



## Módulo 1

# Ensayos Clínicos

**Autor**

**Dr. Carlos Daniel Tajer**

**Abril de 2007**

## ÍNDICE

<b>1. ENSAYOS CLÍNICOS.....</b>	<b>3</b>
1.1. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS. CONCEPTOS Y NOMENCLATURA HABITUAL .....	3
1. <i>Introducción</i> .....	3
1.2. DISEÑO DE ESTUDIOS. NOMENCLATURA BASICA.....	7

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



1.2.1. Clasificación según la influencia del observador sobre los fenómenos analizados .....	8
1.2.1.1 Observacional: .....	8
1.2.1.2. Experimental: .....	9
1.2.2. Clasificación de acuerdo a la recolección de datos .....	9
1.2.2.1. Prospectivo: .....	9
1.2.2.2. Retrospectivo: .....	10
1.2.3. Clasificación de acuerdo al momento de la definición de los puntos finales o subgrupos .....	10
1.2.3.1. Hipótesis y análisis prospectivos o retrospectivos .....	10
1.2.4. Clasificación de acuerdo al tiempo establecido para la recolección de información y seguimiento .....	12
1.2.4.1. De corte transversal (cross-sectional):.....	12
1.2.4.2. De seguimiento longitudinal: .....	13
1.3. ESTUDIOS OBSERVACIONALES .....	13
1.3.1. Estudios de Caso-Control.....	15
1.3.2. Ensayos de cohorte.....	17
1.3.3. Estudios de corte transversal .....	17
1.3.3.1. Relevamientos , encuestas, estudios de métodos diagnósticos.....	17
1.4. ENSAYOS CLÍNICOS EXPERIMENTALES (CON INTERVENCIÓN) .....	18
1.4.1. Ensayos controlados o no controlados. ....	19
1.4.1.1. No controlado .....	19
1.4.1.2. Controlado .....	20
1.4.1.2.1. Grupos paralelos .....	20
1.4.1.2.2. Propio individuo como control.....	20
1.4.2. De acuerdo a la asignación de tratamiento en los estudios controlados.....	20
1.4.2.1. Asignación randomizada o aleatorios .....	20
1.4.2.2. Asignación no randomizada .....	21
1.5. ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS .....	21
1.5.1. De acuerdo a la intención de la exploración evaluada .....	23
1.5.1.1. Explicativo o fisiopatológico (explanatory):.....	23
1.5.1.2. Pragmático (pragmatic): .....	23
1.5.2. Estudio de eficacia (efficacy) o efectividad (effectiveness) .....	24
1.5.2.1. Eficacia:.....	24
1.5.2.2. Efectividad:.....	24
1.5.2.3. De acuerdo al efecto esperado de la nueva intervención: ventaja versus equivalencia.....	25
1.5.3. De acuerdo a como los participantes reciben la intervención .....	26
1.5.3.1. Diseño paralelo o cross-over (cruzado).....	26
1.5.4. De acuerdo al número de participantes .....	29

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



1.5.4.1. Un solo paciente .....	29
1.5.4.2. Número fijo .....	29
1.5.5. De acuerdo al conocimiento que tiene el investigador y el participante del tratamiento.....	30
1.5.5.1. Abierto .....	30
1.5.5.2. Simple ciego: .....	30
1.5.5.3. Doble ciego (double blind) .....	31
1.5.5.4. Triple y cuádruple ciego: .....	31
1.6. ENSAYOS FARMACOLÓGICOS Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA .....	32
1.6.1. Fase I.- Fisiopatológicos, farmacocinética y seguridad .....	32
1.6.2. Fase II.-Efectos terapéuticos, evaluación inicial .....	32
1.6.4. Fase IV: Evaluación postmarketing .....	33
1.7. CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL PUNTO DE INTERÉS CLÍNICO .....	33

## 1. Ensayos clínicos

### MÓDULO I.

#### 1.1. Diseño de los estudios clínicos. Conceptos y nomenclatura habitual

##### 1. Introducción

Una de las mayores contribuciones al progreso del pensamiento médico ha sido la introducción de los estudios clínicos en la investigación médica de los últimos cincuenta años. Hoy constituyen la mejor fuente de información para fundamentar la incorporación de nuevas prácticas y la toma de decisiones frente al paciente. El conocimiento de las herramientas conceptuales y técnicas de los ensayos clínicos

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



se han hecho necesarios no sólo para el profesional orientado a la investigación clínica sino incluso para el médico asistencial que lo requiere para poder interpretar adecuadamente la validez de la información publicada. Aunque los "ensayos clínicos randomizados y controlados" (ECR), en inglés "randomized controlled clinical trials (RCT)", configuran el diseño más sólido para la evaluación de nuevas intervenciones y la cuantificación de su efecto, esto de ninguna manera excluye el valor de los estudios observacionales bien hechos en sus diferentes modalidades así como otros diseños alternativos. ***Podemos intentar definir ensayo clínico como una experiencia planificada que involucra pacientes y está diseñada para dilucidar un conocimiento fisiopatológico, diagnóstico, evolutivo, o el tratamiento más apropiado de pacientes futuros con una determinada condición médica. La característica esencial de un Ensayo Clínico es que utiliza resultados basados en una limitada muestra de pacientes para hacer inferencias de cómo debe ser llevado el enfoque de los problemas a la población de pacientes que requerirán de estos procedimientos en el futuro.***

Los ensayos clínicos pueden ser aplicados a la investigación de factores de riesgo, drogas, procedimientos técnicos (cirugía, kinesiología, prótesis), estrategias hospitalarias (guardia general vs internación en terapia intensiva vs internación domiciliaria), recomendaciones médicas (dieta, ejercicio), y a toda otra acción que se ejerza en la práctica médica.

El médico que intente mantenerse actualizado deberá a lo largo de su carrera desarrollar una disciplina de lectura de las publicaciones médicas y es deseable que en diferentes ocasiones pueda proponer y llevar a cabo ensayos de diferente índole. Hemos aprendido en las últimas dos décadas que los estudios comunitarios de grandes dimensiones y con participantes de instituciones de variada

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



complejidad tienen un gran impacto sobre la práctica médica, mayor que los originados en centros de muy alta complejidad y estructura académica. Incluso puede preverse que con la sistematización de la información y el progreso de las herramientas conceptuales la práctica médica cotidiana, aun la ambulatoria, se transforme en un escenario permanente de la investigación clínica. Resumimos los pasos de un ensayo clínico en la tabla I. En otras secciones se discute la elaboración de la idea y de las preguntas de la investigación clínica

**TABLA I:  
Pasos de un ensayo clínico**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



**1) Idea**

Idea original, consulta bibliográfica, hipótesis.

**2) Propósito del Estudio:**

Definición precisa de Objetivos e hipótesis

Tipo de paciente

Tratamiento a ser comparado

Métodos de evaluación de la respuesta al  
tratamiento (end points)

**3) Diseño del estudio y protocolo escrito.**

Requisitos científicos, éticos y organización

Aspectos cruciales:

Tamaño de la muestra

Evitar sesgo (*bias*).

**4) Desarrollo del trial**

**5) Análisis de los resultados.**

Estadística descriptiva.

Evaluación estadística de la hipótesis

**6) Sacar conclusiones. Publicar los resultados.**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**

**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**

**1034 Buenos Aires – Argentina**

**Tel./Fax: (011) 4952-4112**

**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**

**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



Un mismo problema puede ser explorado desde varias aproximaciones, formulando diferentes preguntas que implican diferentes diseños de la investigación. En este primer capítulo comenzaremos a familiarizarnos con las definiciones y nomenclaturas habituales utilizadas en los ensayos clínicos. En las más comunes usaremos también su equivalente en inglés.

## **1.2. Diseño de Estudios. Nomenclatura basica**

Existen diferentes maneras de clasificar a los estudios clínicos, y en muchos casos se requiere una serie de conceptos para describirlo con exactitud. Muchas de las denominaciones no son excluyentes y adoptan ángulos complementarios. Es así como el mismo ensayo puede ser denominado prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado, pragmático. Cada uno de estos aspectos no está contenido necesariamente en el otro, y no existe un criterio único de clasificación.

### **Tabla 2.**

#### **Nomenclatura Básica de los ensayos clínicos**

<b>Influencia del observador sobre los fenómenos analizados</b>
---

Observacional
---------------

Experimental
--------------

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



**De acuerdo a la recolección de datos**

Prospectivo  
Retrospectivo

**De acuerdo al momento de la definición de los puntos finales o subgrupos**

Análisis prospectivo  
Análisis retrospectivo

**De acuerdo al tiempo establecido para la recolección de información y seguimiento**

De corte transversal (*cross-sectional*)  
De seguimiento longitudinal

**1.2.1. Clasificación según la influencia del observador sobre los fenómenos analizados**

**1.2.1.1 Observacional:**

Colecciona información sin efectuar ningún tipo de interferencia con la evolución. Como ejemplo podemos tomar la evaluación de la prevalencia de una patología, la implicancia pronóstica de un hallazgo, los estudios de diagnóstico.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



Ejemplos: prevalencia de diabetes y tratamientos utilizados para su control en pacientes que acuden a consultorios externos de clínica médica, niveles de creatinina en pacientes añosos de acuerdo a sus niveles de hipertensión arterial, implicancias pronósticas del peso al nacer respecto del desarrollo pondoestatural en el primer año de vida, etc.

Hay temas que, por motivos éticos, solamente pueden evaluarse en humanos mediante estudios observacionales. Por ejemplo, la toxicidad fetal de medicamentos.

#### **1.2.1.2. Experimental:**

El investigador modifica o afecta algo que ocurrirá a los individuos del estudio. Como ejemplo clásico tenemos los ensayos clínicos randomizados para evaluar diferentes intervenciones. Ejemplos: todos los ensayos de intervenciones terapéuticas con fármacos, modificación de la precisión diagnóstica de infarto de miocardio luego de un curso de electrocardiografía a los médicos de guardia, efectos de la recomendación de dejar de fumar en el consultorio sobre la suspensión del hábito tabáquico, etc. Debido a que existe el prurito (injustificado) de llamar experimental a estudios en humanos, muchas veces se los denomina “estudios de intervención”

#### **1.2.2. Clasificación de acuerdo a la recolección de datos**

##### **1.2.2.1. Prospectivo:**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



La recolección de datos se inicia con el estudio, generalmente de acuerdo a una ficha o historia clínica común. En inglés se denomina CRF (*case report form*).

Todos los ensayos experimentales son por definición prospectivos, pero también es habitual que los ensayos observacionales sean prospectivos: prevalencia de dislipemia en hipertensos que consultan, evolución alejada de los pacientes luego de una angina inestable de acuerdo a los niveles de troponina al ingreso, etc.

#### **1.2.2.2. Retrospectivo:**

Utiliza datos de banco, historias clínicas, etc. Es obvio que la recolección retrospectiva tiene grandes desventajas pero es la única vía válida en diferentes circunstancias. Por ejemplo, en las búsquedas epidemiológicas frente a un brote de patología, o en los estudios caso control de enfermedades poco comunes. Ejemplos: análisis de la prevalencia histórica de infecciones puerperales en los últimos cinco años de un servicio y su relación con el nivel nutricional materno, estudio caso control de prevalencia de encefalopatía espongiiforme en pacientes vegetarianos versus dietas comunes cárneas.

#### **1.2.3. Clasificación de acuerdo al momento de la definición de los puntos finales o subgrupos**

##### **1.2.3.1. Hipótesis y análisis prospectivos o retrospectivos**

En la planificación de un estudio se definen en forma prospectiva tanto los criterios con los cuales se analizarán los resultados denominados **puntos finales**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



(*end points*), como los grupos que se compararán en forma general así como los subgrupos fundamentales. Por ejemplo, puede establecerse que el punto final de un estudio de pacientes diabéticos es la mortalidad alejada comparando el control de la hipercolesterolemia con drogas versus dieta, y que además del efecto sobre la población general se analizará si el efecto fue diferente de acuerdo a diabetes tipo I o II. El análisis se efectúa al final del estudio y es denominado **prospectivo**.

Ocurre con frecuencia que al finalizar el estudio afloran observaciones inesperadas, como por ejemplo que la mortalidad no se modifique en forma general pero sí en los pacientes mayores de 70 años con diabetes tipo II. Esta observación, que puede ser analizada en forma estadística y mostrar un resultado muy significativo, es denominada hipótesis retrospectiva o *data derived results*, es decir, ideas derivadas de los resultados de los datos y no del diseño o de la hipótesis. La validez de esta información es menor que la planeada prospectivamente pero puede aportar un material valioso para nuevos ensayos clínicos o fisiopatológicos.

Dos ejemplos:

Hipótesis derivada de los datos que no se confirma: el estudio GISSI, que evaluó el rol de la estreptoquinasa en la fase aguda del infarto, demostró una reducción de la mortalidad del 20%. Sin embargo, no se observó esa caída en los pacientes con infarto previo mientras que fue muy acentuada en lo que no lo tenían. Esto generó la hipótesis (“retrospectiva”, “derivada de los datos”) de que el infarto previo condicionaba una respuesta diferente a la estreptoquinasa. Sin embargo, en otro estudio de diseño similar, el ISIS II, se confirmó la reducción de la mortalidad del 20%, más acentuada en los pacientes con infarto previo y menos en su ausencia, es

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



decir, al revés que el estudio previo. Tomados en conjunto, el efecto de la estreptoquinasa era similar con o sin infarto previo.

Hipótesis derivada de los datos que se confirma: Un ejemplo histórico importante ha sido la observación de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con insuficiencia cardíaca entre los que se incluyen muchos con enfermedad coronaria avanzada, redujeron la incidencia de infarto y necesidad de revascularización coronaria en el seguimiento, observación que no estaba contemplada entre las hipótesis del estudio.<sup>1</sup> Esto generó estudios prospectivos, como el HOPE <sup>2</sup> que han confirmado la capacidad de estas drogas de prevenir eventos coronarios en pacientes de riesgo aun sin insuficiencia cardíaca. En ambos casos la recolección de datos ha sido prospectiva, pero la exploración conceptual es retrospectiva.

Debe quedar claro entonces que los términos **prospectivo** y **retrospectivo** pueden utilizarse tanto para la forma de recolección de datos, como también para denominar las hipótesis exploradas en estudios prospectivos: si estaban incluidas en el protocolo se denominan análisis prospectivos y si surgen de la observación de los datos retrospectivos.

#### **1.2.4. Clasificación de acuerdo al tiempo establecido para la recolección de información y seguimiento**

##### **1.2.4.1. De corte transversal (cross-sectional):**

Los pacientes son observados en una sola ocasión o un período breve: una entrevista o internación. Son ejemplos clásicos los relevamientos o encuestas:

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



prevalencia de hiperuricemia en diabéticos insulino dependientes, consumo de alcohol en adolescentes, etc.

#### **1.2.4.2. De seguimiento longitudinal:**

Investiga sucesos a lo largo de un tiempo, contando con una evaluación basal. Es característico para ensayos observacionales de factores de riesgo (estudios de cohorte), o el valor pronóstico de un criterio clínico o aportado por estudios complementarios. Ejemplos: valor pronóstico del colesterol en el desarrollo de Alzheimer, evolución de los recién nacidos de bajo peso, etc. Por definición, la mayoría de los ensayos de intervención requieren un seguimiento longitudinal: efectos de los estrógenos en la prevención de la fractura de cadera en pacientes añosas, etc..

Los estudios experimentales o de intervención habitualmente son prospectivos y longitudinales.

Los estudios observacionales pueden ser prospectivos o retrospectivos, y a su vez de seguimiento longitudinal (grupo seguido a lo largo de un período) o de corte transversal (encuesta, relevamiento).

En la figura 1. se resumen algunos criterios sencillos para identificar en forma rápida el diseño del ensayo que estamos leyendo o definir un proyecto propio.

### **1.3. Estudios observacionales**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



A pesar de la popularidad de los ensayos clínicos randomizados, existen numerosos problemas médicos de gran relevancia que no pueden investigarse con esa técnica. Veremos a continuación diferentes diseños de estudios observacionales. En la tabla 3 y figura 1 se resume la diferencia conceptual entre estudios experimentales y observacionales, y se enumeran los diferentes tipos de ensayos observacionales.

Tabla 3

### **ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

Estudio CASO-CONTROL

Estudios de COHORTE

Estudios de CORTE TRANSVERSAL

Relevamientos

Encuestas

Métodos diagnósticos.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**

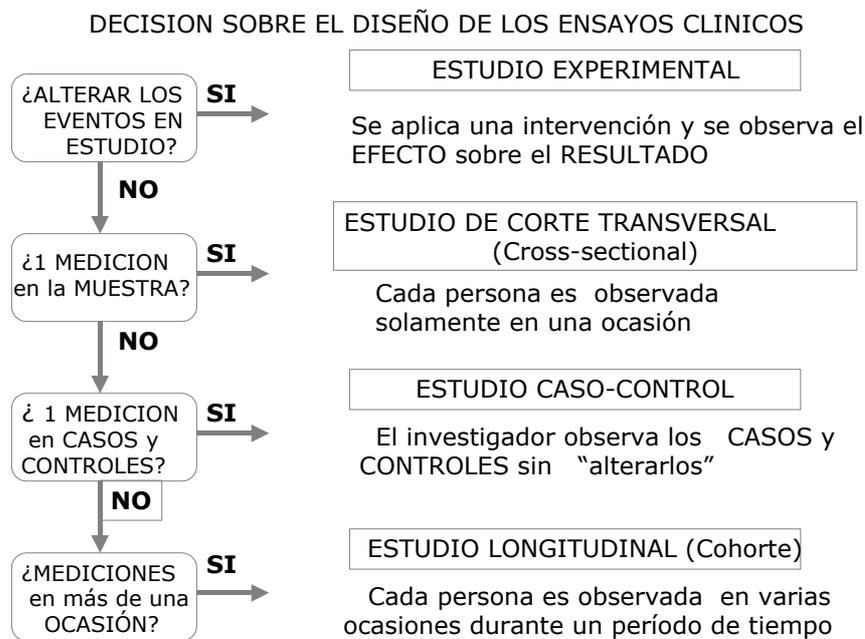


Figura 1.

### 1.3.1. Estudios de Caso-Control

Son estudios habitualmente retrospectivos, en los que se compara los antecedentes de los pacientes que padecen una patología (denominados casos) con un grupo de personas que no han padecido la enfermedad (denominados controles), seleccionadas por sus características similares desde el punto de vista demográfico.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



Ejemplo: comparar el consumo histórico de tabaco en pacientes con cáncer de pulmón vs pacientes sin esta patología

Pueden también ser diseñados y llevados a cabo en forma prospectiva. Una de las grandes virtudes es que se trata de un método sencillo y económico, y que puede ser efectuado en forma rápida. Tiene también muchas desventajas derivadas de su diseño que deben ser contempladas para evitar los **sesgos (Bias)** implícitos.

Un ejemplo de un excelente estudio prospectivo caso control en este tema ha sido el FRICAS <sup>3</sup>, en el cual se efectuó una recolección prospectiva de datos en cada caso con infarto en una serie de instituciones. Para cada caso de infarto que ingresara a la Unidad Coronaria, se elegía como control un paciente de igual edad y sexo internado por una patología accidental u ocasional (traumatismo, apendicitis), y se comparó la implicancia de riesgo de un número grande de variables (consumo de tabaco, carne y pollo, historia de hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, etc.). Es el método ideal para la evaluación de factores de riesgo en problemas poco comunes, como los efectos adversos graves de fármacos: supongamos que se presentan 12 casos de muerte súbita en adolescentes, y en la búsqueda de factores de riesgo se detecta que 6 de ellos estaban tomando una anfetamina por trastornos de la atención. Dado que el uso de estos fármacos es muy común, estimar si pudo o no haber tenido una influencia requiere comparar contra un grupo control. Podríamos en tal sentido elegir un grupo de adolescentes de la misma edad, sexo, sector social, nivel educacional, y comparar si son o no usuarios en la misma proporción. Supongamos que en 36 adolescentes (tres “controles” por “caso”), solo 2 están tomando anfetaminas, aún sin entrar en cálculos estadísticos nos haría pensar que si el uso de anfetaminas se da en sólo 2/36 controles, menos de un 10%, mientras que la mitad de las muertes

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



súbitas están utilizando anfetaminas, están pueden ser tomadas como un grave factor de riesgo.

### **1.3.2. Ensayos de cohorte**

Estudio prospectivo longitudinal o de seguimiento (follow-up). Definida una población inicial, se observa el desarrollo de determinadas patologías y su relación con diversos factores. Es más caro, lleva tiempo, y es inapropiado para enfermedades poco frecuentes porque requeriría cantidades inmensas de pacientes. Tiene obvias ventajas respecto de los estudios caso-control, porque al ser prospectivo permite una recolección de datos más rigurosa. El ejemplo quizá más importante en la historia de la medicina contemporánea fue el estudio de Framingham donde un grupo de habitantes de esa ciudad fue tomada como cohorte y participó de un ensayo prospectivo desde 1949 hasta la actualidad. La observación de los parámetros clínicos y de laboratorio iniciales y la detección prospectiva de diferentes patologías y eventos permitió establecer con solidez muchos de los conceptos actuales de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.<sup>4</sup>

### **1.3.3. Estudios de corte transversal**

#### **1.3.3.1. Relevamientos , encuestas, estudios de métodos diagnósticos.**

Toda la información es recolectada al mismo tiempo dado que los pacientes sólo son contactados una vez o durante un período corto. Cuando son meramente

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



descriptivos se denominan *Surveys* (relevamientos o encuestas.). Ejemplo: consumo de aspirina en la población ambulatoria, niveles de presión arterial en adolescentes, asociación de factores de riesgo con eventos, evaluar la intención de voto antes de las elecciones. Es la forma habitual de evaluar la exactitud de un test diagnóstico: utilidad del interrogatorio en la diferenciación de la etiología de cuadros sincopales, valor de la determinación de troponina en el servicio de guardia para el diagnóstico de infarto de miocardio, etc.

#### **1.4. Ensayos clínicos experimentales (con intervención)**

##### **Tabla 4. Nomenclatura de ensayos clínicos de intervención**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



*Ensayos de acuerdo al grupo control*

No controlado

Controlado

Grupos paralelos

Propio individuo como control

*De acuerdo a la asignación de tratamiento en los estudios controlados*

Asignación randomizada o aleatorios

Asignación no randomizada

Ensayos de preferencia

### **1.4.1. Ensayos controlados o no controlados.**

#### **1.4.1.1. No controlado**

Se evalúan los efectos de una intervención sobre una población sin un grupo control para ser comparada. Es la forma habitual de reporte de series de casos. Ejemplo: tasa de complicaciones de la laparoscopia en la cirugía vesicular, efecto hemodinámico de la dopamina en pacientes hipotensos en cuidados intensivos.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



## **1.4.1.2. Controlado**

### **1.4.1.2.1. Grupos paralelos**

Un grupo de los pacientes recibe el tratamiento o la intervención a explorar y otro grupo no la recibe (puede recibir otro tratamiento, placebo o nada). Ejemplo: efectos de la claritromicina comparado con el de la amoxicilina sobre la resolución de las infecciones respiratorias extrahospitalarias, efecto sobre el hábito tabáquico de la recomendación reiterada en las consultas de no fumar comparado con la ausencia de comentario sobre el tema en el consultorio.

### **1.4.1.2.2. Propio individuo como control**

El paciente es asignado a dos etapas de tratamiento (con diferentes intervenciones o placebo). El análisis se efectúa comparando los efectos en las dos etapas.

## **1.4.2. De acuerdo a la asignación de tratamiento en los estudios controlados**

### **1.4.2.1. Asignación randomizada o aleatorios**

Los pacientes son asignados a uno u otro tratamiento, medición o secuencia de cualquier tipo, por un método de azar: sorteo, programa de computación. (del latín, Alea: dado).

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



#### 1.4.2.2. Asignación no randomizada

Los pacientes son asignados según criterios médicos o de preferencia. Ejemplo: frente a una patología que tiene solución médica y quirúrgica, se selecciona para cirugía a aquellos pacientes que prefieren operarse y para tratamiento médico a aquellos que prefieren no operarse, y se comparan los resultados. En los próximos módulos iremos discutiendo las virtudes y limitaciones de cada una de estas formas de ensayo clínico.

### 1.5. Ensayos clínicos randomizados

Los ensayos más valorizados por la investigación clínica son los denominados Ensayos clínicos randomizados (ECR) o en inglés Randomized controlled clinical trials (RCT).

**Tabla 5. Nomenclatura de ensayos clínicos randomizados.**

<i>De acuerdo a la intención de la exploración evaluada</i> Explicativo o fisiopatológico (explanatory) Pragmático (pragmatic)
<i>Estudio de eficacia (efficacy) o efectividad (effectiveness)</i> Eficacia Efectividad

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"  
1034 Buenos Aires – Argentina  
Tel./Fax: (011) 4952-4112  
E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)  
[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)



*De acuerdo al efecto esperado de la nueva intervención: ventaja versus equivalencia*

Ventaja clínica  
Equivalencia

*De acuerdo a como los participantes reciben la intervención*

Paralelo  
Cross-over o cruzado  
Diseño Factorial

*De acuerdo al número de participantes*

Un solo paciente  
Número fijo - de número pequeños hasta los ensayos de grandes dimensiones  
Secuencial

*De acuerdo al conocimiento que tiene el investigador y el participante del tratamiento*

Abierto  
Simple ciego  
Doble ciego  
    Double dummy  
Triple y cuádruple ciego

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



## **1.5.1. De acuerdo a la intención de la exploración evaluada**

### **1.5.1.1. Explicativo o fisiopatológico (explanatory):**

Intenta responder la pregunta sobre la existencia de un efecto o acción real de un tratamiento o intervención, o su mecanismo íntimo. Requiere una evaluación "limpia" (contra placebo, grupos muy seleccionados, washout prolongados, dosis fijas, puntos finales muy exactos y rígidos). Puede tener puntos finales fisiológicos: nivel de presión arterial, nivel de glucemia. Ejemplo: efecto de la insulina en bomba sobre los niveles de glucemia a las 12 horas en pacientes con cetoacidosis diabética, tasa de reducción de colesterol y triglicéridos con gemfibrozil en dosis bajas o altas.

### **1.5.1.2. Pragmático (pragmatic):**

Intenta responder no sólo si el tratamiento o la intervención actúan, sino todas las consecuencias de su uso en un contexto similar a la práctica clínica. Implica una evaluación más ajustada a la población promedio, contra placebo o tratamientos convencionales, grupos menos seleccionados, dosis ajustables. Puede tener puntos finales más blandos: calidad de vida o función sexual, o de implicancia epidemiológica: tasa de mortalidad o infarto. Ejemplo: efecto del gemfibrozil comparado con placebo sobre la mortalidad posinfarto en pacientes con hipertrigliceridemia moderada.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



Los estudios pragmáticos tienen una más rápida translación a la práctica clínica, en la medida en que la selección de pacientes y las condiciones del estudio se asemejen a la misma.

## **1.5.2. Estudio de eficacia (efficacy) o efectividad (effectiveness)**

### **1.5.2.1. Eficacia:**

Investigan si la intervención actúa en los pacientes que los reciben. Tienden a ser estudios explicativos (fisiopatológicos), con intervenciones muy controladas (ejemplo: efecto de la administración de un fármaco cada 6 horas sobre la presión arterial). Requiere una elevada complacencia o adherencia al tratamiento.

### **1.5.2.2. Efectividad:**

Investiga si la intervención actúa en los pacientes a la cual es indicada en un contexto similar a la práctica clínica habitual. Son estudios habitualmente pragmáticos, más flexibles. Ejemplo: ese mismo fármaco que es eficaz para controlar la presión arterial en forma estable al administrarse cada seis horas durante un período breve, resulta inefectivo en la práctica clínica porque los pacientes no cumplen el tratamiento en forma adecuada por la incomodidad de la dosificación.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



### **1.5.2.3. De acuerdo al efecto esperado de la nueva intervención: ventaja versus equivalencia**

#### **1.5.2.3.1. Ventaja clínica:**

Es el diseño más frecuente de ensayos controlados, en el cual se evalúa si un tratamiento nuevo es superior a otro previo o placebo. La hipótesis es que el nuevo fármaco generará un beneficio superior a lo obtenido con las estrategias previas.

#### **1.5.2.3.2. Equivalencia:**

Investigan si dos intervenciones aportan resultados similares (igualmente efectivas).

Este diseño es menos frecuente, y ha sido utilizado en los últimos años para comparar tratamientos nuevos con tratamientos considerados exitosos previamente, en los que se espera igualar los resultados aportando alguna ventaja adicional. Esta ventaja puede ser el costo, la vía de administración, la frecuencia de la dosificación, etc. Ejemplo: antibióticos intravenosos versus orales en la endocarditis bacteriana, eficacia de un antihipertensivo de dosis única y liberación prolongada versus la misma droga distribuida en tres tomas diarias. Los estudios de bioequivalencia, cuyo objetivo es comprobar si 2 marcas de un mismo fármaco o dos formas farmacéuticas de una misma marca tienen igual biodisponibilidad, son un caso típico de estudio de equivalencia y están reglados por normas oficiales (FDA, ANMAT, etc.).

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



### **1.5.3. De acuerdo a como los participantes reciben la intervención**

#### **1.5.3.1. Diseño paralelo o cross-over (cruzado)**

##### **1.5.3.1.1. Paralelo:**

Cada grupo de pacientes en el estudio recibe tratamientos diferentes. Droga contra placebo o contra otra medicación. Ejemplo: efectos sobre la incidencia de infección posoperatoria de la terapéutica antibiótica profiláctica en cirugía torácica.

##### **1.5.3.1.2. Cross-over o cruzado.**

El ensayo cruzado es un caso particular de los diseños de propio individuo como control, en el cual se “cruzan” los tratamientos entre 2 grupos en períodos sucesivos. La randomización asigna el orden en que los pacientes deberán recibir cada uno de las intervenciones. Este diseño tiene una serie de requisitos básicos: Cuando abarca períodos prolongados de tratamiento, deben incluirse solo pacientes con enfermedades crónicas que no tengan cura absoluta, la condición de la enfermedad debe ser estable, y el efecto de las intervenciones debe ser rápido y de corta duración.

Ejemplo: efecto de dos drogas antiyaquecosas en pacientes con episodios frecuentes de jaquecas crónicas. Durante tres meses la mitad recibe la droga A y la mitad droga B, y en los tres meses subsiguientes se cruza el tratamiento. Al finalizar se comparan los efectos en el mismo paciente de la droga A y B sobre la

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



frecuencia y severidad de las crisis de jaqueca. Ambas drogas se evalúan de tal manera en todos los pacientes en diferentes períodos.

El diseño cruzado puede aplicarse también a condiciones agudas "estables" por períodos cortos. Ejemplo: comparar dos regímenes de asistencia respiratoria mecánica y sus efectos sobre la oxigenación tisular en pacientes con distress respiratorio. Durante 6 horas se aplica una técnica y 6 horas otra y se compara el resultado.

Es importante diferenciar el **diseño cruzado** del *fenómeno denominado de cross-over o cruzamiento* durante los ensayos clínicos. Si este cruzamiento es por error o por preferencia del médico a pesar de la asignación (al paciente le corresponde tratamiento médico pero el médico lo envía precozmente a cirugía sin motivo clínico), constituye un hecho grave que reduce la calidad de los resultados y si ocurre en muchos pacientes hace difícil su evaluación. El cruzamiento puede en otras circunstancias estar contemplado en el diseño original: por ejemplo, cuando se comparan estrategias médicas versus quirúrgicas iniciales. Cuando el paciente asignado a tratamiento médico necesita operarse este puede ser considerado un punto final del ensayo o una alternativa en la evolución, y no invalida el resultado en la medida que la indicación surja de motivos médicos definidos. Esto se discutirá con detalle más adelante en el curso.

### **1.5.3.1.3. Diseño Factorial**

En el diseño factorial los pacientes son randomizados a un determinado tratamiento versus control (A vs B) y los grupos delimitados a su vez randomizados para comparar otro tratamiento (C vs D). Permite así efectuar dos o

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



más ensayos clínicos comparativos simultáneamente en la misma población. La mitad de la población recibe el tratamiento A y la otra el B, y también una mitad recibe el C y la otra el D. Quedan delimitados cuatro grupos de tratamiento: A+C, A+D, B+C, y B+D. El análisis final se hace comparando A vs B y C vs D como si fueran dos estudios distintos en dos poblaciones diferentes. Luego se efectúa el análisis de los cuatro grupos por separado, para observar si la combinación de tratamientos ha influido sobre el resultado. Lo ideal es que los tratamientos tengan poca interacción entre sí.

Ejemplo: Estudio GISSI Prevenzione<sup>5</sup>. Evaluó vitamina E contra placebo y simultáneamente, suplemento de n3-PUFA contra placebo en pacientes posinfarto. Delimitó cuatro grupos: placebo-placebo, Vitamina E- Placebo, Vitamina E - n3 PUFA, n3 PUFA-placebo. El análisis final se efectuó como si fueran dos estudios separados: Vitamina E contra placebo y n3 Pufa contra placebo. En este caso la Vitamina E no se asoció a beneficios clínicos y sí el n3PUFA. No existió interacción entre los tratamientos.

Este diseño permite a su vez financiar como se efectuó en el estudio HOPE, sobre la base de una rama del estudio que puede tener interés para la industria farmacéutica (Ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora) la otra rama de interés sanitario pero no comercial (vitamina E)

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



## **1.5.4. De acuerdo al número de participantes**

### **1.5.4.1. Un solo paciente**

Estudios de n uno ( $N = 1$ ). Es un diseño adecuado para la selección de tratamientos en un paciente con una patología crónica y medicación compleja, en los que la respuesta pueda ser evaluada en forma reiterada. Probablemente constituye el estudio más factible en un consultorio, y es una forma confiable de evaluar la utilidad del tratamiento en un paciente individual. Ej: un paciente joven de 16 años con síndrome de dificultad en la atención fue tratado en forma alternativa (diseño cruzado, el paciente como control de sí mismo), randomizada (la secuencia de la administración del fármaco o placebo fue al azar) y doble ciego (ni el paciente ni el médico conocían en cada período que tomaba) con anfetaminas y placebo. En él no se observó ningún beneficio en la actividad escolar ni grupal. <sup>6</sup>

### **1.5.4.2. Número fijo**

#### **1.5.4.2.1. De número pequeños hasta los ensayos de grandes dimensiones**

Se establece antes de comenzar el estudio el cálculo de la muestra a investigar para adquirir significación estadística en la evaluación. En general los estudios explicativos o fisiopatológicos pueden ser efectuados en grupos pequeños, de algunas decenas, mientras que los ensayos pragmáticos requieren poblaciones más numerosas y puntos finales clínicos. Se usa con frecuencia el neologismo Megatrial, por ensayo de grandes dimensiones: define a estudios con miles de

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



pacientes, multicéntrico, internacional, con diseño sencillo, pragmático, y limitada recolección de información.

Ejemplo: aspirina en la prevención primaria de infarto y muerte.

#### **1.5.4.2.2. Secuencial**

Se incluye un número progresivo de pacientes hasta alcanzar o rechazar el beneficio esperado. El estudio se interrumpirá cuando los grupos hayan alcanzado una diferencia significativa o cuando se alcance un número predeterminado de eventos.

#### **1.5.5. De acuerdo al conocimiento que tiene el investigador y el participante del tratamiento**

##### **1.5.5.1. Abierto**

Tanto el médico como el paciente conocen el tratamiento aplicado.

Ejemplo: tratamientos quirúrgicos. Ha sido utilizado con gran éxito cuando el punto final es duro: mortalidad, como el caso del estudio GISSI-I<sup>7</sup> en la fase aguda del infarto que demostró que la estreptoquinasa redujo la mortalidad. En este ensayo los pacientes fueron randomizados pero el tratamiento fue abierto.

##### **1.5.5.2. Simple ciego:**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



El participante o el médico evaluador desconocen el tratamiento. Ej: dos técnicas quirúrgicas, intervenciones educativas.

### **1.5.5.3. Doble ciego (double blind)**

El participante y el investigador desconocen el tratamiento.

Doble ciego (*Double blind*). Es el diseño preferido por los ensayos clínicos randomizados, en particular cuando el punto final no es duro (ejemplo: mortalidad) sino blando: número de internaciones, mejoría subjetiva, etc.

Doble placebo o doble simulación (*double dummy*)

Es un tipo de doble ciego en el que se comparan dos tratamientos muy diferentes en vías de administración, por ejemplo antibióticos orales versus intramusculares. Para evitar el efecto eventual subjetivo de la vía de tratamiento, todos los pacientes reciben ambas vías, una de las cuales es droga y la otra placebo, en forma aleatoria. Ejemplo: el grupo asignado a antibiótico oral recibe inyecciones intramusculares de placebo, y el asignado a antibiótico inyectable recibe placebo oral.

### **1.5.5.4. Triple y cuádruple ciego:**

Suma más grupos que analizan los datos en forma aleatoria (comité de evaluación de eventos, redacción de manuscrito).

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



## **1.6. Ensayos farmacológicos y farmacología clínica**

En los estudios con drogas se utiliza una nomenclatura clásica de farmacología clínica dividida en fases. En las drogas antineoplásicas las fases tienen definiciones diferentes, especialmente en lo que se refiere a los sujetos experimentales.

### **1.6.1. Fase I.- Fisiopatológicos, farmacocinética y seguridad**

Se aplica preferentemente a voluntarios sanos, y en una aplicación de diferentes dosis se evalúa tolerabilidad, metabolismo y biodisponibilidad. En pequeños grupos de enfermos se evalúa en forma similar. Suele abarcar 20 a 80 personas en total.

### **1.6.2. Fase II.-Efectos terapéuticos, evaluación inicial**

Son estudios que en forma clásica se desarrollan en pequeña escala con monitoreo estricto de eficacia y seguridad. Abarcan 100 a 200 pacientes. En los últimos años se han efectuado ensayos en fase II de grandes dimensiones en patologías cardiovasculares, seleccionando el mejor régimen para un rápido comienzo de la fase III, como el estudio CORE.

### **1.6.3. Fase III.- Evaluación del tratamiento en forma completa y amplia escala:**

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



Comparan el tratamiento nuevo con el tratamiento habitual para esa enfermedad o placebo cuando aquél no existe. Requiere números elevados de pacientes cuando intenta extender los resultados a la práctica clínica (estudios pragmáticos). Estos estudios constituyen las lecturas habituales de los médicos asistenciales.

#### **1.6.4. Fase IV: Evaluación postmarketing**

En la etapa posterior al lanzamiento comercial del fármaco es fundamental monitorear la aparición de efectos adversos (farmacovigilancia). Por el momento está estructurada en forma poco orgánica, basada en reportes individuales. Pueden efectuarse aun años luego de la salida comercial estudios adicionales de gran escala a largo plazo para evaluar morbilidad y mortalidad, que en realidad son Fase III. La evaluación posmarketing debe diferenciarse de las estrategias de comercialización que invitan al médico a un registro no controlado de efectos benéficos o tolerancia sin un diseño riguroso, con un valor científico muy cuestionable si es que tiene alguno.

### **1.7. Clasificación de acuerdo al punto de interés clínico**

Tanto el diseño como el análisis estadístico y la interpretación de resultados dependen del punto de interés clínico al cual se ha orientado el trabajo. El grupo de Evidence-Based Medicine Working Group publicó una serie de artículos en el JAMA<sup>8</sup> con el título de "Cómo usar un artículo sobre....." con el objeto de aportar elementos para la interpretación de las publicaciones dividiéndolas en estudios de:

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



Tratamiento  
Prevención  
Diagnóstico  
Evaluación de efectos adversos  
Estimación pronóstica  
Revisión de conjunto (revisión sistemática y metaanálisis)  
Guías prácticas

Este enfoque orientado a la Medicina Basada en la Evidencia se superpone con las bases de la investigación y será discutido en detalle en los próximos Módulos del curso.

#### Citas bibliográficas

<sup>1</sup> Yusuf,S; Pepine,C; Garce,C; et al.Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. Lancet 1992; 340: 1173-1178

<sup>2</sup> Yusuf S, Sleight P, Pogue J y col. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000 Jan 20;342(3):145-53.

<sup>3</sup> Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O y col.Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. Argentine FRICAS Investigators. Factores de Riesgo Coronario en America del Sur. J Am Coll Cardiol. 1998 Mar 15;31(4):797-803.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**



<sup>4</sup> Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB y col. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med. 1977 May;62(5):707-14.

<sup>5</sup> Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999 Aug 7;354(9177):447-55.

<sup>6</sup> Van Reekum R, Links PS. N of 1 study: methylphenidate in a patient with borderline personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Can.J.Psychiatry 1994;39:186-87

<sup>7</sup> Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet. 1986 Feb 22;1(8478):397-402

<sup>8</sup> Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1993 Nov 3;270(17):2093-5.

**Grupo de Estudio, Docencia e Investigación Clínica**  
**Av. Rivadavia 2358 P.B. "4"**  
**1034 Buenos Aires – Argentina**  
**Tel./Fax: (011) 4952-4112**  
**E-mail: [gedic@advancedsl.com.ar](mailto:gedic@advancedsl.com.ar) / [gedic@fibertel.com.ar](mailto:gedic@fibertel.com.ar)**  
**[www.gedic.com.ar](http://www.gedic.com.ar)**