

Educación continua: Los Ensayos Clínicos.

[Continuing education: The Clinical Trials.]

Autores:

Prof. Dr. Spinelli, Osvaldo Mateo [1]
Dra. Fittipaldi, Mónica Elsa [2]
Prof. Dr. Corrons, Félix José [3]
Lic. Bibl. y Doc. Roselló, María
Victoria [4]

Dirección de Contacto:

Dr. Osvaldo M. Spinelli. Departamento de Informática Médica y Telemedicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 120 (CP: 1900), La Plata, Argentina. E-mail: ospineli@gmail.com Skype: Osvaldo Spinelli

Fecha de recepción:

30/10/2015

Fecha de aprobación:

10/11/2015

[1] Jefe del Departamento de Informática Médica y Telemedicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Profesor Titular del Área de Capacitación en Informática Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Profesor Adjunto de la Cátedra B de Patología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

[2] Jefe de Sala de Evaluación. Dirección Asociada de Planificación. Instituto de Hemoterapia de la Prov. de Buenos Aires, Argentina.

[3] Profesor Adjunto de la Cátedra A de Patología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

[4] Biblioteca "Dr. Aníbal E. Inchausti". Sociedad Odontológica de La Plata, Argentina.

RESUMEN

En los artículos anteriores de esta serie se ha proporcionado información sobre la revista científica, el artículo científico original y el artículo científico de revisión. El propósito de esta cuarta entrega de educación continua es brindar los conocimientos básicos necesarios para entender los ensayos clínicos y los ensayos clínicos controlados aleatorios (ECAs). Un ECA es un experimento científico prospectivo que involucra sujetos humanos en los que se inicia un tratamiento o intervención para su evaluación. En el ECA los sujetos son asignados al azar a uno de dos grupos: el grupo experimental y el grupo de comparación o control.

PALABRAS CLAVE

Palabras claves en base a los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): Ensayos Clínicos como Asunto; Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios como Asunto; Sesgo (Epidemiología).

SUMMARY

Preceding articles in this series have provided information concerning to scientific journal, original scientific article and the review scientific article. The purpose of this fourth part of continuing education is to provide the basic knowledge necessary to understand the clinical trials and the randomized controlled trials (RCT). A RCT is a prospective scientific experiment that involves human subjects in whom treatment is initiated for the evaluation of a therapeutic intervention. In the RCT the subjects are randomly assigned to one of two groups: the experimental group and the comparison group or control.

KEY WORDS

Key Words using MeSH terms of the MEDLINE/PubMed database: Clinical Trials as Topic; Randomized Controlled Trials as Topic; Bias (Epidemiology).

INTRODUCCIÓN

La serie de Artículos de Educación Continua precedentemente publicados presentan los principales lineamientos para la creación, redacción y comprensión de un artículo científico. El primero de ellos muestra una visión general sobre la revista científica, su estructura y los distintos tipos de artículos científicos. El segundo trata sobre el artículo científico original, su estructura y composición. La tercera entrega aborda el artículo de revisión junto con las revisiones narrativas y sistemáticas. En esta cuarta publicación se presenta el Ensayo Clínico.

Como se mencionó en el número anterior, las revisiones Sistemáticas utilizan como principal fuente de información a los ensayos controlados aleatorios (*Randomized Controlled Trials: RCT*), estos estudios son considerados como el método más sólido para determinar si una intervención o tratamiento es eficaz (1).

MARCO CONCEPTUAL

Los estudios o proyectos de investigación clínica cuando involucran la participación voluntaria de seres humanos se denominan Ensayos Clínicos (*Clinical Trials*), su propósito es llegar a conclusiones acerca de un procedimiento o tratamiento particular. Todo estudio clínico comienza con una pregunta clínica bien formulada y debe contemplar dos hipótesis opuestas: la hipótesis nula y la hipótesis alternativa para tratar de explicar los fenómenos estudiados; por ejemplo la respuesta a un nuevo tratamiento o intervención y compararlo con un placebo o el tratamiento habitual.

En los ensayos clínicos la hipótesis nula establece que no hay diferencias, relación o asociación entre los grupos estudiados; mientras que la hipótesis alternativa establece que hay diferencias, relación o asociación entre una exposición o un resultado (2).

Al momento de desarrollar un estudio de investigación clínica un paso crucial es saber elegir el diseño de estudio más apropiado para probar la hipótesis que se plantea. Por diseño de un estudio se entienden aquellos procedimientos, métodos y técnicas mediante los cuales un investigador selecciona a los pacientes, recoge sistemáticamente los datos, los analiza e interpreta los resultados (3-4).

Existen distintas maneras de clasificar a los estudios epidemiológicos, una forma simple es clasificarlos en función de la acción o manipulación; estos pueden ser es-

tudios de intervención o experimentales y estudios de observación o descriptivos. Otra forma es clasificarlos en función del tiempo o comienzo del estudio; estos pueden ser de dos tipos: estudios prospectivos y estudios retrospectivos.

Algunos autores utilizan una forma más amplia de clasificación de los estudios epidemiológicos en dos grupos: estudios descriptivos y estudios analíticos. Los estudios descriptivos como dice su nombre describen lo que sucede, monitorean fenómenos epidemiológicos e identifican problemas relacionados con la salud (3). Los estudios analíticos en cambio, tratan de establecer una relación de causalidad mediante la comparación de grupos de estudio y grupos control; identifican y evalúan las causas o factores de riesgo de enfermedades o eventos relacionados con la salud (5). Cuando se utiliza esta última clasificación los estudios de observación o descriptivos y los estudios de intervención o experimentales están ubicados dentro de los estudios analíticos (Fig. 1).

En los estudios analíticos de observación el investigador no ejerce ningún tipo de modificación (control, intervención, manipulación) en la exposición o el factor objeto de estudio, solamente se limita a observar y analizar la relación entre una variable de exposición y una enfermedad; por lo tanto no se puede asegurar que otros factores diferentes del tratamiento o intervención en estudio, no difieran entre uno y otro grupo (6). Los estudios de observación generalmente se realizan sobre una o más variables que se analizan independientemente, son fáciles y baratos de realizar e incluyen un rango de pacientes más amplio que los estudios experimentales.

Son útiles para el estudio de los factores de riesgo de las enfermedades y son los más frecuentemente usados en epidemiología (7).

En cambio, en los estudios analíticos experimentales se interviene en forma activa con la finalidad de producir un cambio en la causa o el progreso de una enfermedad mediante un tratamiento determinado (8). El investigador ejerce una modificación o manipulación en el objeto o fenómeno estudiado, asignando de manera aleatoria la distribución de los pacientes entre los grupos (5-6).

Este tipo de estudios permite acercarse a la noción de causalidad de una forma más directa y son muy útiles para estudiar la eficacia de un nuevo medicamento o de una acción preventiva. Dentro de los estudios experimentales tenemos dos grandes

grupos: los ensayos no controlados (no poseen un grupo control para comparar) y los ensayos controlados (poseen un grupo control con el cual comparar); dentro de este último grupo se encuentra el Ensayo Clínico Controlado Aleatorio (5). (Fig. 1)

FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos cuyo objetivo final es confirmar la eficacia, efectividad y seguridad de un nuevo agente terapéutico o intervención médica (drogas, prótesis, etc.) que ha demostrado ser eficaz en la experimentación animal (Fase 0 o Preclínica), deben pasar por una serie de pasos o fases antes de ser implementados.

Clásicamente los ensayos clínicos se han dividido en cuatro fases (Fase I; Fase II, Fase III y Fase IV) de carácter consecutivo aunque puede haber en algunos casos superposición (Fig. 2).

Fase I

Se evalúa la seguridad del nuevo medicamento (toxicidad y farmacocinética) en un grupo reducido de voluntarios sanos generalmente de 20 a 80. Se realiza generalmente sin grupo de comparación.

Fase II

Se evalúa la eficacia, los diferentes modos de administración y la dosis-respuesta en pacientes potenciales (que padecen la enfermedad) en un número de 50 a 300. Se evalúan también los riesgos y efectos colaterales a corto plazo. Se realiza generalmente sin grupo de comparación.

Fase III

Se evalúa la eficacia y la seguridad en comparación con otras medidas terapéuticas en una amplia muestra, generalmente de 300 a 5000 participantes. Se realiza con un grupo de comparación. Muchos de estos ensayos fase III corresponden a Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios.

Fase IV

En los medicamentos aprobados en los ensayos de fase III se evalúa y monitorea el perfil de los efectos adversos no reconocidos antes de la aprobación y la eficacia en combinación con otros fármacos. Corresponden a los estudios post-marketing.



Fig. 1: Categorías de estudios epidemiológicos.

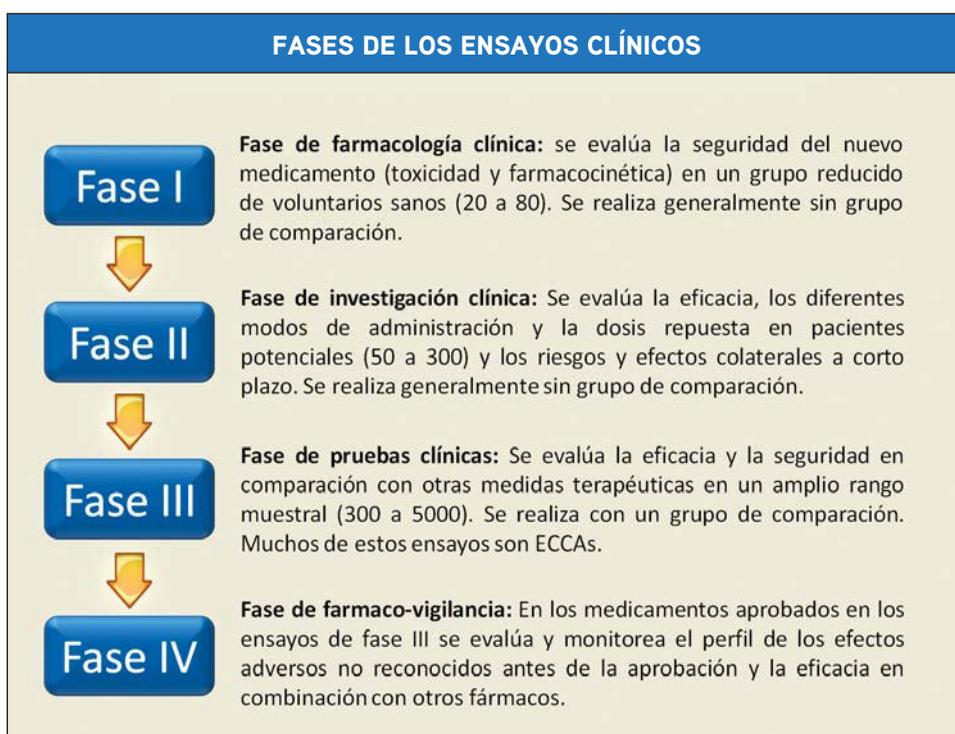


Fig. 2: Fases de los Ensayos Clínicos.

EL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIO

El Ensayo Clínico Controlado Aleatorio (ECCA) es un estudio analítico experimental prospectivo en el que intervienen pacientes como sujetos de investigación, es el estudio más riguroso para evaluar la eficacia o seguridad de un nuevo tratamiento o intervención. En su designación se emplean las palabras **controlado**, en el sentido que se comparan por lo menos dos grupos, uno de los cuales es utilizado como control y **aleatorio** porque los pacientes son asignados al azar a dos o más grupos de tratamiento o control (9). El ECCA es el ensayo clínico de investigación más adecuado para responder preguntas relacionadas con la eficacia y la efectividad de las intervenciones porque su metodología proporciona confianza en establecer causa y efecto (3).

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS (ECCAS)

Al igual que los estudios epidemiológicos también existen distintas formas de clasificar a los ECCAs. Tradicionalmente se los ha clasificado en términos generales como ensayos de eficacia o ensayos de efectividad (10). La eficacia evalúa las diferencias en el efecto de dos o más condiciones en el contexto de un ensayo clínico controlado mientras que la efectividad evalúa el efecto entre dos o más condiciones cuando se usan en circunstancias reales de la práctica clínica habitual, en una población determinada (11). Schwartz D. y Lellouch J. proponen en 1967 los términos: “ensayos pragmáticos” (*pragmatic trials*) y “ensayos explicativos” (*explanatory trials*) (12). En los ensayos pragmáticos la comparación de la intervención se efectúa en situaciones similares a la de la práctica clínica, con criterios de inclusión menos estrictos. Estos estudios evalúan más la efectividad que la eficacia. En cambio, los ensayos explicativos son diseñados para evaluar la eficacia, o sea el beneficio de un tratamiento cuando se administra en situaciones ideales. El objetivo de estos ensayos es establecer si un nuevo tratamiento provoca un beneficio particular (13). Utiliza complejos protocolos y severos controles de las condiciones en las que se desarrolla el experimento. Los criterios de inclusión son restrictivos para lograr una muestra homogénea de participantes, de tamaño limitada y representativa de un subgrupo poblacional (6).

Todo ECCA debe seguir un riguroso pro-

toloco científico por lo que es necesario definir algunos términos que hacen a sus aspectos metodológicos tales como:

Ética

Un tema muy importante a considerar durante la selección y diseño de un ensayo clínico son los aspectos éticos. Para los ECCAs las consideraciones éticas pueden ser particularmente problemáticas en relación al uso de los placebos como control (6). Es necesario contar con el consentimiento informado de los participantes antes de iniciar el proceso de aleatorización.

Aleatorización

Durante el desarrollo de un ECCA no es suficiente con tener dos grupos, uno que recibe un nuevo tratamiento o intervención y otro que recibe un placebo u otro tratamiento (grupo control), es necesario además que ambos grupos sean lo más iguales posibles con excepción del tratamiento o intervención que se investiga. La mejor forma de lograr este equilibrio es mediante la aleatorización: Uso de la asignación al azar en el que un mecanismo de probabilidad determina la asignación del tratamiento (14). Cada paciente debe tener la misma posibilidad de ser incluido en cada grupo y la asignación a los mismos debe ser enmascarada, de ser posible hasta que el estudio haya finalizado. Emplear un grupo control en los ECCA es importante ayuda al investigador a determinar el impacto de la intervención sobre el resultado. En ausencia de un grupo control sería muy difícil saber cuánto de la variación en el resultado de un tratamiento es causado por la propia intervención o por algún otro factor o elemento ajeno a la misma (15).

Enmascaramiento

También conocido como cegamiento significa que la intervención asignada a los grupos en estudio es desconocida tanto por los pacientes como así también por los médicos, investigadores y patrocinadores del estudio, de esta forma se evitan los sesgos en las distintas etapas del ensayo clínico y se asegura la imparcialidad de los participantes del ensayo. La validez de un ECCA puede ser cuestionado si no se asegura el enmascaramiento. Dependiendo del tipo de tratamiento o intervención que se quiera evaluar los ECCAs pueden ser cegados o no. Algunos ECCAs, como por ejemplo, un ensayo que compara la cirugía de bypass

de la arteria coronaria con una angioplastia no pueden ser cegados (16). Existen varios tipos de cegamiento:

Ensayo Clínico Abierto: También conocido como *open label* es un ensayo en el que no se utiliza el enmascaramiento. El investigador y los pacientes conocen todos los detalles del tratamiento.

Ensayo Clínico Simple Ciego: Cuando uno de los implicados en el ensayo (generalmente los pacientes) no conoce la intervención que recibe (el tratamiento efectivo o el placebo).

Ensayo Clínico Doble Ciego: En esta situación tanto el médico o investigador y los pacientes desconocen el tratamiento correspondiente a cada grupo.

Ensayo Clínico Triple Ciego: En este caso ninguno de los implicados (individuos, investigadores y patrocinadores) conoce el tratamiento o intervención aplicada.

DONDE BUSCAR ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIOS (ECCAS)

Tal como se comentó en el número previo de Educación Continua (1) la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas es reconocida internacionalmente como la mejor fuente de información basada en la evidencia necesaria para la toma de decisiones. Los resúmenes de todas las revisiones Cochrane están disponibles gratuitamente en: <http://www.cochrane.org/>.

Si bien buscar en la base de datos bibliográfica MEDLINE/PubMed no es la forma más eficiente de buscar respuestas basadas en la evidencia, sí lo es para encontrar un determinado ECCA o como fuente de ECCAs para la realización de un trabajo científico de revisión en la modalidad de Revisión Sistemática Cualitativa o Cuantitativa (Metaanálisis).

MEDLINE es una base de datos de bibliografía médica de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que cubre seis áreas: Medicina, Enfermería, Odontología, Veterinaria, Sistemas de Salud y Ciencias Preclínicas. Cada registro de MEDLINE representa la referencia bibliográfica de un artículo científico publicado en una revista médica. PubMed es una interfaz web accesible gratuitamente que permite la búsqueda y la recuperación de referencias bibliográficas de la principal base de datos biomédica, MEDLINE. PubMed posee ac-

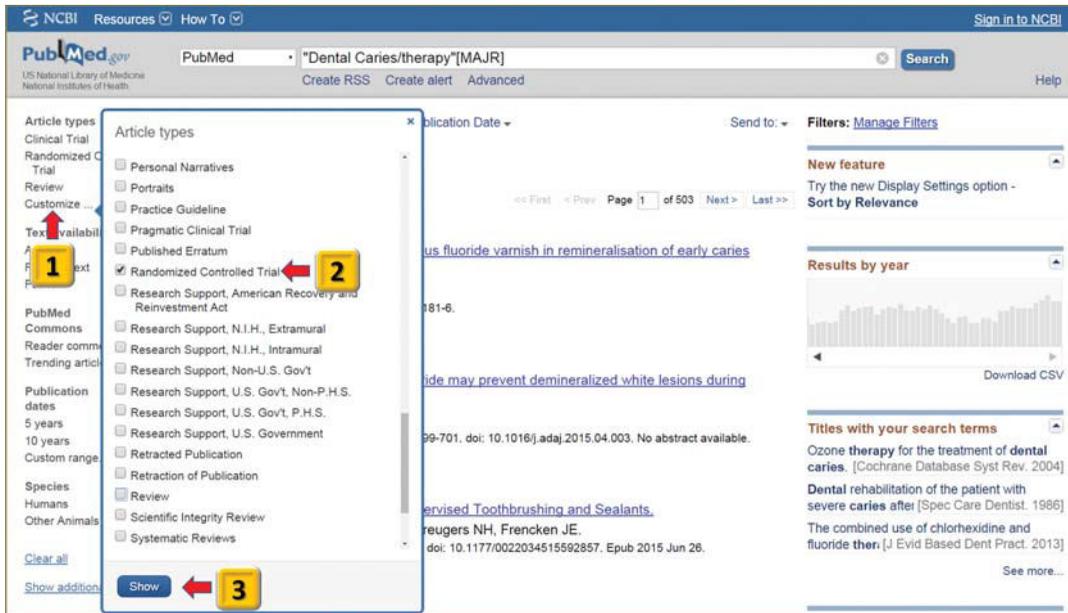


Fig. 3: Interfaz de MEDLINE/PubMed. Estrategia de búsqueda: Caries dental/Terapia (Dental Caries/therapy [MAJR]). 1º: Personalizar filtros. 2º: Seleccionar el tipo de artículo (Randomized Controlled Trials). 3º: Activar el botón Show.

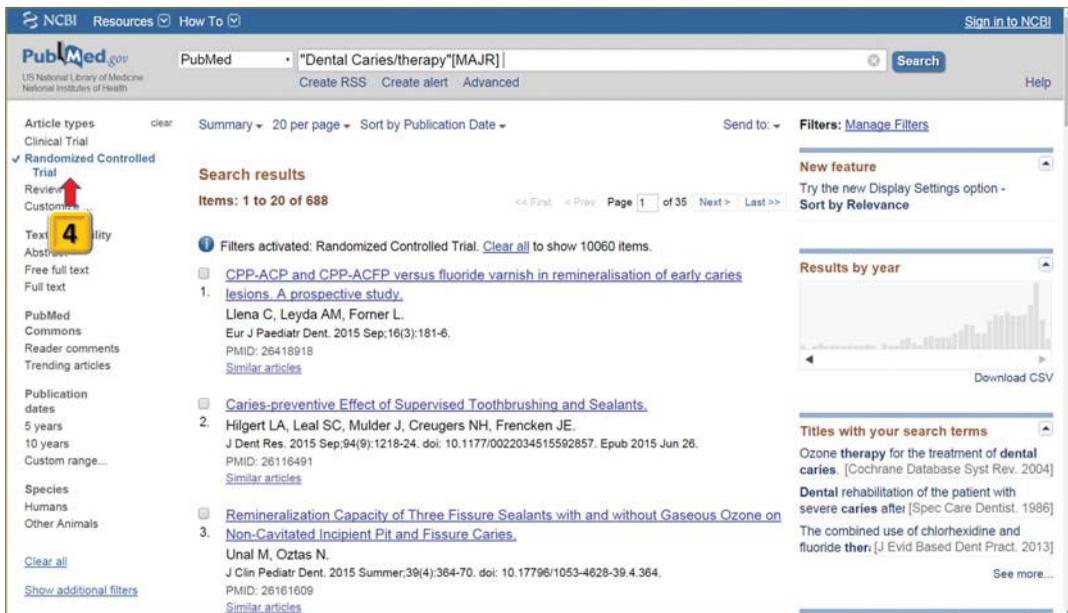


Fig. 4: 4º: Seleccionar de la barra lateral donde dice Article types la opción Randomized Controlled Trial.

tualmente más de 25 millones de referencias bibliográficas de artículos científicos de más de 5600 revistas del área de la salud desde el año 1809 (17).

MEDLINE/PubMed incorpora (indexa) por día más de 2000 artículos de los cuales 75 son ECCA y 11 son revisiones Sistemáticas (18-19).

Muchos registros correspondientes a ECCAs pueden ahora ser fácilmente recuperados en MEDLINE/PubMed utilizando el filtro correspondiente al tipo de publicación: ECCA (*Randomized Controlled*

Trial). La estrategia consiste primero en realizar una búsqueda del término temático de nuestro interés (de preferencia utilizando términos MeSH). Posteriormente se debe limitar (filtrar) la búsqueda a los artículos con el tipo de diseño de estudio de nuestro interés: ECCAs (*Randomized Controlled Trial*). Para lograrlo se debe seleccionar en la parte superior de la columna lateral izquierda de PubMed, donde dice Tipo de Artículos (*Article types*) la opción personalizar (*Customize*) (Fig. 3-1). Esta acción abrirá una ventana donde figuran en orden

alfabético los distintos tipos de artículos donde se deberá seleccionar la casilla de verificación correspondiente a *Randomized Controlled Trial* haciendo clic en la misma (Fig. 3-2). Luego se deberá apretar el botón mostrar (*Show*) (Fig. 3-3). Por último se deberá ir nuevamente a la barra lateral donde dice *Article types* y seleccionar la opción *Randomized Controlled Trial* (ahora visible) haciendo un clic con el mouse y MEDLINE/PubMed mostrará en forma automática el resultado obtenido (Figura 4-4).

Bibliografía

1. Spinelli OM; et. al. (2015). Educación continua: El artículo científico de revisión. *Rev. Soc. Odontol. La Plata*; 25(50):11-19.
2. Suresh Sivananthan (Editor) (2012). *Mercer's Textbook of Orthopaedics and Trauma*. CRC Press; 10th edition.
3. Ray M. Merrill (Author) (2012). *Fundamentals of Epidemiology and Biostatistics*. Jones & Bartlett Learning; Pap/Psc edition.
4. Mervat Abdelhak (Author) (2015). *Health Information: Management of a Strategic Resource*. Saunders; 5 edition.
5. Song JW; Chung KC. (2010) Observational studies: Cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg*; 126(6):2234-42
6. Laporte JR. (2007) *Principios básicos de investigación clínica*. Barcelona: Fundació Institut Català de Farmacología. [Consultado el 21 de Julio de 2015] Disponible en: <http://www.icf.uab.es>
7. Ortiz, Z et al. (2004). *Módulos de Epidemiología Básica y Vigilancia de la Salud*. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.
8. Bonita, R. et al. (2006). *Basic Epidemiology*. 2a. ed. Geneva: World Health Organization.
9. Hernández Avila M (2007) *Epidemiología: Diseño y análisis de estudios*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
10. Thorpe KE et al. (2009). A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *CMAJ*; 180(10):E47-57.
11. Alford. L. (2006). On differences between explanatory and pragmatic clinical trials. *New Zealand Journal of Physiotherapy*; 35(1):12-16.
12. Schwartz D, Lellouch J. (1967) Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis*; 20(8):637-48.
13. Sedgwick P. (2014) Explanatory trials versus pragmatic trials. *BMJ*; 349:g6694.
14. Kenneth Stanley. (2007). Design of Randomized Controlled Trials. *Circulation*; 115(9):1164-9.
15. Duffy ME. (2006). The randomized controlled trial: Basic considerations. *Clin Nurse Spec*; 20(2):62-4.
16. Lader EW, et al. (2004). The clinician as investigator: Participating in clinical trials in the practice setting: Appendix 1: Fundamentals of study design. *Circulation*; 109(21):e302-4.
17. *PubMed Homepage* [online]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [consulta 14-11-2015].
18. Guyatt, G et al. (2015). Users' Guides to the Medical Literature: *Essentials of Evidence-Based Clinical Practice*. 3a. Ed. Columbus: McGraw-Hill Education / Medical.
19. Bastian H et al. (2010). Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: How will we ever keep up? *PLoS Med*; 7(9): e1000326

RENUEVO

CEPILLOS DENTALES PERSONALIZADOS PARA ODONTÓLOGOS



Cel.: 0221-154341332 / Facebook: Renuevo Cepillos