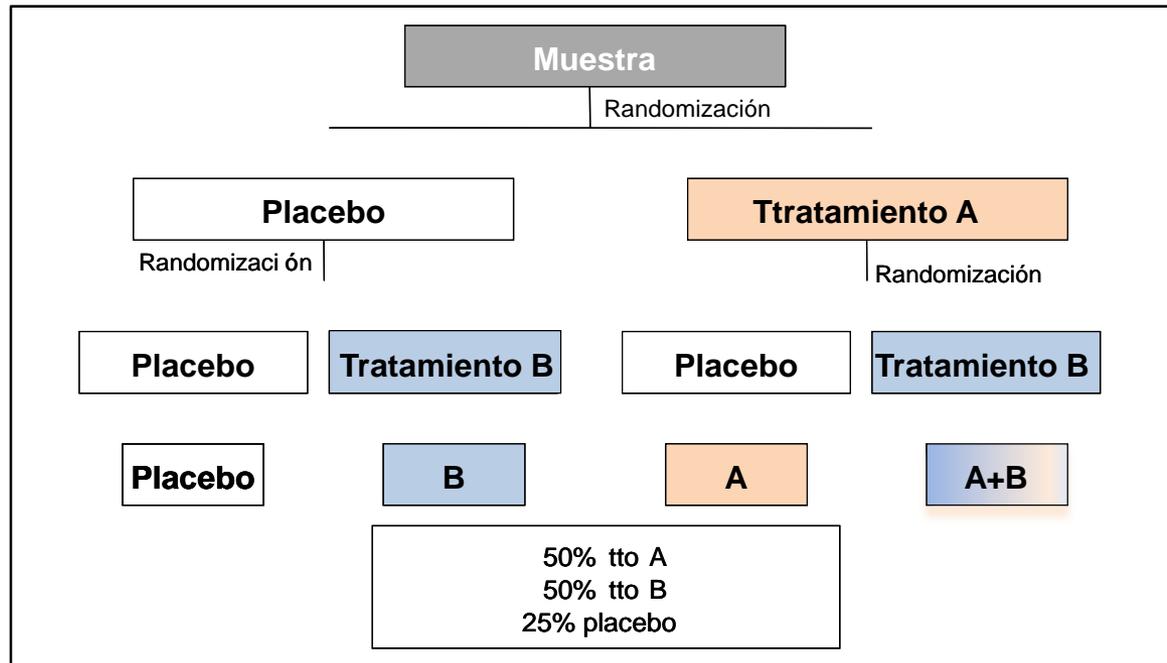
- **Periodo de aclaramiento** entre los dos fármacos es obligatorio.
- Ventajas: Permite **reducir el tamaño de la muestra**.
- Inconvenientes:
 - **Efecto Periodo:** los resultados dependen del momento en que se administra el fármaco porque la enfermedad evoluciona con el tratamiento.
 - **Efecto Secuencia:** posibilidad de efectos residuales del primer tratamiento.
 - **Tratamientos más largos** → Mayor abandon.
- Se podrían utilizar en **enfermedades crónicas, estables** y donde los resultados de una intervención desaparecen con rapidez.

Ensayo clínico controlado Secuencial

- Las observaciones se evalúan **a medida que se van produciendo** y el **número** total de participantes **no está predeterminado**, sino que depende de los resultados acumulados.
- La **decisión de incluir más pacientes** depende de si las diferencias observadas entre ambos grupos de tratamiento alcanzan o no unos límites previamente definidos.
 - Si no se han conseguido estas diferencias se siguen incluyendo pacientes.
 - Si, por el contrario, ya se han alcanzado las diferencias, termina el reclutamiento de los mismos.
- Su **objetivo** es que participen **el mínimo número de pacientes necesarios**.

Ensayo clínico controlado Factorial

- Funciones:
 - **Comparar** la eficacia de **diferentes modalidades de tratamiento**.
 - Evaluar si hay **interacción** entre los tratamientos.
- Se utiliza sobre todo en **Fase IV postcomercialización**.



3.3. TIPOS SEGÚN EL OBJETIVO GLOBAL

- **Explicativos**

Diseñado para **adquirir conocimiento**: efectos, mecanismo de acción, eficacia...

Fase 1, 2 y 3.

- **Pragmáticos**

Buscan conocer la **efectividad** y por ello los criterios de selección son laxos y pueden ser cumplidos por la mayoría de la población que reciba el fármaco

Fase 3 tardía y Fase 4.

4. ANÁLISIS DE DATOS

Existen diferentes maneras de analizar los resultados obtenidos en un ensayo clínico:

- **Análisis por intención de tratar** (Intention to treat analyses, ITT):

Incluye a **todos los pacientes** en los grupos a los que fueron aleatoriamente asignados, independiente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo.

Más similares a los resultados que se pueden esperar cuando se aplica el fármaco en la **clínica** (falta de adhesión al tratamiento, diagnóstico incorrecto...).

- **Análisis por intención de tratar modificado** (Modified-intention to treat, MITT)

Excluye a los paciente que no presentan **adherencia al tratamiento**.

- **Análisis por protocolo** (Analyses per protocol, PP):

Estudian solo los pacientes de ambos grupos que **han seguido totalmente el protocolo**.

En todos los casos, estos análisis se aplican tanto a la **variable principal** como a las **secundarias**.

5. ÉTICA DEL ENSAYO CLÍNICO

Orígenes de la ética en la investigación clínica:

Desastres en la investigación clínica promueven la aparición de declaraciones de ética:

1. **Crímenes cometidos en los campos de concentración nazis durante la 2ª Guerra Mundial (Código de Nuremberg)**
2. **Experimento Tuskegee (1932-1972): para observar la progresión natural de la sífilis.**

No dieron su consentimiento informado, no fueron informados de su diagnóstico, y fueron engañados.

En 1932, tratamientos para la sífilis eran muy tóxicos y de efectividad cuestionable.

En 1947 la penicilina se había convertido en el tratamiento de elección para la sífilis.

399 participantes (aparceros afroamericanos):

28 fallecieron de sífilis

100 murieron por complicaciones médicas relacionadas

40 mujeres de los sujetos resultaron infectadas

19 niños contrajeron la enfermedad al nacer



Declaración de Helsinki (1964): es el primer documento que **propone criterios para proteger a los sujetos que participan en la investigación clínica.**

“En todo estudio médico se debe asegurar que cada paciente (incluidos los del grupo control si los hubiere) recibe el mejor método diagnóstico y terapéutico”

Principios bioéticos de los ensayos clínicos (informe Belmont):

1. Principio de justicia.

Todos los seres humanos deben ser tratados con **respeto y consideración**, sin establecer otras diferencias entre ellos. Para ello hay que distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa.

2. Principio de beneficencia.

Los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad **deben justificar los riesgos**. Disponer de suficientes **datos científicos (ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales)** que garanticen que los riesgos son admisibles.

3. Principio de no maleficencia.

El ensayo clínico no se deben realizar prácticas dañinas y éste debe estar diseñado para **reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo** y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto.

4. Principio de respeto por las personas.

Se debe tratar a las personas como entes autónomos y proteger a las personas con autonomía disminuida. **Consentimiento informado por escrito** (en ocasiones lo puede hacer el representante legal).

Todos los ensayos clínicos en España deben:

- Aplicar los criterios de Helsinki
- Ser aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)
- Cumplir el Real Decreto 1090/2015 y las Buenas Prácticas Clínicas (Orden SCO256/2007)



1. Deben cumplir los **principios bioéticos** de los ensayos clínicos.
2. Se debe garantizar la **protección de datos** de los pacientes.
3. Los sujetos del ensayo dispondrán de un **punto** donde puedan obtener mayor **información** sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto.
4. Los sujetos participantes en ensayos clínicos recibirán del promotor la **compensación pactada** por las molestias sufridas.
5. La atención sanitaria que se dispense y las decisiones médicas que se adopten sobre los sujetos serán responsabilidad de un **médico** o de un odontólogo debidamente cualificados.
6. El **uso de placebo o no tratamiento está justificado** cuando no hay otro tratamiento alternativo, o cuando sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y los pacientes que reciben placebo no sufran riesgo o daño.

Comite Ético de Investigación Clínica (CEIC)

Organismo independiente encargado de velar por la **protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos** que participen en un ensayo.

Composición: al menos 9 miembros, entre los cuales figurarán:

- Médicos (al menos un farmacólogo clínico)
- Un farmacéutico de hospital
- Un diplomado universitario en Enfermería
- Al menos un miembro independiente de los centros en los que se lleven a cabo proyectos de investigación que requieran la evaluación ética por parte del comité
- Al menos dos personas ajenas a las profesiones sanitarias (una: Licenciada en Derecho)

Funciones:

- Evaluar los **aspectos metodológicos, éticos y legales** de los ensayos clínicos que les sean remitidos.
- Evaluar las **modificaciones relevantes** de los ensayos clínicos autorizados.
- Realizar un **seguimiento del ensayo**, desde su inicio hasta la recepción del informe final.
- Evaluar **proyectos de investigación en humanos o con muestras humanas** (ej. productos alimenticios, procedimientos quirúrgicos, estudios postautorización observacionales, farmacoeconómicos...).

Novedades del Real Decreto 1090/2015

- Incrementa la **participación de los pacientes en las decisiones** que les competen. De este modo, se incluye por primera vez de forma obligatoria a los pacientes en los Comités de Ética de la Investigación.
- Se fomenta la **investigación no comercial**, es decir, la no promovida por la industria farmacéutica.
- Se crea la figura del **promotor de ensayos clínicos no comerciales**, para fomentar también la investigación dentro del Sistema Nacional de Salud y las universidades, que cuentan con grandes investigadores en áreas que a veces no son prioritarias para la Industria.

Registro español de ensayos clínicos:

<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

Normas De Buena Practica Clínica

El protocolo debe ser científicamente adecuado:

1. **Objetivos claramente definidos.**
2. Diseño experimental debe permitir **comparación válida con grupo control.**
3. Los paciente deben **expresar el proceso que se pretende estudiar.**
4. Método de asignación debe asegurar que se formen **grupos comparables.**
5. Los **sesgos** deben estar **reducidos** al máximo.
6. Los **métodos deben ser adecuados** para registrar la respuesta de los pacientes.
7. **Análisis cuidadoso de los resultados.**
8. Demostrar **necesidad de efectuar el ensayo.**
9. Preveer la inclusión del número necesario de pacientes con el fin de asegurar que el estudio tendrá **poder suficiente.**