

Estudios experimentales en la práctica clínica. Investigación terapéutica. Ensayos clínicos.

Pita Fernández, S. Estudios experimentales en la práctica clínica. Investigación terapéutica. Ensayos clínicos. En: Gómez de la Cámara, A. ed. Manual de Medicina Basada en la Evidencia. Elementos para su desarrollo y aplicación en Atención Primaria. Madrid: Jarpyo Editores; 1998. p. 147-163.

Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña (España).

Actualización 28/02/2001.

¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que a través de su aplicación a seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad (1-3)

Diferentes grupos han propuesto que en la práctica médica diaria se empleen sólo los medicamentos y procedimientos que hayan demostrado mayor eficacia y eficiencia sobre la salud de la población (4).

En la práctica médica actual un ensayo clínico aleatorio controlado de una terapéutica contra otra es la norma aceptada por la cual se juzga la utilidad de un tratamiento.

El diseño del estudio debe contemplar básicamente:

1. La ética y justificación del ensayo.
2. La población susceptible de ser estudiada.
3. La selección de los pacientes con su consentimiento a participar.
4. El proceso de aleatorización.
5. La descripción minuciosa de la intervención.
6. El seguimiento exhaustivo que contemple las pérdidas y los no cumplidores.
7. La medición de la variable final.
8. La comparación de los resultados en los grupos de intervención y control.

Consideraciones metodológicas – Protocolo de un Ensayo Clínico

El protocolo del ensayo debe estar claramente desarrollado y escrito antes del proceso de selección de los pacientes. Los elementos básicos de dicho protocolo se indican en la tabla 1 (5).

Todos los detalles de cómo se realizarán cada una de las actividades del ensayo no es necesario que se incluyan en el protocolo siempre y cuando exista un manual del investigador y unos procedimientos normalizados de trabajo en que sí se incluyan. A continuación revisaremos alguno de los aspectos metodológicos más relevantes en el diseño de un ensayo clínico (1,5-7)

Tabla 1. Apartados del protocolo de un Ensayo Clínico

- Resumen
- Índice
- Información general:
 - Título del ensayo
 - Identificación del promotor
 - Investigador/es principal/es
 - Centros en los que se prevé realizar el ensayo
 - Fase del ensayo
- Justificación y objetivos
- Tipo de ensayo y diseño del mismo
- Selección de sujetos

- Descripción del tratamiento
- Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta
- Acontecimientos adversos
- Aspectos ético-legales:
 - Consentimiento informado
 - Póliza de seguros
 - Indemnización
- Consideraciones prácticas
- Análisis estadístico
- Documentación complementaria:
 - Contratos relacionados con el ensayo clínico
 - Presupuesto
 - Distribución de gastos
- Cuaderno de recogida de datos
- Manual del investigador
- Procedimientos normalizados de trabajo:
 - Identificación y calificación del equipo investigador
 - Procedimiento de archivo de la documentación
 - Procedimientos de monitorización
 - Regulación de los procedimientos de suministro
 - Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados
 - Procedimiento para proporcionar información adecuada al sujeto y consentimiento informado

Justificación y objetivos

En este apartado se debe indicar toda la información relevante y las evidencias científicas que apoyen la realización del estudio. Es evidente que el ensayo depende de la pregunta a investigar, que debe ser científica y médicamente relevante. El tamaño muestral dependerá del objetivo principal, que debe estar claramente definido. Si existiesen objetivos debe quedar claramente de manifiesto y se pretende valorar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética o la búsqueda de dosis de un fármaco.

Tipo de ensayo clínico

La integridad científica del ensayo y la credibilidad de los datos obtenidos en el mismo dependen sustancialmente del diseño. En este apartado se debe incluir:

- Descripción del tipo de ensayo que se va a realizar (como, por ejemplo: doble ciego, controlado con placebo, cruzado o paralelo...).
- Tipo de control (placebo u otros).
- Descripción detallada del proceso de aleatorización (procedimiento y consideraciones prácticas).

Selección de los sujetos

- Criterios de inclusión y exclusión.
- Criterios diagnósticos para las patologías en estudio.
- Número de sujetos previstos (totales y por centros sí procede) y justificación de dicho tamaño muestral.
- Variables que se estudiarán en cada sujeto, con su escala de medida y calendario de recogida.
- Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y los abandonos.
- Tratamiento de las pérdidas pre-randomización.
- Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles.

Descripción del tratamiento

- Descripción de la dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración del tratamiento a ensayo.
- Criterios de modificación de pautas a lo largo del ensayo.
- Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.
- Especificación de la "medicación de rescate" en los casos en que proceda.
- Normas especiales del manejo de fármacos en estudio.
- En caso de tratamientos no permitidos, especificar el período de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio.
- Medidas para valorar el cumplimiento terapéutico.

Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

- Enfermedad o trastorno a estudio.
- Variable principal de valoración.
- Número y tiempo de las visitas durante el mismo, especificando las pruebas o exploraciones que se realizarán para la valoración de la respuesta.
- Descripción de los métodos (radiológicos, de laboratorio...) utilizados para la valoración de la respuesta y control de calidad de los mismos.

Acontecimientos adversos

- Indicación de la información mínima que se deberá especificar para los acontecimientos adversos (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado en su caso; causas alternativas, factores predisponentes...).
- Indicar criterios de imputabilidad que se van a utilizar.
- Indicar los procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados.
- Incluir un modelo de hoja de notificación de acontecimientos adversos a las autoridades sanitarias.

Aspectos éticos

- Consideraciones generales: aceptación de las normas nacionales e internacionales al respecto ([Declaración de Helsinki](#)). Normas de buena práctica clínica [[anexo I](#)].
- Información que será proporcionada a los pacientes y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo clínico.
- Especificación de quién tendrá acceso a los datos, con el fin de garantizar su confidencialidad.
- Contenidos del presupuesto del ensayo clínico (compensación para los pacientes del ensayo, investigadores...) que deben ser comunicados al comité ético de investigación clínica correspondiente.
- Garantía de la existencia de una póliza de seguro o indemnización suscrita y característica de la misma.

Consideraciones prácticas

- Especificar las responsabilidades de todos los participantes en el ensayo clínico.
- Especificar las condiciones de archivo de datos, su manejo, procesamiento y correcciones.
- Identificación de las muestras de investigación clínica y responsables de su suministro y conservación, así como del etiquetado de las mismas.
- Condiciones de publicación.

Valoración de un ensayo

La valoración de un ensayo se debe contemplar teniendo en cuenta dos aspectos diferentes: por un lado, lo que deben contemplar los comités de investigación clínica para evaluar un ensayo y, por otro lado, cómo evaluar un artículo sobre terapéutica.

La valoración que de un ensayo clínico deben contemplar los comités de investigación clínica comprende los siguientes criterios:

1. Evaluación de la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica o la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
2. Evaluación de la idoneidad del/de los equipos investigadores para el ensayo clínico propuesto. En este apartado hay que tener en cuenta la experiencia y capacidad investigadora para llevar a cabo el estudio.
3. Evaluación de la información escrita sobre las características del ensayo clínico que se dará a los posibles sujetos de la investigación, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
4. Comprobación de la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o de muerte atribuible al ensayo clínico y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas por la legislación.
5. Conocimiento y evaluación del alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.

Para la evaluación de un artículo sobre terapéutica siguiendo las recomendaciones de "The Evidence-Based Medicine Working Group" (8,9) debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- **Son válidos los resultados del estudio.**
 - ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?
 - ¿Se ha tenido en cuenta en las conclusiones a todos los pacientes correctamente incluidos, en cuanto a su número y a sus características?
 - ¿Se realizó un enmascaramiento de los pacientes, los médicos y del personal del estudio?
 - Aparte de la intervención experimental del estudio ¿fueron ambos grupos igualmente tratados?
- **¿Cuáles fueron los resultados del estudio?**
 - ¿Cuál fue la magnitud del efecto terapéutico?
 - ¿Cuál ha sido la precisión en la estimación del efecto?
 - ¿Cuál fue la magnitud del efecto terapéutico?
 - ¿Cuál ha sido la precisión en la estimación del efecto?
- **¿Los resultados del estudio son útiles para mis pacientes?**
 - ¿Puedo aplicar estos resultados a mis pacientes?
 - ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?
 - Los beneficios terapéuticos ¿compensan los riesgos potenciales y los costes?

Aunque los investigadores tienen la obligación de revisar críticamente el estudio y sus hallazgos y presentar suficiente información para que el lector pueda evaluar adecuadamente el ensayo, los lectores deben tener la suficiente capacidad crítica para discriminar la calidad de la mejor evidencia. Consideramos que el conocimiento metodológico de los diferentes aspectos de un ensayo clínico ayudan a valorar la calidad de la evidencia científica y, en definitiva, ayudan a mejorar el cuidado de los pacientes, que es el objetivo fundamental de nuestro trabajo.

Un ejemplo

Un ejemplo de la estructura de un artículo sobre terapéutica para que el lector realice su propio análisis crítico podría venir dado por la pregunta frecuente de considerar el tratamiento de un paciente con cardiopatía isquémica y concentraciones elevadas de colesterol en sangre. Se pretende buscar

información científica sobre la eficacia del tratamiento hipolipemiante. La búsqueda bibliográfica aporta el siguiente artículo y se realiza una valoración crítica detenida ponderando el beneficio del tratamiento sobre tanto la reducción relativa como la absoluta del riesgo y verificando fácilmente el esfuerzo a realizar según el número de sujetos a tratar por cardiopatía isquémica para evitar un caso de muerte o de infarto de miocardio

Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 334: 1383-1389.

Objetivo: evaluar la eficacia de la disminución de colesterol con simvastatina en la reducción de la mortalidad y morbilidad en pacientes con enfermedad coronaria (EC).

Diseño: ensayo clínico controlado, aleatorizado en dos ramas, a doble ciego con placebo y un seguimiento medio de 5,4 años.

Ámbito: pacientes procedentes de 95 centros médicos de Escandinavia.

Sujetos de estudio: 4.444 pacientes de entre 35 y 70 años, 81% hombres, 51% mayores de 60 años, con antecedentes de infarto de miocardio previo a angina de pecho, colesterol sérico de 5,5 a 8,8 mmol/l, concentraciones medias de HDL de 1,18 mmol/l, LDL 4,87 mmol/l, triglicéridos 1,50 mmol/l y dieta hipolipemiante concurrente.

Intervención: a 2.223 sujetos se les administraron 20 mgr de simvastatina y a 2.221 el correspondiente placebo.

Parámetros principales de eficacia: mortalidad total, mortalidad de causa coronaria, infarto de miocardio no letal probable o definitivo verificado.

Resultados principales: durante los 5,4 años en promedio de seguimiento la simvastatina produjo unos cambios medios de colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol de -25%, -35% y +8%, respectivamente. Doscientos cincuenta y seis (12%) sujetos en el grupo de placebo murieron en comparación con 182 (8%) en el grupo de simvastatina. Hubo 189 muertes de origen coronario en el grupo de placebo y 111 en el de simvastatina y 49 y 46 muertes de origen no cardiovascular en dichos grupos, respectivamente. Seiscientos veintidós sujetos (28%) en el grupo con placebo y 431 (19%) en el de simvastatina tuvieron uno o más incidentes coronarios mayores (tabla II).

Conclusiones: la disminución de la concentración de colesterol con simvastatina reduce la mortalidad total y la incidencia de incidentes cardiovasculares mayores.

Tabla 2. Simvastatina vs Placebo. Resultados a los 5.4 años de seguimiento					
	Simvastatina	Placebo	RRR	RAR	NNT
	TEE	TEC	Reducción Relativa del Riesgo	Reducción Absoluta del Riesgo	Número que se necesita tratar
	Tasa de Episodios en el grupo Experimental %	Tasa de Episodios en el grupo Control %	TEC-TEE / TEC	TEC-TEE	1 / RAR
Mortalidad total	8 %	12 %	$12-8 / 12 = 33\%$	$12-8 = 4\%$	$1/4 = 25$ pacientes
Incidentes coronarios mayores	19 %	28 %	$28-19 / 28 = 32\%$	$28-19 = 9\%$	$1/9 = 11$ pacientes

Bibliografía

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 3 rd. ed. New York: Springer Verlag; 1998. [[editor](#)]
2. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little Brown; 1987.
3. Hulley SB, Cummings Sr. Designing clinical research. 2 nd. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
4. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence Based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5. [[Medline](#)]
5. Procedimientos normalizados de trabajo del Comité ético de investigación clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma de Galicia. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Servicio Galego de Saúde; 1996. [[Texto complementario](#)]
6. Sacket DL, Haynes RB, Cuyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 1994.
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology. The Essentials. 3 rd. ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
8. Evidence-Based Medicine Working Group. User´Guides to the Medical Literature. II How to Use an Article About Therapy or Prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-2601. [[Medline](#)]
9. Evidence-Based Medicine Working Group. User´ Guides to the Medical Literature. II How to Use an Article About Therapy or Prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63. [[Medline](#)]
10. Real Decreto 561/1993 de 16 de abril por el que se establecen requisitos para la realización de Ensayos clínicos con Medicamentos (Boletín Oficial del Estado, nº114, del 13 de mayo de 1993).
11. Directiva 91/507/CEE de 19 de julio sobre Normas y Protocolos Analíticos, Toxifarmacológicos y Clínicos en materia de medicamentos (DOCE ,nº L 270, 26 de septiembre de 1991).

Anexo I

Principios de Buena práctica clínica y garantía de calidad

De acuerdo con la legislación del Estado (R.D. 561/1993)¹⁰ y de la Directiva Comunitaria (91/507/CEE)¹¹, todos los ensayos clínicos en todas sus fases, incluyendo aquellos de biodisponibilidad y bioequivalencia, se realizarán según las normas de buena práctica clínica.

Las normas de buena práctica clínica (BPC) son una ayuda para asegurar que la investigación clínica se lleva a cabo según los más elevados estándares de calidad, siguiendo los criterios éticos (basados en la Declaración de Helsinki y desarrollos ulteriores) y con un equipo médico de garantía. En este sentido, las normas de BPC constituyen una norma para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Los principios de la BPC (buena práctica clínica) son los siguientes:

1. Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración Helsinki, los cuales son consistentes con la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
2. Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles en relación con el beneficio previsto para el sujeto individual del ensayo y para la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos.
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo, que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable/aprobación de un Consejo Institucional de Revisión (CIR) / Comité Ético Independiente (CEI).
7. El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos deben ser siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso de un odontólogo cualificado.
8. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe ser cualificado, por educación, formación y experiencia, para realizar su labor.
9. Se debe obtener un consentimiento informado, dado libremente, de cada sujeto, previamente a su participación en el ensayo clínico.
10. Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.
11. Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.
12. Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.