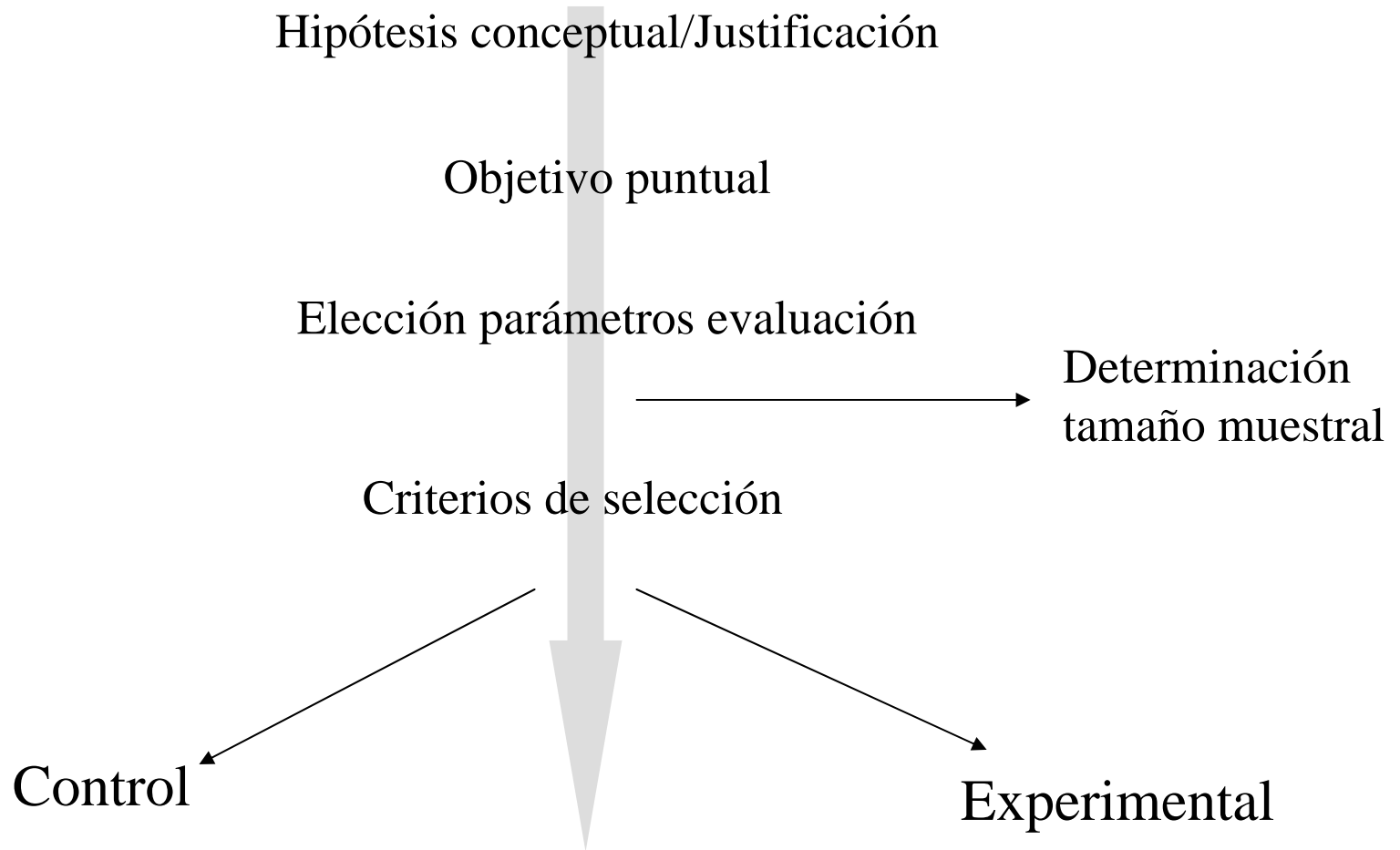


# Bases metodológicas del ensayo clínico (II)

Control de sesgos

# Diseño de un EC



# Tipos de controles en ensayos clínicos

- Antes - Después.
- No concurrentes- controles históricos-
  - Los mismos pacientes.
  - Otro grupo de pacientes
- Concurrentes

# Comparación antes-después

Observación inicial

Observación final



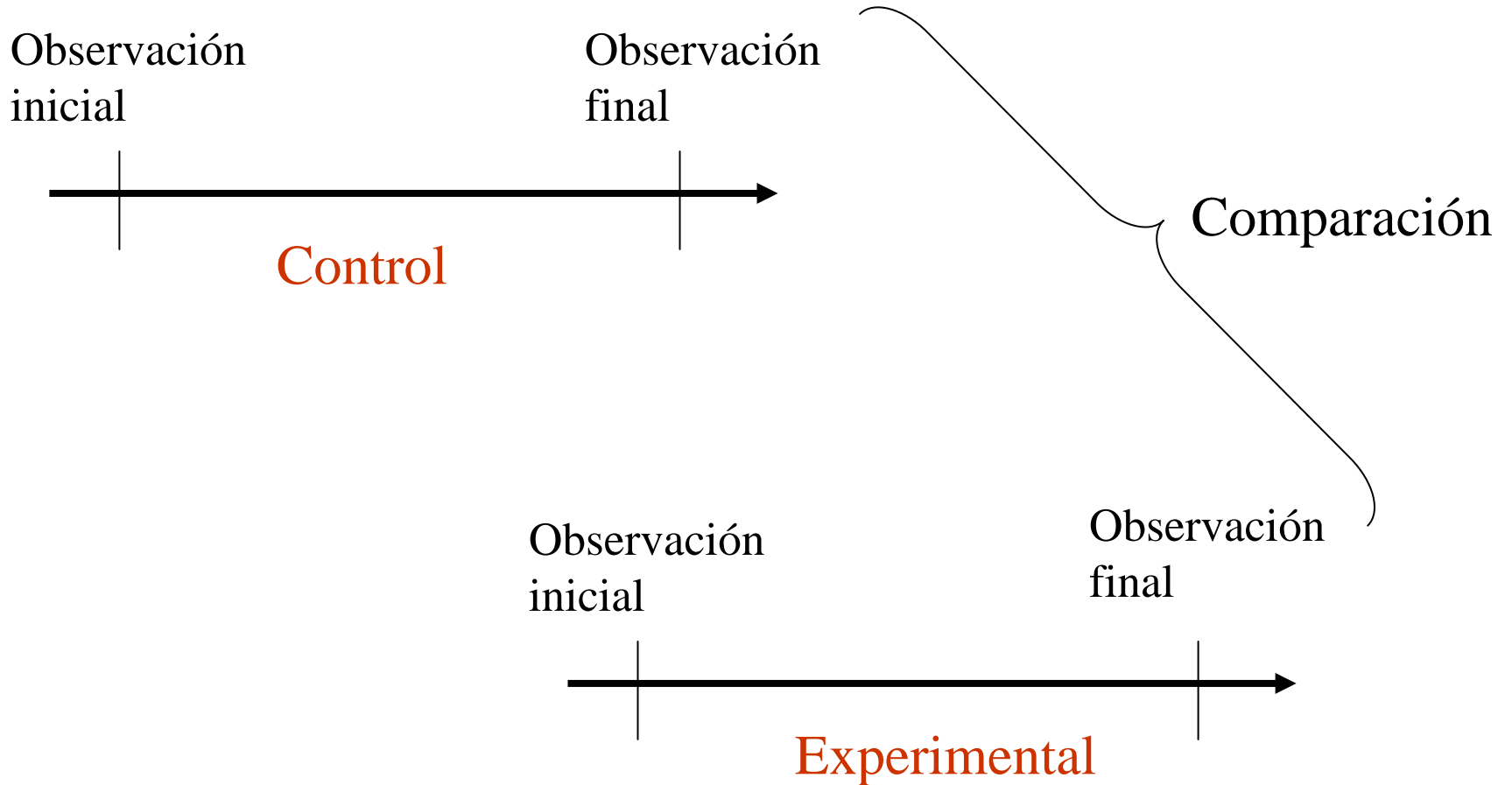
Factores que pueden influir en la respuesta observada:

- Evolución natural de la enfermedad.
- Fenómeno de regresión a la media
- Efectos inespecíficos del acto médico
- Expectativas del paciente
- Efecto Hawthorne

# El Ensayo Clínico Controlado

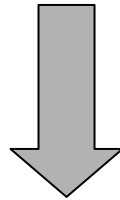
“Evaluación de la respuesta terapéutica obtenida en un grupo de pacientes que reciben una intervención experimental (fármaco) y su comparación con la respuesta obtenida en un grupo control de pacientes que no reciben dicha intervención (o reciben otro tipo)”

# Ensayos con controles históricos



# El uso de controles históricos

- Es difícil asegurar que toda la información para la comparación de interés está disponible.
- Los pacientes fueron tratados por otros médicos.
- Es muy difícil evitar un sesgo en la evaluación de la respuesta.
- Los criterios diagnósticos pueden haber cambiado.
- Los tratamientos concomitantes pueden haber cambiado.

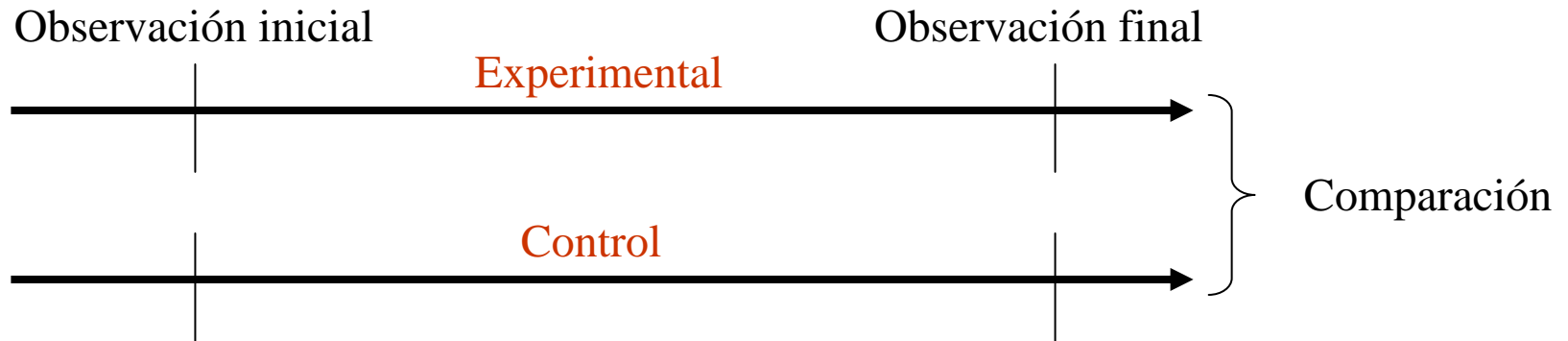


Los estudios con controles históricos tienden a sobrevalorar la eficacia del fármaco experimental.

Porcentaje de ECs que favorecen el tratamiento experimental en estudios no controlados o ECS con control histórico y ECs randomizados

<b>AUTOR</b>	<b>PATOLOGÍA</b>	<b>EC no control</b>	<b>ECCR</b>
<b>Foulds</b>	<b>Psiquiatría</b>	<b>83%</b>	<b>25%</b>
<b>Glick &amp; Margolis</b>	<b>Psiquiatría</b>	<b>60%</b>	<b>38%</b>
<b>Wechsler et al</b>	<b>Depresión</b>	<b>57%</b>	<b>29%</b>
<b>Smith et al</b>	<b>Depresión</b>	<b>58%</b>	<b>33%</b>
<b>Viamontes</b>	<b>Alcoholismo</b>	<b>95%</b>	<b>6%</b>
<b>Sinclair</b>	<b>Sd. Dis Res</b>	<b>89%</b>	<b>50%</b>
<b>Grace et al</b>	<b>Sunt Porto-Cava</b>	<b>32/32</b>	<b>0/6</b>
		<b>ECH</b>	<b>ECCR</b>
<b>Sacks et al</b>	<b>Varias</b>	<b>79%</b>	<b>20%</b>
<b>Sacks et al</b>	<b>Varias</b>	<b>84%</b>	<b>11%</b>

# Controles concurrentes



- Tipos de controles que se pueden usar:
  - Placebo.
  - Medicación activa.
  - No tratamiento.
  - Diferentes dosis de una medicación.
  - Tratamiento habitual.
  - Medidas dietéticas.

# El uso del placebo como control

- Es capaz de evaluar la “eficacia absoluta” de la medicación en estudio.
- Aisla el efecto del tratamiento de otros componentes de la respuesta terapéutica:

## **Efecto placebo**

Efecto Hawthorne.

Regresión a la media.

Efecto inespecífico debido al acto médico.

Efecto inespecífico debido al fármaco.

## **Fármaco activo**

+ Efecto atribuible al  
tratamiento

- Facilita el enmascaramiento y la evaluación de la respuesta.

# El uso ético del placebo

- No existe un tratamiento estándar.
- El tratamiento estándar es ineficaz o de eficacia no probada.
- El tratamiento estándar no es apropiado para el ensayo y tipo de pacientes concretos.
- El placebo es relativamente eficaz en el tratamiento de la enfermedad.
- Posibilidad de tratamiento de rescate.
- Existencia de cláusulas de rescate/exclusión.

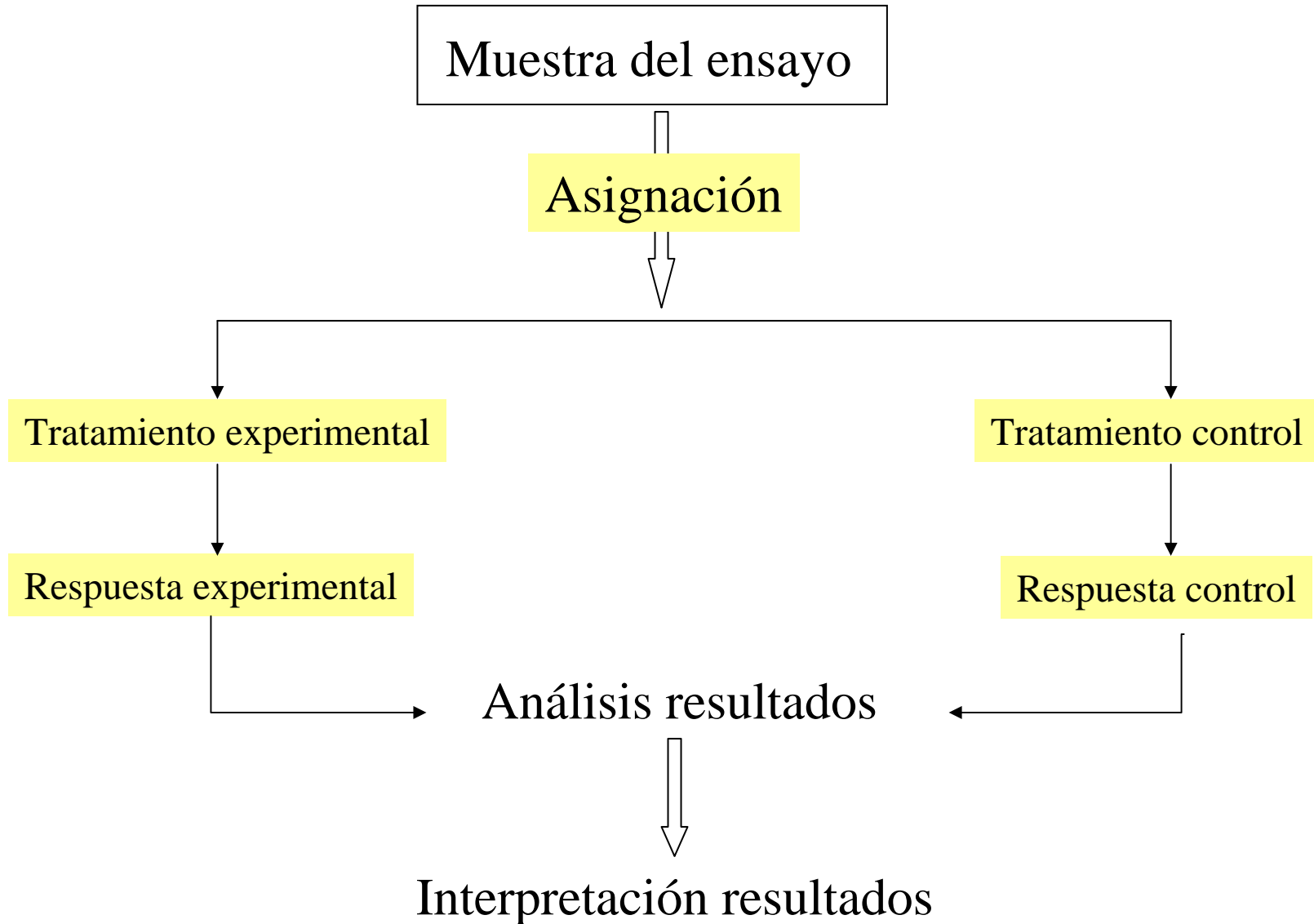
# El uso de un control activo

- Solo permite evaluar la eficacia “relativa” del nuevo fármaco.
- Elección del control activo:
  - Fármaco estándar para tratar la enfermedad de interés.
  - Fármaco más vendido en el mercado para esa patología.
  - Fármaco que produce más reacciones adversas.
  - Un fármaco que produce una reacción adversa concreta de interés.
  - Fármaco recomendado por autoridades reguladoras.

# Elección del control

- La elección del control es fundamental y afecta a gran parte del EC:
  - Factibilidad del EC.
  - Diseño y realización del ensayo.
  - Reclutamiento de los pacientes.
  - Variables de evaluación.
  - Selección de las pautas de tratamiento y fármacos concomitantes.
  - Inferencia del ensayo.
  - Credibilidad de las conclusiones.
  - Aceptabilidad por las autoridades reguladoras.

# Diseño de un EC (II)



# La asignación a los tratamientos en comparación

- Objetivo:
  - Distribuir a los participantes en el EC en dos grupos que sean lo más comparables posible
- Tipos de asignación:
  - No planificada.
  - Alternante.
  - Día de la semana/días pares-impares.
  - Aleatorización

# Asignación aleatoria (“Randomization”)

- Definición:
  - “Procedimiento sistemático y reproducible por el cual los sujetos participantes en un ensayo clínico son distribuidos al azar en los distintos grupos de tratamiento”
- Otras características:
  - Documentada.
  - Asignación aleatoria ciega.
  - La asignación de cada paciente incluido es impredecible.
  - Todos los participantes tienen las mismas probabilidades de ser asignados a los grupos en estudio
  - Posibilidad de detectar errores en la secuencia de asignación.
- Objetivos:
  - Disminuir los sesgos de selección(rechazar pacientes por conocer a qué tratamiento será asignado).
  - Evitar sesgos en la asignación a los tratamientos.
  - Homogeneidad entre los grupos en comparación.

# Importancia de la Aleatorización

**Porcentaje de variables que favorecen al control o al tratamiento según si hubo o no aleatorización y su tipo**

	<b>Control</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>Aleat. Ciega</b>	<b>36,8</b>	<b>56,1</b>
<b>Aleat. No ciega</b>	<b>20,2</b>	<b>77,6</b>
<b>No aleat.</b>	<b>16,3</b>	<b>81,4</b>

# Importancia de la Aleatorización

	<b>N° estudios</b>	<b>% variables p&lt;0,05</b>	<b>N° estudios con al menos una variable mal distribuida</b>
<b>Aleat. Ciega</b>	<b>57</b>	<b>3,5</b>	<b>8</b>
<b>Aleat. No ciega</b>	<b>45</b>	<b>7</b>	<b>12</b>
<b>No aleat.</b>	<b>43</b>	<b>34,4</b>	<b>25</b>

# Tipos de asignación aleatoria: asignación aleatoria simple

- Pares → Tratamiento experimental (A)
- Impares → Tratamiento control (B)

0 5 2 7 8 4 3 7 4 1 6 8 3 8 5 1 5 9 6 etc

A B A B B A A B A A B B A B B A B B A etc

Ventajas:           - sencilla y simple.  
                      - totalmente imprevisible.

Inconvenientes:   - riesgo de desigualdad numérica entre grupos y centros.  
                      - riesgo de no homogeneidad entre grupos.

# Tipos de asignación aleatoria: asignación aleatoria por bloques

2 tratamientos, bloques de cuatro:

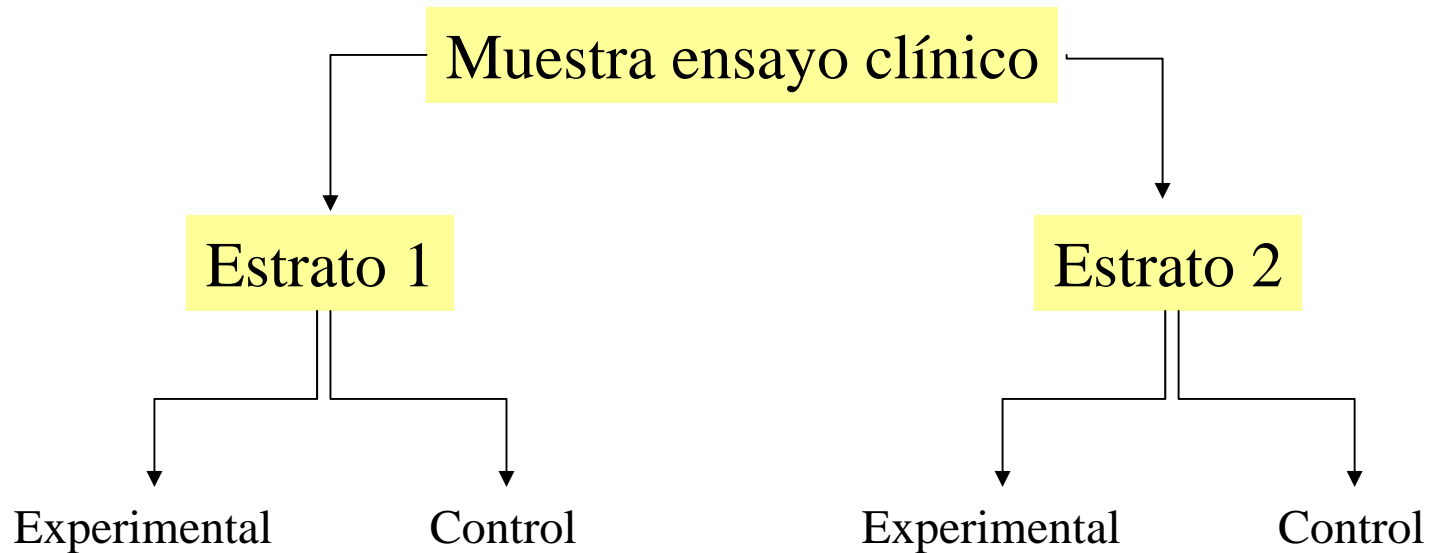
AABB	1
ABAB	2
ABBA	3
BBAA	4
BABA	5
BAAB	6

Ignorar números 7, 8, 9 y 0

0 5 2 7 8 4 3 7 etc  
- BABA ABAB - - BBAA ABBA - etc

- Asegura el balance entre grupos.
- No realizar bloques muy pequeños ni muy grandes.
- El investigador no debe conocer el tamaño de los bloques.
- No utilizar bloques de distinto tamaño.

# Tipos de asignación aleatoria: asignación aleatoria estratificada



- Permite asegurar la igualdad entre grupos respecto a variables pronósticas de interés.
- Aumenta la complejidad del estudio.
- Probablemente no necesario si se incluye un alto n° de pacientes.
- Los factores que influyen el pronóstico deben estar bien identificados.
- No utilizar un n° alto de estratos.

TYPES OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS

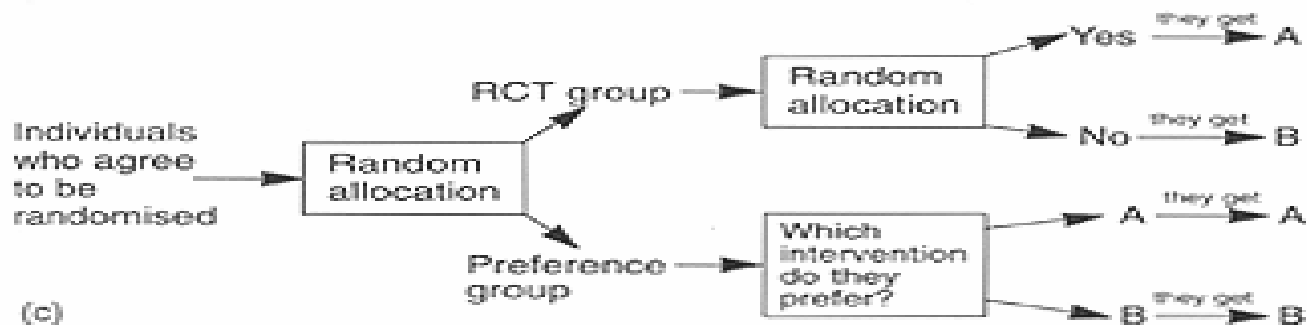
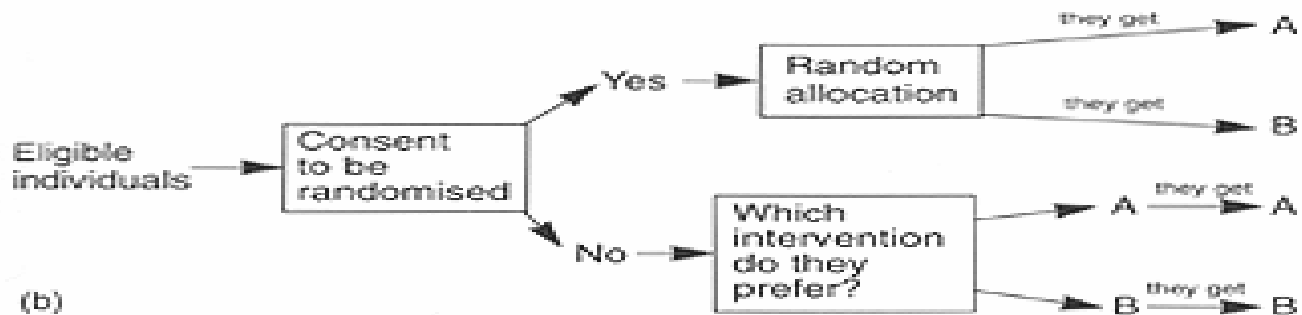
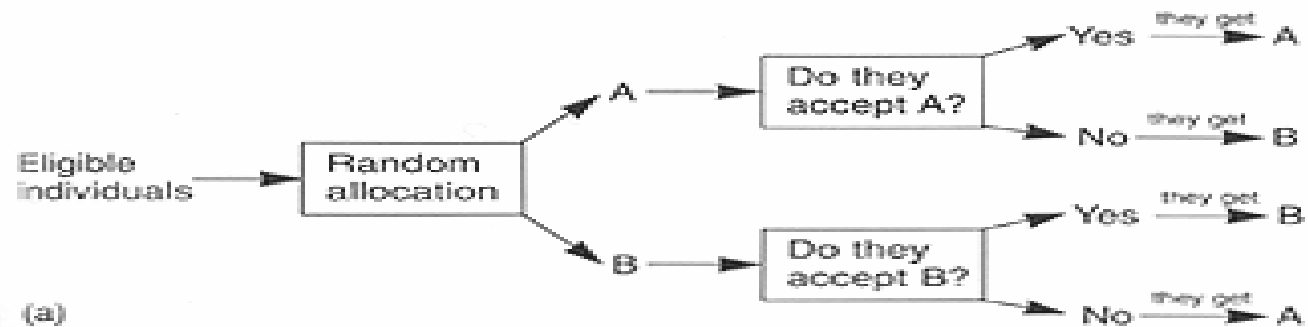


Figure 2.1 Preference trials: (a) Zelen's design with double randomised consent; (b) comprehensive cohort design; and (c) Wennberg's design.

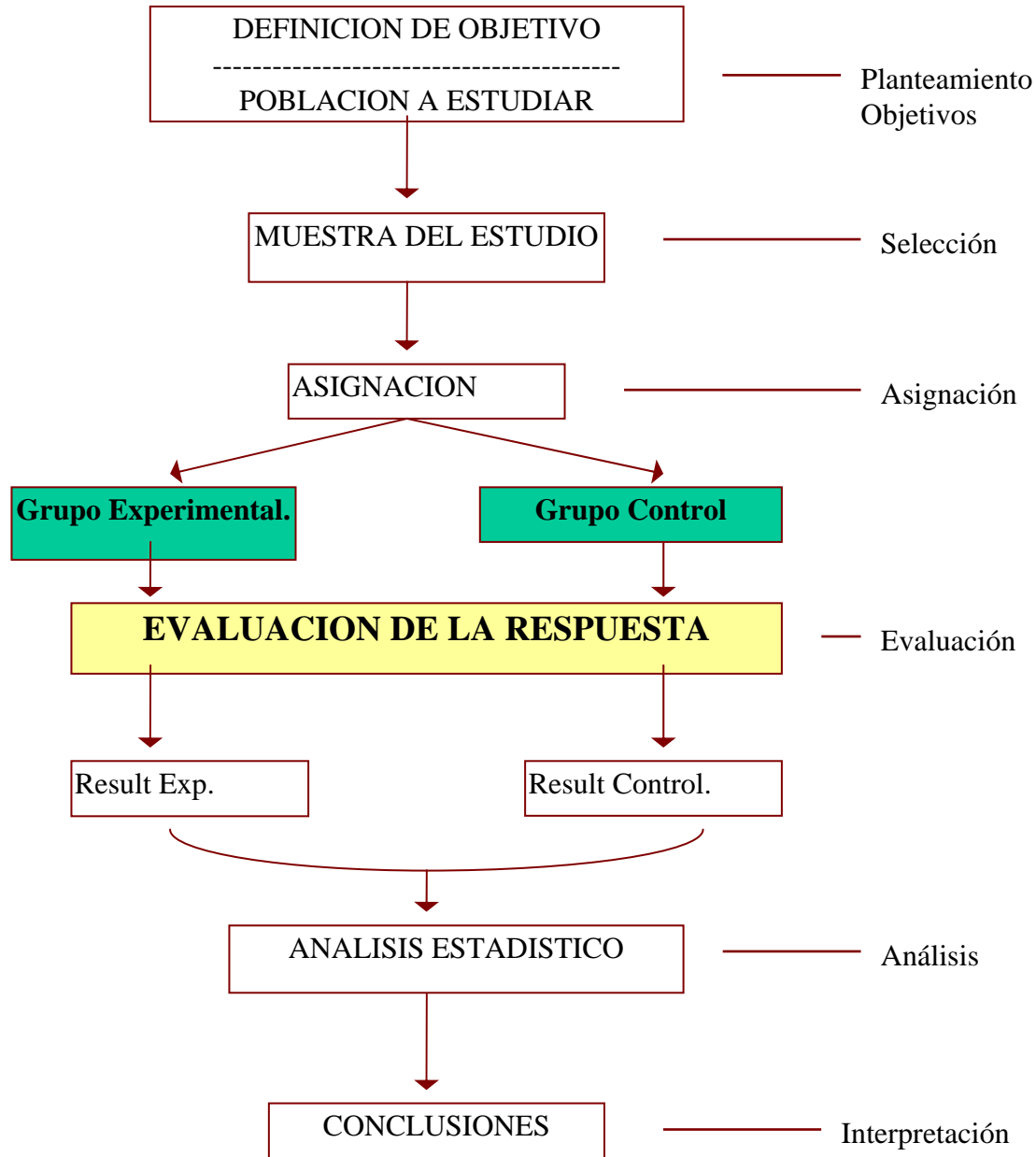
# Homogeneidad entre grupos

Una vez finalizado el ensayo clínico debemos asegurarnos que los grupos en comparación son similares en:

- Características demográficas:
  - Edad y sexo.
  - Raza.
- Factores pronósticos:
  - Gravedad de la enfermedad.
  - Enfermedades concomitantes.
  - Hábitos.
- Parámetros clínicos, bioquímico, inmunológicos.
- Fármacos concomitantes.

Table 1. Baseline characteristics of randomised population. Figures are means (SD) unless stated otherwise

	<b>Placebo</b>	<b>Fluticasone propionate</b>
No of patients randomised	375	376
Age (years)	63.8 (7.1)	63.7 (7.1)
Women	97	94
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (4.7)	24.5 (4.8)
Evidence of atopy*	91	103
Smoked throughout trial	147	137
Former smoker throughout trial	172	176
Smoking pack years at randomisation	44 (34)	44 (30)
Previous use of regular inhaled corticosteroids	214	192
Lung function at visit 0:		
After salbutamol (400 µg) FEV1	1.40 (0.48)	1.42 (0.47)
As % predicted normal	50.0% (14.9%)	50.3% (14.9%)
Change in FEV1 after salbutamol (400 µg)	0.13 (0.10)	0.13 (0.10)
As % predicted normal	4.4% (3.4%)	4.4% (3.5%)
After salbutamol (400 µg) FVC	3.29 (0.80)	3.37 (0.82)
After salbutamol (400 µg) FEV1:FVC	43.0% (11.0%)	43.0% (12.0%)
Baseline (average of visit 1 and 2)§:		
FEV1 before bronchodilator	1.23 (0.47)	1.25 (0.44)
FEV1 after bronchodilator (salbutamol 400 µg and ipratropium bromide 80 µg)	1.40 (0.49)	1.42 (0.47)
Respiratory questionnaire total score¶	49.9 (17.4)	47.7 (17.6)



# Sesgos de evaluación

- Definición:

Un sesgo de evaluación es aquel que se introduce durante la evaluación de la respuesta a los tratamientos del ensayo.

- El sesgo de evaluación puede ser introducido por:
  - por la persona que administra el tratamiento,
  - por el paciente que lo recibe,
  - el investigador que evalúa o analiza los parámetros de evaluación,
  - por aquellos que escriben el informe o publicación.
- El sesgo de evaluación puede introducirse durante:
  - La evaluación y recogida de los datos.
  - Durante el análisis e interpretación de los resultados.

¿Como se controla el sesgo de  
evaluación?

# Enmascaramiento

- Definición:

Serie de medidas o precauciones que se toman con el fin de que, a lo largo del estudio, bien el paciente, bien el médico o ambos, y aquellos que evalúan de alguna manera la respuesta a los tratamientos desconozcan el tratamiento administrado.

- Objetivo y uso:

- Evitar los sesgos en la evaluación de la respuesta por el paciente y el médico.
- Permitir el uso de placebo

- Tipos de enmascaramiento:

- Simple ciego/enmascaramiento.
- Doble ciego/enmascaramiento.
- Triple ciego/enmascaramiento.
- Evaluador ciego.
- Doble engaño.

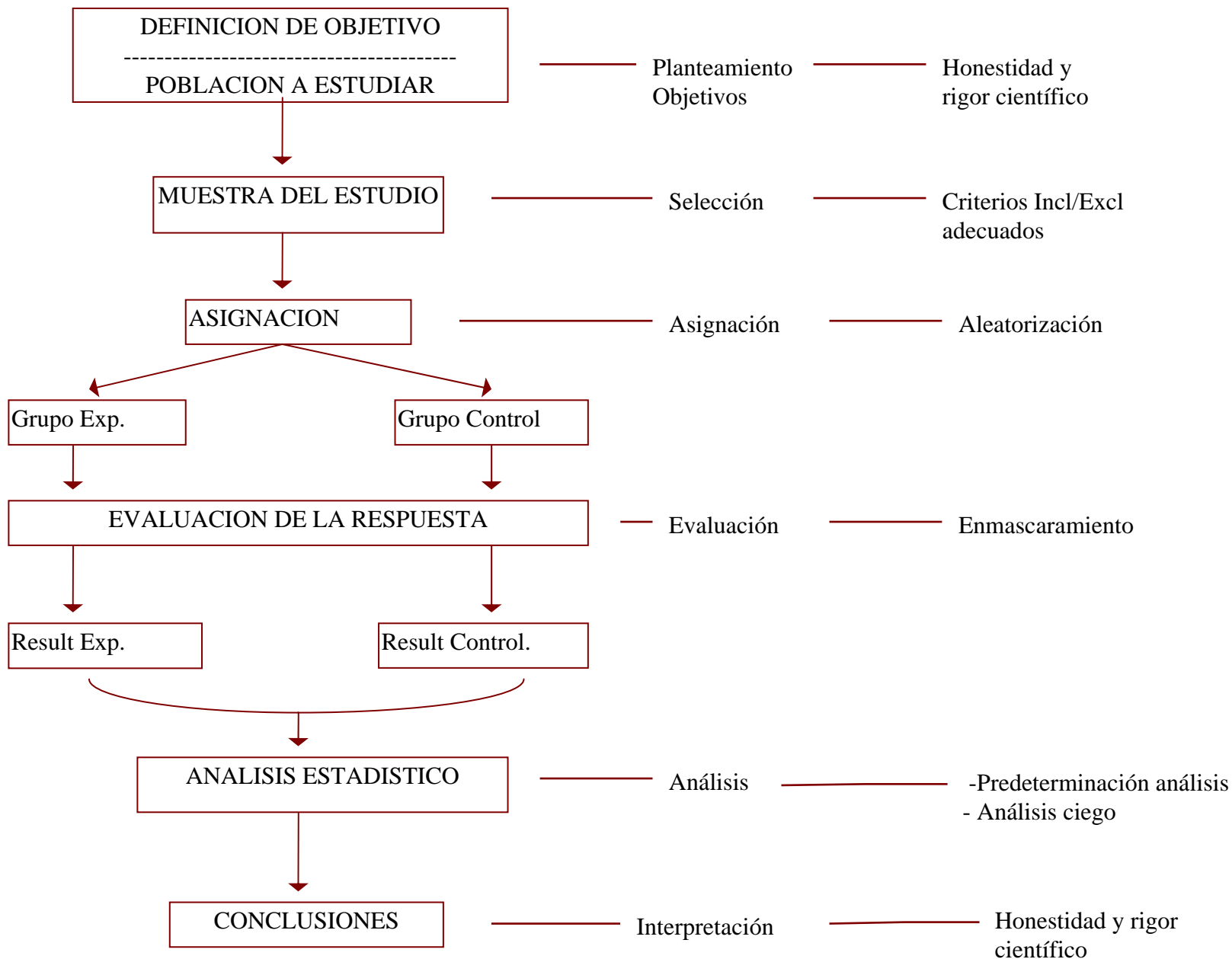
Pérdida de peso y dificultad para seguir la dieta según el tratamiento realmente asignado y el que cree el paciente que le ha sido asignado

Tratamiento real	creencia	pérdida de peso (kg)	dificultad* en la dieta	pacientes con efectos adversos
Medicación	Medicación	5.7 ± 2.5 †	44.7 ± 29.7 †	82.3%
	Placebo	3.4 ± 3.2	55.6 ± 23.4 †	47.8%
Placebo	Medicación	3.8 ± 3.6 †	41.5 ± 28.2 †	70.0%
	Placebo	2.1 ± 2.9	76.4 ± 25.8	35.7%

Los datos se expresan como la media ± DE

\* 0, muy fácil; 100, muy difícil

† Significativamente mayor que el placebo-placebo (P < 0.05)



# Sesgo por uso inadecuado de retiradas y abandonos

- Se introduce cuando no se tiene en cuenta ni los pacientes ni las razones, similares o diferentes, por las que los pacientes son retirados o abandonan el estudio.
- Métodos de control:
  - Análisis por intención de tratar.
  - Análisis de sensibilidad mediante el uso del “peor escenario”.

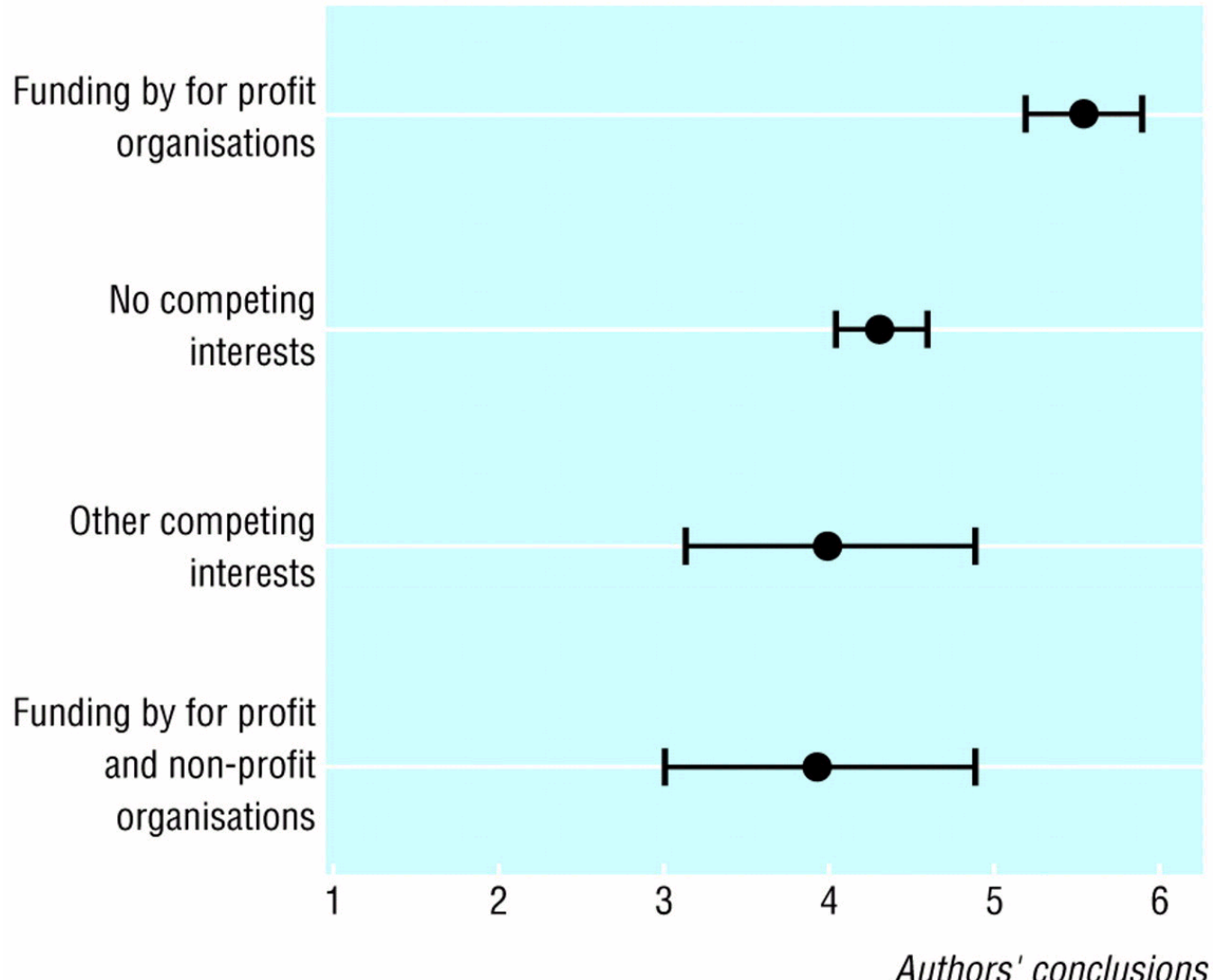
# Sesgos en la diseminación de los resultados.

- Sesgo de publicación.
- Sesgos por la lengua de publicación.
- Sesgo por el país de publicación.
- Sesgo por retraso en la publicación.
- Sesgo de la “gran novedad”
- Sesgo de la “publicación múltiple”

# Sesgos en la interpretación de los resultados por el lector.

- Sesgo del “rival”.
- Sesgo del “amiguete”.
- Sesgo del “favor debido”.
- Sesgo del hábito personal.
- Sesgo corporativista.
- Sesgo moral.
- Sesgo de coincidencia con la práctica clínica o experiencia previa.
- Sesgo de la medicina alternativa/tradicional.
- Sesgo de la financiación de ensayo.
- Sesgo del investigador “renombrado”.
- Sesgo de la revista con “alto factor de impacto”.
- Sesgo del “mega-ensayo”.
- Sesgo del “criticismo”

Association between competing interests and authors' conclusions:  
epidemiological study of randomised clinical trials published in the  
*BMJ* (Kjaergard & Nielsen; *BMJ* 2002;325:249)



# JERARQUIA METODOLOGICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ESTUDIOS.

- Ensayo clínico controlado aleatorizado. } CAUSALIDAD
    - Estudio controlado de cohorte.
      - Estudios de tipo caso-control.
        - Series de casos.
- ASOCIACIÓN

## BIBLIOGRAFIA

- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effect in controlled clinical trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
- Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990;335:149-53.
- Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983;309:1359-61.
- Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I. Therapy. *Stat Med* 1989;8:441-54.
- Schulz KF, Grimes DA, Altman DG, Hayes RJ. Blinding and exclusions after allocation in randomised controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology. *BMJ* 1996;312:742-4.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay DM. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12:195-208.
- Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385-9.
- Ioannidis JPA. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials: a survival analysis. *JAMA* 1998;279:281-6.
- Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
- Koren G, Klein N. Bias against negative studies in newspaper reports of medical research. *JAMA* 1991;266:1824-6.
- McNutt RA, Evans AT, Fletcher RH, Fletcher SW. The effects of blinding on the quality of peer-review. A randomized trial. *JAMA* 1990;263:1371-6.
- Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clin Trials* 1995;16:62-73.
- Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 1997;350:326-9.
- Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *BMJ* 1996;313:570-1