

Curso de Investigación para Médicos

COLEGIO MEDICO DE SALTA

2018

FASES Y TIPOS DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS

Dr. Carlos Alberto Cuneo

Investigador Clínico – Diplomado en Etica en Investigación

Investigación Clínica (I)

- Diseñada para desarrollar o contribuir a alcanzar un conocimiento generalizable.
- Conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener conclusiones y de esta manera
- Obtener un conocimiento generalizable y útil para todos.
- El sujeto participante puede o no obtener beneficio de su participación, ya que el objetivo es servir al bien común buscando un conocimiento útil para mejorar la práctica médica o la salud pública.

Investigación Clínica (II)

- Sin embargo, en determinadas ocasiones, la investigación puede cubrir necesidades en salud y por ello beneficiar al individuo participante, dado que la calidad de los investigadores seleccionados para realizar los procedimientos de la investigación (el equipo de investigación), le permite acceder a cuidados y controles muchas veces superiores a los de la práctica clínica asistencial.

Investigación Clínica (III)

- Tipos de Investigación Clínica

Orientada a aumentar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de un producto (fármaco, dispositivo), para finalmente poner ese producto a disposición de la sociedad para la indicación terapéutica que corresponda.

Orientada a aumentar el conocimiento sobre las causas o mecanismos de una patología. Es una investigación sin beneficio terapéutico en particular.

Investigación Clínica (IV)

Orientada a satisfacer necesidades de tratamiento de una persona o grupo de personas que habiendo agotado las alternativas que ofrece la terapéutica corriente, puedan ser potenciales beneficiarios de tratamientos experimentales.

- Simplificando los procedimientos derivados del cumplimiento legislativo.
- Da cobertura legal y metodológica a la utilización de protocolos asistenciales de carácter experimental y al acceso a terapias generalizadas de “uso compasivo”.
- Ejemplo: Ebola en Africa, SIDA en EEUU, Dengue?.

Investigación Clínica: Síntesis

- Investigación clínica: son estudios protocolizados de investigación que:
 - Tengan como beneficiarios a la sociedad.
 - Generen nuevo conocimiento generalizable sobre enfermedad o tratamiento de la misma.
 - Beneficien potencialmente al sujeto participante como receptor de un tratamiento experimental.

De no cumplirse alguna de estas condiciones, no debería denominarse Investigación Clínica.

Investigación Clínica: El Procedimiento

- El procedimiento de la Investigación Clínica es el **ENSAYO CLINICO ó ESTUDIO CLINICO**

Definido como:

Evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada a alguno de los siguientes fines:

FINES DE UN ENSAYO/ESTUDIO CLINICO

1- **ESTUDIO FARMACOCINETICO:** Evidenciar los efectos que el organismo produce en el fármaco:

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción

2- **ESTUDIO FARMACODINAMICO:** Los efectos que produce el fármaco en el organismo.

2.1 **SEGURIDAD:** Efectos adversos para establecer su seguridad.

Los efectos secundarios no son necesariamente adversos. (Espironolactona: Diurético con efecto antiproliferativo miocárdico. Sildenafil: Antihipertensivo con efecto sexual. Aspirina: Analgésico con efecto antiagregante plaquetario.)

2.2 **EFICACIA:** Efectos farmacológicos benéficos, para determinar su potencial uso como agente terapéutico o diagnóstico.

ESTUDIO CLINICO / Evaluación Experimental

Estudio en el que los sujetos son asignados a uno u otro grupo de intervención en forma aleatoria.

Se utilice una intervención no autorizada para la venta, o se utilice una intervención autorizada para otras indicaciones.

Incluye también estudio de procedimientos terapéuticos no farmacológicos (quirúrgicos, intervencionistas, radioterapéuticos, etc), productos sanitarios, terapia génica, terapia celular, etc.

Características de los Ensayos Clínicos

- 1- Ser prospectivo.
- 2- Emplear intervención.
- 3- Utilizar un grupo control/comparativo.
- 4- Asignar los participantes por aleatorización.
- 5- Idealmente “doble ciego” (hay alternativas).
- 6- Llevarse a cabo en una sola muestra poblacional.

Clasificación de Estudios Clínicos

- Según:
 - Finalidad
 - Investigador y centros
 - Metodología
 - Procedimiento de asignación
 - Tipo de diseño

Estudios clínicos según finalidad

En investigación básica ó preclínica:

- Síntesis de una molécula potencial.
- Pruebas biológicas en células, tejidos.
- Estudios en animales de experimentación (fase preclínica), para evaluar:
 - Toxicidad aguda y crónica.
 - Farmacodinamia y farmacocinética.
 - Proyectar dosis terapéuticas y tóxicas.

FINALIDAD: Seguridad y Eficacia

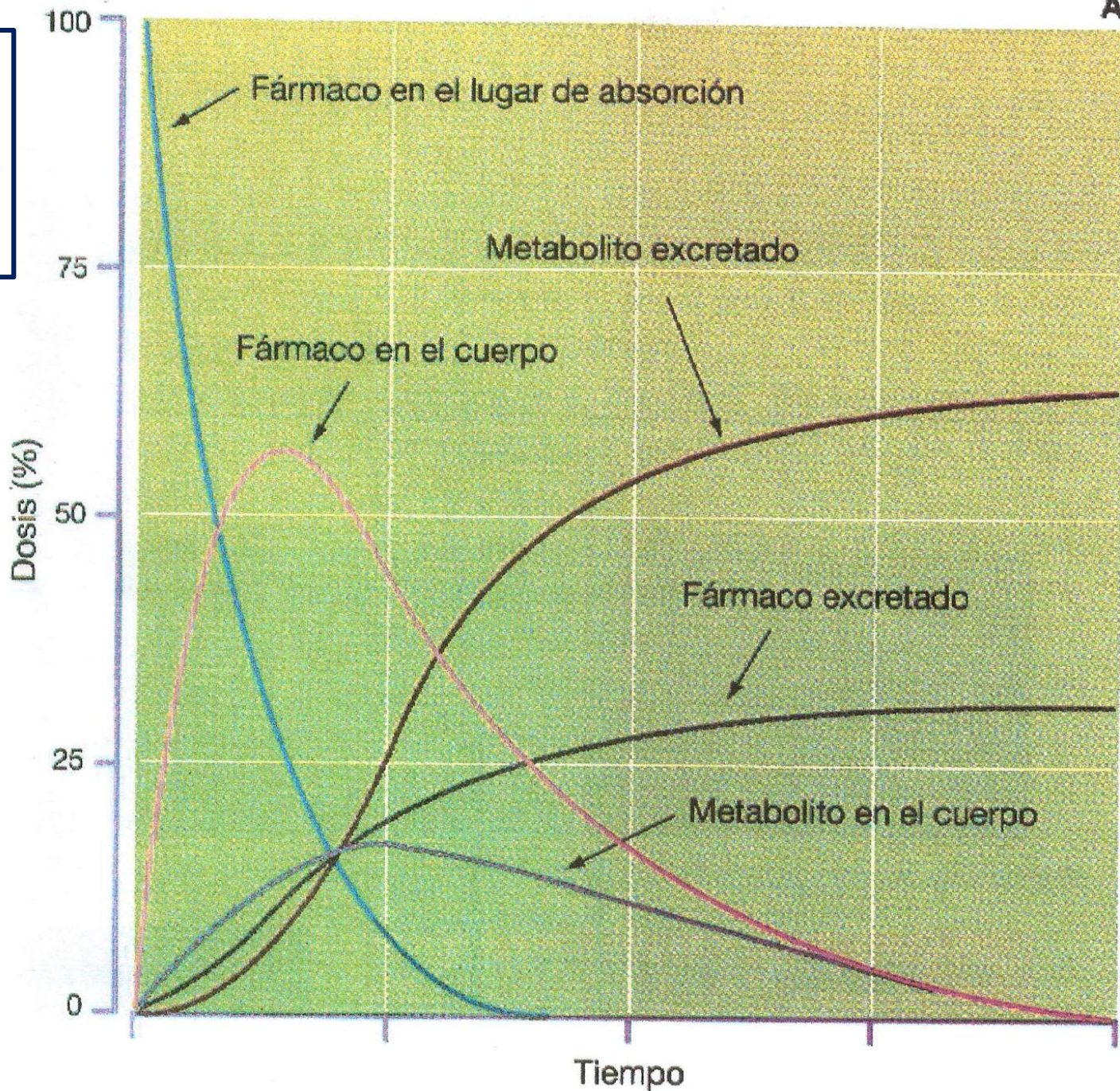
- Inicio de la investigación clínica, 4 fases.
- **FASE I:** Posterior a la Investigación en animales. La primera exposición de la intervención en el ser humano, sano.
Objetivo principal: Seguridad y Farmacología.
- **FASE II:** Se investiga en individuos afectados por la patología en estudio. Se establecen las dosis del fármaco. **Objetivos principales: Seguridad y Eficacia.**
- **FASE III:** Estudios mas numerosos (Multicéntricos), todos los participantes afectados por la enfermedad en estudio. **Objetivos principales: Eficacia y Seguridad.** Ultima fase previa a la autorización para la venta.
- **FASE IV:** Postventa, registros, extensiones de Fase III. En ellos se sigue investigando **seguridad**, se reciben denuncias sobre **seguridad (nuevos eventos adversos relacionados, reacciones medicamentosas)**.

INVESTIGACION CLINICA: FASE I

- **FASE I:** La primera exposición de la intervención al ser humano. Es la etapa que sigue a la investigación preclínica (en animales). Se investiga farmacocinética y farmacodinamia.
- Se evalúa preliminarmente:
 - Tolerancia
 - Efectos farmacológicos
 - Rangos terapéuticos
 - Vías de administración
 - Dosis
 - Distribución en el organismo
 - Metabolismo
 - Excreción
 - Efectos adversos a corto plazo.

FARMACOCINETICA

Resultado hipotético de un estudio clínico de Fase I



INVESTIGACION CLINICA: FASE I -bis

- **FASE I:** Primera exposición de la intervención al ser humano.
- Los resultados de la investigación preclínica se documentan en un **folleto del investigador** (brochure del investigador), el que se presenta a la autoridad regulatoria.
- Para iniciar ésta y cada una de las siguientes etapas se requiere de permiso especial de la autoridad regulatoria (FDA, EMEA, ANMAT, etc.)
- Un **objetivo principal es la seguridad** de la intervención.
- Los participantes son individuos voluntarios **sanos**.
- Son pocos los individuos expuestos, y debe hacerse uno por uno.
- En esta fase se investigan también interacciones medicamentosas, orientadas a la patología a tratar.

Investigación Clínica: Fase II

- **FASE II:** La primera exposición de la intervención al ser humano afectado por la **patología en estudio**. (enfermos).
- Debe ser autorizada expresamente por la autoridad regulatoria, la que examina los resultados de la Fase I incorporados al folleto del investigador (brochure), junto a los datos de la fase preclínica.
- Los **objetivos principales son: seguridad y eficacia** de la intervención. Los participantes son mas numerosos (suelen ser estudios multicéntricos).
- En esta fase se investiga también el **metabolismo de la droga en el participante enfermo** (**farmacocinética:** estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo, absorción, metabolismo y excreción) y los **efectos farmacológicos** (**farmacodinamia:** estudia la acción de los medicamentos y sus efectos en el organismo vivo), y las **dosis efectivas** de las drogas en investigación. Pueden investigarse en varias dosis (2 a 5), la seguridad y la eficacia de cada una de ellas.

Investigación Clínica: Fase II- bis

- **FASE II:** La primera exposición de la intervención al ser humano enfermo.
- Pueden distinguirse dos etapas en la Fase II
- Una fase II “temprana”, denominada generalmente Fase IIa, y una Fase II “tardía” denominada Fase IIb.
- Fase IIa: Estudios iniciales (pueden ser Estudios Piloto), para recabar las primeras evidencias sobre eficacia y seguridad.
- Fase IIb: Buscan respuestas definitivas a preguntas cruciales sobre seguridad y eficacia (utilidad) terapéutica.
- Siempre implican monitoreo muy riguroso de los participantes y de los procedimientos, ya que esta etapa de Fase II generalmente es multicéntrica.

Investigación Clínica: Fase III

- **FASE III:** Estudios en grandes y diferentes poblaciones (sexo, edad, etnia, etc.).
- Todos los participantes están afectados por la patología en estudio (enfermos).
- Debe ser autorizada expresamente por la autoridad regulatoria, la que examina los resultados de la Fase II incorporados al folleto del investigador (brochure), junto a la Fase I y la fase preclínica.
- Los **objetivos principales son: seguridad y eficacia** de la intervención. Es fundamental la búsqueda y reporte de eventos adversos.
- En esta fase pueden investigarse en paralelo el efecto terapéutico de dos o más diferentes dosis del fármaco, y la seguridad de cada dosis investigada (riesgo/beneficio de cada dosis).

Investigación Clínica: Fase III bis

- **FASE III:** Multicéntricos e internacionales con población enferma.
- El diseño debe representar lo mejor posible la población a la que se destinará la intervención (cuidadosa elección de número de participantes –población representativa y accesible al investigador- y de criterios de selección).
- Los **objetivos principales son: eficacia y seguridad** de la intervención. Pueden aparecer efectos adversos que no fueron hallados en estudios previos con menor número de participantes.
- Además de la seguridad de la(s) dosis se refuerzan las investigaciones con interacciones medicamentosas.
- Dado que muchas veces se trabaja con sujeto polimedicados, es fundamental ser muy estrictos en los reportes de medicación concomitante. Suele haber medicamentos concomitantes prohibidos.
- Esta etapa es la definitiva para la incorporación de la droga al mercado farmacéutico.

Investigación Clínica: Fase IV

- Estudios “postmarketing”.
- Realizados con fármacos comercializados.
- Constituyen la principal fuente de datos para la **Farmacovigilancia**, se detectan efectos adversos a largo plazo y en poblaciones mucho mas numerosas que en la Fase III (las evaluaciones Fase IV pueden incluir varios millones de sujetos).
- Sirven para descubrir efectos terapéuticos nuevos, nuevas dosis y nuevas combinaciones.
- Estos nuevos hallazgos, muchas veces deben ser comprobados con Estudios Clínicos Fase III antes de constituirse en una indicación formal de uso.

Estudios según Número de Centros

- Estudios Unicéntricos
- Estudios Multicéntricos

Estudios según Número de Centros

- Estudios Unicéntricos

Realizados por un solo investigador (o equipo) en un solo sitio de investigación.

Son rápidos y sencillos, pero no suelen dar resultados representativos de población mayor que la estudiada.

Pueden ser necesarios en protocolos con detalles de procedimientos muy complejos o estrictos.

Suelen utilizarse en valoraciones no-farmacológicas (nutricionales, quirúrgicas, actividad física, etc.)

Pueden utilizarse como soporte o antecedente para desarrollar protocolos multicéntricos de fase II ó III.

Estudios según Número de Centros

- Estudios Multicéntricos

Un protocolo único se aplica en varios centros de investigación, con distintos investigadores principales.

Suelen ser coordinados por un equipo central de dirección (Steering Committee).

El diseño y desarrollo del protocolo tiene características estandarizadas.

Suelen ser controlados con monitoreo específico para el protocolo. Los resultados se evalúan globalmente (no por centro).

Ventajas:

- Mayor número de participantes.
- Conclusiones más fiables.
- Resultados más representativos de la población enferma a la que aplicar las conclusiones

Estudios según Número de Centros

- Estudios Multicéntricos - bis

Inconvenientes:

- Mayor complejidad en la planificación y administración del estudio.
- Necesidad de coordinación activa para que la marcha del estudio sea uniforme.
- Control, supervisión, recogida y manipulación de datos mas compleja.
- Necesidad de comunicación permanente con el Comité de Dirección y con el Monitoreo.
- Suelen utilizar un sistema centralizado de recogida de datos (e-CRF).
- Suelen requerir reuniones de entrenamiento para los coordinador e investigadores, pueden ser presenciales (mayor costo) o por web.

Estudios según Metodología

- Estudios no Controlados
- Estudios Controlados

Estudios según Metodología

- **Estudios No Controlados**

No implican comparación (con grupo control o testigo).

Pueden utilizarse para generar experiencia en el uso de un fármaco o procedimiento, o para estudiar efectos secundarios (adversos), cambios bioquímicos, tolerancia, interacciones, a largo plazo.

Las extensiones de los estudios randomizados y controlados son No-Controlados

La principal desventaja es que al no contar con grupo de referencia pueden conducir a conclusiones erróneas. No se recomiendan.

Estudios según Metodología

- **Estudios Controlados**

Todos los que tienen una comparación estadísticamente válida, entre las diferencias del grupo tratado con la intervención experimental y el grupo tratado con placebo o comparador o terapia estandar.

Incluyen al menos 2 grupos de sujetos

La asignación de grupo debe ser al azar (aleatorización-randomización).

Los grupos corren paralelos en el tiempo, para que los períodos de selección y tratamiento sean simultáneos.

Suele ser la mejor forma de lograr resultados científicamente válidos.

Es la metodología preferida para Estudios Fase II y III.

Estudios Controlados según conocimiento de la intervención

- Estudios Abiertos o no-ciegos
- Estudios Simple Ciego
- Estudios Doble Ciego
- Estudios Triple Ciego

Estudios Controlados según conocimiento de la intervención

- **Estudios Abiertos o no-ciegos**

Ensayos en los que el participante, el investigador y el evaluador conocen las características de la intervención.

Se utilizan en estudios quirúrgicos, de deshabituación de alcohólicos o drogadictos o fumadores, de cambios en el estilo de vida, etc.

Son más fáciles de realizar.

Los investigadores se sienten más cómodos por conocer las características de la intervención

Tienen el mayor riesgo de sesgo de todos los diseños.

Estudios Controlados según conocimiento de la intervención

- **Estudios Simple Ciego**

El participante no conoce la intervención/control, el investigador la conoce.

Útiles para minimizar el “efecto Placebo”

Fáciles de organizar y monitorear.

Necesarios cuando no se puede, o es muy complicado desarrollar un placebo adecuado.

Necesarios en algunas patologías (cáncer) en las que el investigador debe conocer que terapia se está usando (terapias tóxicas).

Desventaja: Alto riesgo de sesgo.

Estudios Controlados según conocimiento de la intervención

- **Estudios Doble Ciego**

El sujeto y el investigador no conocen la intervención.

Intentan neutralizar al mismo tiempo el efecto placebo y la subjetividad del investigador.

Fundamentales en estudios de eficacia.

Su viabilidad depende del tipo de patología, de terapia, del método de evaluación y de los recursos (\$\$) disponibles.

Recordar que el placebo debe ser idéntico a la intervención.

No debe existir un tratamiento estandar superior al placebo (si existiera debería usarse ese como control y descartarse el uso de placebo).

El sujeto debe conocer sus posibilidades (1:1, 1:1:1) de ser asignado a grupo placebo en el Consentimiento.

Debe usarse placebo solo cuando es imprescindible hacerlo.

Estudios Controlados según conocimiento de la intervención

- **Estudios Triple Ciego**

El sujeto, el investigador y el evaluador no conocen quien recibe la intervención o el comparador/ placebo.

Neutralizan el efecto placebo y la subjetividad del investigador y del evaluador.

Es la mejor herramienta metodológica para reducir el sesgo.

No siempre es posible utilizar esta metodología.

En un estudio quirúrgico no sería ético intervenir quirúrgicamente sin realizar la operación completa, arriesgando al sujeto control a la anestesia y a las complicaciones de la incisión.

Estudios Controlados según conocimiento de la intervención

- **Estudios Ciegos**
- **Métodos de apertura del ciego**

En caso de necesidad (siempre justificada) el investigador puede “abrir el ciego”, y conocer a que rama del estudio fue asignado el participante.

Métodos de “descegado”: Sobres, IVRS, IWRS, etc.

Ese participante ya no retoma la intervención.

Aunque generalmente continúa en el estudio hasta el final del seguimiento, y se analiza en la “intención de tratar”.

“Descegado” al final del estudio.

Estudios Piloto

- Ensayo preliminar o “sondeo” para puesta a punto de una metodología con vistas a un diseño definitivo.

Tienen un costo menor que el estudio final.

Permiten ensayar los métodos para medir resultados.

Pueden ayudar a definir mejor los criterios de selección.

Son útiles para medir eventos y poder ajustar mejor el tamaño de la muestra definitiva.

Estudios según Asignación de Intervención

- Estudios Clínicos Aleatorizados/Randomizados
- Estudios Clínicos No Aleatorizados

Estudios según Asignación de Intervención

Estudios Clínicos Aleatorizados/Randomizados

- Asignación Aleatoria o Randomización: Proceso por el cual cada sujeto del ensayo clínico tiene la misma probabilidad estadística de ser asignado al grupo de intervención o al grupo control.
- Los participantes son asignados mediante un mecanismo pre-establecido:
 - Lista de randomización.
 - Aleatorización informatizada.
 - Randomización estratificada (subgrupos)

Aunque preferido, no siempre es posible implementarlo.

Estudios según Asignación de Intervención

Estudios Clínicos Aleatorizados/Randomizados

Ventajas:

- Reducen los posibles “sesgos” que se pudieran originar si es el investigador el que asigna la intervención.
- Mejoran las posibilidades de que los grupos del estudio clínico sean comparables.
- Dan mayor garantía a la validez del test de significación estadística.

Estudios según Asignación de Intervención

Estudios Clínicos Aleatorizados/Randomizados

Desventajas:

- Algunos médicos creen que no es adecuado impedir que el investigador esté ciego al tratamiento asignado. Estos colegas deberían excluirse de participar en estudios clínicos cegados.

Estudios según Asignación de Intervención

Estudios Clínicos Aleatorizados/Randomizados

Métodos para la aleatorización:

- **Lista de randomización:** Se sigue un orden numérico de ingreso al ensayo. La asignación se realizó previamente alguien ajeno al estudio y se mantiene en reserva.
- **Randomización estratificada:** Método que ayuda a conseguir la comparación entre los grupos del estudio para algunos factores considerados relevantes:
 - Edad: > 65 años vs ≤ 65 años.
 - Función renal: TFG ≥ 60 ml/min vs < 60 ml/min.
 - Diabetes: Diabéticos vs No-diabéticos.

Intenta asegurar que los subgrupos a comparar no presenten diferencias importantes en sus características basales.

Estudios según Asignación de Intervención

Estudios Clínicos Aleatorizados/Randomizados

Métodos para la aleatorización:

- **Randomización Desigual:** Se asignan a los grupos de tratamiento cantidades diferentes de participantes.
- Siguiendo una proporción pre-establecida: 2:1 (2 participantes al grupo de intervención y 1 participante al grupo control), 3:1, etc.
- En algunos estudios es necesario ganar mas experiencia con el grupo de intervención, y el número de sujetos en el grupo control es suficiente
- Por ejemplo: para la comparación se requieren 1500 sujetos en el grupo control, y decidimos incorporar 3000 sujetos en el grupo intervención (2:1).
- Puede ser útil para investigar eventos adversos poco frecuentes pero de “especial interés”.

Estudios según Asignación de Intervención

- Estudios Clínicos No Aleatorizados
- La asignación la decide el investigador o el sujeto.
- Puede usarse el método de la asignación sistemática.
- Métodos de asignación sistemática:
 - Fecha de consulta o de nacimiento: Pares / Impares
 - Día de la semana: lunes y miercoles vs. martes y jueves.
 - Orden de presentación: primer paciente, segundo paciente, etc.
 - Asignación alternada: intervención – control – intervención-control- etc.

Estudios según Asignación de Intervención

- Estudios Clínicos No Aleatorizados
- Métodos de asignación sistemática:

VENTAJAS:

- Reducción de costos
- Simplicidad
- Aceptación por el investigador no cegado
- Aceptación por el sujeto no cegado

DESVENTAJAS:

- Sesgo del investigador (“Ud. venga mañana”.....así le asigno tal rama)
- Los grupos no son necesariamente comparables.

Estudios Clínicos según el diseño

- El tipo de diseño depende de numerosos factores:
 - Patología involucrada
 - Intervención a ensayar
 - Tamaño de muestra calculado como requerido
- Establece:
 - Método de asignación
 - Estadísticas a utilizar en el análisis

Estudios Clínicos según el diseño

- Tipos de diseño:
 - Estudios Comparativos (grupos paralelos).
 - Estudios Cruzados
 - Estudios Apareados

Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Comparativos (grupos paralelos).

- Compara los resultados del grupo Intervención vs los del grupo de tratamiento estándar.
- Si no hubiera tratamiento estándar se usará placebo.
- Los grupos son prácticamente iguales y corren simultáneamente en el tiempo (paralelamente).
- Es el diseño preferido para los ensayos Fase III.

Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Comparativos (grupos paralelos).

Grupo de tratamiento A



Grupo de tratamiento B



Tiempo: Día 1 - - - - - Fin del estudio

Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Comparativos (grupos paralelos).

Ventajas:

- Los grupos comparados son cuantitativamente muy similares.
- Los resultados pueden ser razonablemente extrapolados a la población general.
- Generalmente son de asignación aleatoria (randomizados)
- No requieren de un orden determinado de llegada al centro de investigación.

Desventajas:

- Gran número de sujetos requeridos, lo que implica mayores costos, mayor tiempo de seguimiento y equipos de investigación mas complejos (investigadores, monitoreo, etc.)

Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Cruzados

Cada sujeto del estudio recibe consecutivamente los dos tratamientos del ensayo.

Primero recibe el tratamiento A y luego el tratamiento B.

Existen 2 variantes

- Estudios “Within patients”: tratamientos seguidos
- Estudios en 2 etapas: “*Cruzados verdaderos*”. Los pacientes del grupo de tratamiento A siguen con el tratamiento del grupo B, y los del grupo B siguen con el grupo A.

Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Cruzados

VENTAJAS:

- Influyen menos los criterios de inclusión y exclusión, ya que cada paciente es su propio control (se compara consigo mismo).
- Se reduce la variabilidad entre grupos, lo que permite reducir el tamaño muestral.

DESVENTAJAS:

- La intervención de la primera etapa no debería interferir con los efectos de la intervención de la segunda etapa.
- Pueden requerir de un período de lavado (período wash-out), para prevenir la interferencia entre tratamientos.
- El período de lavado no siempre es ético (asma, hipertensión severa, etc.)

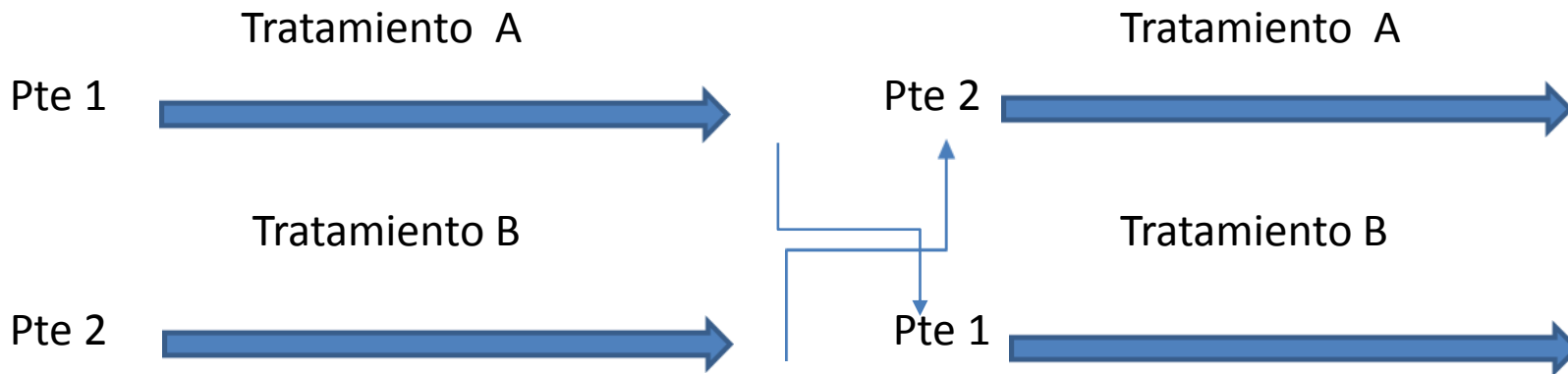
Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Cruzados: Cada sujeto del estudio recibe consecutivamente los dos tratamientos del ensayo.

- Within: tratamientos consecutivos



- 2 etapas ("Cruzado verdadero")



Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Apareados (En parejas, “Matched pairs”)

- Los sujetos con criterios de inclusión idénticos (factores de riesgo) se agrupan por parejas.
- Por ej. Dos mujeres diabéticas, pelirrojas, de 50 años de edad, hipertensas. Una se asigna al azar al grupo de tratamiento activo y otra al grupo control.

Estudios Clínicos según el diseño

Estudios Apareados (En parejas, “Matched pairs”)

VENTAJAS:

- Los grupos son exactamente comparables respecto de los factores relevantes de la inclusión/exclusión.
- Las conclusiones no solo se refieren a la comparación de los tratamientos, sino que pueden concluir respecto de las características de los individuos que se benefician.

DESVENTAJAS:

- Inflexibilidad del diseño. Los pares no siempre pueden ser fáciles de encontrar, especialmente cuando se estudian patologías poco comunes, o patologías comunes con características particulares.

Diseño de Estudios Clínicos

- Preguntas ?????