

Ensayos Clínicos:

Una guía comunitaria sobre la investigación en VIH



i-base y gTt-VIH
Mayo de 2009

Introducción a este recurso

Esta guía ha sido escrita por y para personas que no cuentan con una base científica formal o una formación médica.

Incluso si no tienes una educación académica, y esta formación es difícil, aún puedes ser un defensor y activista muy eficaz de la causa. Este manual te ayudará a entender mejor las cuestiones básicas referentes a los tratamientos.

Este material formativo se ha escrito de modo que te sea sencillo explicar la información de nuevo a otras personas que carecen de base médica.

Como activistas y formadores comunitarios, es importante comprender y explicar cuestiones sobre las que las personas pueden no tener gran interés en principio, y hacerlo de un modo que haga que la nueva información les resulte relevante para obtener un mejor cuidado.

Muchas personas no quieren saber nada sobre ciencia, sólo desean seguir con sus vidas.

Sin embargo, tendrás que explicar la ciencia que hace que las cosas funcionen. Esto implica que las personas crean en cosas que no pueden ver con sus propios ojos y hacer que confíen en que existen estas partículas demasiado pequeñas para ser vistas.

No podemos ver a simple vista un virus, o una célula CD4 o cualquiera de los parámetros que se analizan en sangre. No podemos ver si una pastilla funcionará mejor que otra o si lo hará de algún modo.

No obstante, el comprender un poco cómo funcionan los fármacos puede ayudar a los pacientes a tener más control sobre sus opciones terapéuticas.

Este recurso está escrito por activistas en tratamiento que carecen de una formación médica académica y que, en su mayoría, viven con VIH.

La información contenida en esta guía no tiene *copyright*, es decir está libre de derechos de autor, por lo que alentamos su reproducción y distribución siempre que se haga sin ánimos de lucro, no sea alterada y se cite la fuente.

La versión original en inglés está escrita y editada por i-base. La autoría de la adaptación y maquetación al español corresponde al Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt).

**i-base: 3rd Floor East, Thrale House, 44-46 Southwark Street, London, SE1 1UN.
www.i-base.org.uk**

**gTt- VIH: c/ Sardenya 259, 3º 1ª, 08013-Barcelona (España), +34 93 208 08 45,
contact@gtt-vih.org, www.gtt-vih.org**



Índice

- 1 Introducción
- 2 Objetivos de esta guía
- 3 La importancia de los ensayos
- 4 El desarrollo de un nuevo tratamiento: Ensayos de fase I, II, III y IV
- 5 Hipótesis y criterios de medición
- 6 Principales tipos de diseños de ensayo
- 7 Ensayos de distribución aleatoria, doble ciego y controlados con placebo
- 8 Otros tipos de estudios
- 9 Calificación otorgada a los distintos tipos de prueba
- 10 Cómo se informa de los estudios
- 11 Participación de los pacientes en los ensayos e investigación clínicos
- 12 Confidencialidad para los activistas implicados en la investigación
- 13 Resumen de los distintos papeles activistas
- 14 Glosario de otros términos
- 15 Recursos
- 16 Cuestionario de respuestas múltiple

1 Introducción



Esta guía ofrece información sobre investigación y ensayos clínicos.

- Proporciona unos fundamentos clave para los activistas interesados en este tema.
- También incluye información sobre el modo en que se presenta la investigación y cómo analizar e interpretar los resultados de los ensayos.

Es importante contar con la participación comunitaria en la investigación del VIH. Los activistas siempre han abogado por una representación y una participación activa de la comunidad y los pacientes en todas las etapas de la atención sanitaria, incluyendo la fase de investigación.

Esto supone tener participación en el tipo de investigación y el diseño de los ensayos. Es importante garantizar que:

- Los ensayos se llevan a cabo de forma adecuada.
- Todos los pacientes reciben, como mínimo, la atención médica estándar correspondiente.
- Somos capaces de hacer un seguimiento tanto de la inscripción como del modo en que se realiza el ensayo.
- Somos capaces de monitorizar y seguir los primeros resultados.

Como pacientes y activistas, tenemos una idea clara de la manera en que los últimos avances en tratamiento pueden afectar al estándar de atención médica en el futuro. Así, nuestras aportaciones ayudarán a planificar unos ensayos que aún serán relevantes cuando empiecen a inscribir pacientes.

Incluso después de concluir el diseño de un estudio, a menudo puede pasar un año o más antes de que se empiecen a inscribir los pacientes y, posteriormente, varios años más mientras se lleva a cabo. En consecuencia, es necesario que su diseño tenga en cuenta lo que se prevé que sea el estándar de atención médica durante toda su duración.

Para que los activistas comunitarios se impliquen de forma activa (y su participación no se limite a una mera muestra de buena práctica clínica o un requisito para que los investigadores puedan recibir la aprobación de la subvención), la mayoría necesitará formación y apoyo.

2 Objetivos de esta guía



Después de leer esta guía, se podrá entender mejor:

- Cómo se diseñan los ensayos para que generen una información fiable y precisa
- Por qué es necesaria la investigación para informar las opciones de tratamiento
- Los conceptos básicos empleados en los ensayos

- Los principales tipos de ensayos y las cualidades de los distintos tipos de estudios
- Las ventajas y desventajas de los distintos estudios
- Los aspectos comunes a todos los estudios
- El consentimiento informado y la atención al paciente
- La interpretación de los resultados de los estudios
- Los distintos papeles que pueden adoptar los activistas



3 La importancia de los ensayos

A menudo, a la medicina moderna se la conoce como ‘medicina basada en pruebas’. Esto se debe a que se fundamenta en tratamientos o estrategias que ya han demostrado suponer una ventaja respecto a otros enfoques.

Unos ensayos bien diseñados son capaces de generar unos resultados que pueden estudiarse con atención y, con frecuencia, se reproducen en estudios similares.

Sin disponer de estos resultados, las decisiones sobre tratamiento se basarían únicamente en:

- suposiciones
- la esperanza de que una terapia funcione,
- resultados atípicos, o
- las presiones comerciales.

Es necesario disponer de pruebas irrefutables para saber cómo mejorar la atención al paciente.

Los ensayos pueden evidenciar qué fármacos son preferibles a otros. Por ejemplo, el mayor riesgo de sufrir efectos secundarios con una terapia de primera línea que contenga d4T en comparación con tenofovir.

También pueden mostrar qué estrategias son preferibles a otras. Por ejemplo, que las combinaciones de tres fármacos son mejores que las que sólo incluyen dos.

4 El desarrollo de un nuevo tratamiento: Ensayos de fase I, II, III y IV



A la hora de desarrollar un nuevo fármaco, se tienen que superar cuatro 'fases' principales de ensayos clínicos. Estas fases se realizan en orden (hay que empezar por la fase I, luego la fase II, etc.).

Investigación preclínica

Es el término empleado para describir todos los estudios (incluyendo los efectuados en tubos de ensayo y con animales) que se llevan a cabo antes de que un fármaco pase a ser probado en ensayos con humanos.

Ensayos de fase I

Los ensayos de fase I son los primeros en contar con humanos.

Aquí se incluyen los estudios de dosis única, que suelen llamarse ensayos de fase Ia. En ellos participa un número reducido de pacientes (5-10) que reciben una dosis individual y luego son monitorizados estrechamente. Por lo general, se administra placebo a 1-2 personas.

También se realizan estudios de corta duración (de aproximadamente 1-2 semanas) de dosis múltiple, denominados ensayos de fase Ib. En ellos se cuenta con un grupo ligeramente mayor (quizá 10-20 pacientes) que toma diversas dosis y recibe un estrecho seguimiento.

Estos estudios suelen llevarse a cabo con 'voluntarios sanos'. Es decir, en el caso de un fármaco anti-VIH, serían personas que no tendrían el virus.

Ensayos de fase II

Por lo general, en esta fase se examina por primera vez la actividad, es decir, si el compuesto probado es realmente activo.

Son ensayos de corta duración y cuentan con personas con VIH. Los estudios de fase IIa habitualmente requieren la participación de unos 20-50 pacientes.

En los ensayos de fase IIb también se examinan distintas dosificaciones de un fármaco (lo que se conoce como ensayos de "búsqueda de dosis"). En este caso, podrían contar con 200-300 personas.

Ensayos de fase III

Los ensayos de fase III son los de mayor tamaño y las agencias reguladoras los emplean para decidir si se aprueba o no un fármaco.

En el caso de un fármaco anti-VIH, por lo general se inscriben entre 1.000 y 2.000 pacientes.

Si en esta fase se sigue realizando el seguimiento de las mismas personas del ensayo

de fase II, en ocasiones puede denominarse ensayo de fase II/III. Si un ensayo conduce a otro, se denomina ensayo 'de continuación'.

Ensayos de fase IV

Generalmente, a estos ensayos se les conoce como ensayos "post-comercialización".

Implican un seguimiento más prolongado de los pacientes para examinar posibles efectos secundarios u otros problemas de seguridad. En ocasiones, es posible que los estudios de fase III no detecten un efecto secundario raro o uno que tarde años en desarrollarse.

Usualmente, estos ensayos se realizan por recomendación de las agencias reguladoras de medicamentos. Aunque en el pasado la Agencia Europea del Medicamento (EMA, en sus siglas en inglés) disponía de muy poco poder para hacer que las empresas aceptaran estos compromisos, los recientes cambios legislativos han aumentado sus competencias. Los estudios de fase IV son ahora obligatorios y la EMA puede retirar un medicamento si no se cumplen los compromisos de seguridad.

5 Hipótesis y criterios de medición



Hay una serie de conceptos clave que son importantes en la investigación.

Cuestión del ensayo: La hipótesis

Es la teoría que se pretende probar o refutar con el ensayo.

Todos los ensayos o estudios han de iniciarse con una pregunta:

- ¿Está pasando algo?
- ¿Puede mejorarse la salud haciendo algo?
- ¿Es un tratamiento mejor (o igual de bueno) que otro?

Criterio de medición primario

Se trata del principal modo de valorar los resultados de un ensayo. Debería decidirse en el diseño de estudio, antes de que se inscriba ningún paciente.

Un criterio de medición primario sirve para decidir qué nivel de pruebas o resultados serán aceptables para demostrar o refutar la cuestión del estudio. La elección de estos criterios puede determinar la utilidad final de los resultados.

Por ejemplo, en el caso de un nuevo fármaco, el criterio de medición primario suele ser el porcentaje de personas que tiene una carga viral indetectable en un momento determinado. Dicho momento podría ser a las 8 semanas, en el caso de un efecto temprano, o a las 48, en el de un efecto más prolongado.

No obstante, el criterio también podría ser el descenso medio de la carga viral o el aumento medio del recuento de CD4. O una medida directa del número de personas que han visto mejorada o empeorada su salud.

Criterios de medición secundarios

Los criterios de medición secundarios pueden examinar otros aspectos:

- Seguridad de un fármaco, efectos secundarios
- Impacto sobre el recuento de CD4
- Impacto sobre la calidad de vida
- Rentabilidad de un tratamiento y otros muchos factores

La participación comunitaria en el diseño del ensayo puede ayudar a garantizar la inclusión de criterios de medición secundarios desde el primer momento de su planificación.

6 Principales tipos de diseños de ensayo



Existen tres grandes categorías que abarcan todos los ensayos. Cada tipo de estudio posee sus propias ventajas e inconvenientes, y todos ofrecen distintos tipos de información.

Observacional frente a experimental (o de intervención)

En un estudio observacional se buscan pruebas de que algo ha sucedido o se realiza el seguimiento de los participantes para ver si ocurre alguna cosa. El ensayo no implica una intervención específica aparte del estándar de atención médica.

Ejemplos de un estudio observacional:

- El examen de un grupo de pacientes para ver cuántas personas presentan lipodistrofia
- El seguimiento de un grupo de pacientes para ver cuántas personas desarrollan lipodistrofia

Por su parte, un ensayo experimental (o de intervención) es aquél en el que se realiza una acción específica, es decir, emplear un tratamiento, estrategia o cualquier otra intervención, que es registrada y analizada.

Ejemplos de un estudio experimental:

- Comparar si cambiar un fármaco por otro mejora los síntomas de diarrea
- Comprobar si la dieta o el ejercicio pueden mejorar la acumulación de grasa

Transversal frente a longitudinal

Un ensayo transversal reúne información en un momento temporal.

Ejemplos de este tipo de estudio:

- Examinar a un grupo de pacientes para ver cuántas personas presentan osteoporosis (una enfermedad ósea) en un momento dado
- Averiguar qué porcentaje de pacientes con VIH son fumadores

Un estudio longitudinal efectúa el seguimiento de los participantes para comprobar la evolución de determinados parámetros con el tiempo.

Ejemplos de este tipo de ensayo:

- Realizar el seguimiento de un grupo de pacientes para ver cuántos desarrollan lipodistrofia
- Realizar el seguimiento de un grupo de pacientes para ver si una intervención para dejar de fumar es capaz de reducir el porcentaje de personas en situación de riesgo de enfermedad cardíaca

Retrospectivo frente a prospectivo

Un estudio retrospectivo lleva a cabo una revisión hacia atrás en el tiempo.

Ejemplos de este tipo de ensayo:

- Analizar una base de datos para averiguar qué porcentaje de pacientes sufrió un fracaso con su primera terapia combinada
- Examinar los registros médicos para ver si un efecto secundario declarado de forma reciente se ha producido en otros pacientes

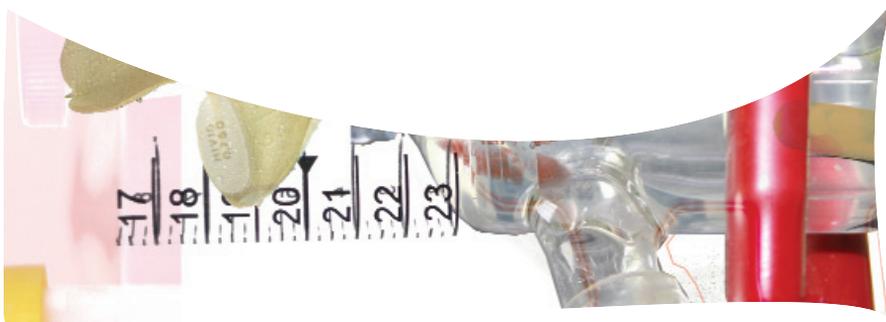
En un estudio prospectivo se decide qué se va a estudiar y, posteriormente, se realiza el seguimiento de los participantes en el tiempo para ver qué sucede.

Ejemplos de este tipo de ensayo:

- Comparar un antirretroviral nuevo con otro ya existente
- Efectuar el seguimiento de un grupo de pacientes para comprobar si la cardiopatía está ligada al tratamiento del VIH

A la hora de describir un ensayo, deberían incluirse un término de cada tipo, es decir:

- Un ensayo observacional, longitudinal y prospectivo
- Un ensayo de intervención, longitudinal y prospectivo
- Un estudio observacional, transversal y retrospectivo



7 Ensayos de distribución aleatoria, doble ciego y controlados con placebo

Las pruebas más fiables (a menudo conocidas como ‘estándar de oro’) provienen de los ensayos prospectivos de distribución aleatoria, doble ciego y controlados con placebo.

Distribución aleatoria

La distribución aleatoria de los pacientes en un estudio es el mejor método constatado para reflejar el hecho de que determinados acontecimientos en un ensayo (al igual que en la vida) pueden suceder por casualidad.

Con frecuencia, los participantes en el ensayo son distribuidos de forma aleatoria cuando se estudian dos o más grupos de intervención.

La distribución aleatoria pretende distribuir de forma homogénea en cada grupo los distintos aspectos que podrían afectar a los resultados del estudio. Esto incluye tanto factores conocidos (por ejemplo, el género, el tabaco o las diferencias sociales) como factores desconocidos (por ejemplo, algún tipo de diferencia genética de la que no existiera constancia previa).

Si se realiza de forma adecuada (y especialmente con grupos de gran tamaño), por lo general debería alcanzarse una distribución homogénea de todos estos factores.

Se trata de un concepto muy difícil, pero es una de las cuestiones más importantes que se deben tener en cuenta.

También sirve para evitar sesgos. Por ejemplo, se evita que los pacientes más enfermos y necesitados de tratamiento se incluyan en el grupo que recibe un fármaco activo en lugar de un placebo (un fármaco que no tiene ningún efecto). Si sucediera esto, a pesar de que puede pensarse que es más ‘justo’, los dos grupos serían distintos de partida, por lo que no se podría hacer una comparación precisa de los resultados al término del ensayo.

Por definición, la investigación clínica implica que distintas personas reciben distinto tratamiento. A menudo, los pacientes que acceden por primera vez a una terapia en un



ensayo no obtienen los mejores resultados en comparación con los que toman el fármaco después de su aprobación. Sin embargo, en compensación, al acceder de forma temprana al tratamiento, pueden beneficiarse de otra investigación posterior.

La distribución aleatoria ha de realizarse de modo que no se dé preferencia a un determinado grupo sobre otro.

El ejemplo más habitual de distribución aleatoria de un paciente en un grupo de dos posibles es lanzando una moneda al aire: Si sale cara, se le inscribe en un grupo, y si sale cruz, en el otro.

Se hace así porque los resultados del lanzamiento de la moneda son aleatorios y no pueden predecirse.

Cuantas más veces se lance una moneda, más probable es que la proporción de caras y cruces sea igual (50% en cada caso).

Un ejemplo de mala distribución aleatoria sería asignar los pacientes que vienen a la clínica el lunes a un grupo y los que vienen el martes a otro. En este ejemplo, las personas que acuden los lunes pueden tener características distintas a las de aquéllas que vienen los martes, por motivos sociales. Podrían ser personas más organizadas o menos propensas a tener resaca después del fin de semana. Esto podría suponer una importante diferencia entre ambos grupos (es decir, el consumo de alcohol) y afectar a los resultados del estudio.

Cuando se informa de los resultados de un ensayo, también se incluyen las características de las personas participantes. En ocasiones, incluso con la distribución aleatoria, se comprueba que un grupo puede tener características distintas al resto. A veces, en el análisis final se realiza un ajuste para compensar este hecho o, en caso contrario, se ha de tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del ensayo.

Ensayos tipo ciego y doble ciego

El término 'ciego' (en ocasiones 'enmascarado') se refiere al ensayo en el que médico, paciente o investigador desconoce a qué grupo ha sido asignado el participante.

Se habla de un ensayo tipo ciego (o enmascarado) cuando el paciente no sabe en qué grupo está incluido o qué tratamiento está recibiendo.

Un estudio doble ciego se refiere a que el participante no sabe en qué grupo está y su médico tampoco.

El enmascaramiento evita que se administre un tratamiento o atención distinta en función de lo que el médico o el paciente crean.

Un ejemplo de por qué es importante el enmascarar un ensayo sería que si alguien sabe que está recibiendo un fármaco activo, tanto esta persona como el personal que la atiende pueden ser más propensos a informar de efectos secundarios.

También podría afectar a la propensión de un paciente a mantener la adhesión a un tratamiento.

Placebo

Es el término empleado para referirse a un fármaco 'falso', es decir, uno que tiene el mismo aspecto, olor y sabor que el fármaco estudiado, pero que carece del ingrediente activo.

El uso de un placebo ayuda a averiguar si el componente activo tiene realmente algún efecto. También ayuda a interpretar los efectos secundarios.

Así, si el 10% de las personas del grupo que recibe el fármaco activo declara sufrir dolores de cabeza y sólo lo hace el 2% de las que toman placebo, es razonable considerar que el fármaco puede producir este efecto secundario.

Sin embargo, si el 10% de los participantes inscritos en el grupo de placebo también declara padecer dolores de cabeza, se puede concluir razonablemente que el fármaco activo no es el causante de la dolencia.

Un ejemplo de por qué los ensayos con placebo siguen siendo importantes quedó patente en el desarrollo de un no análogo de nucleósido [ITINN] denominado capravirina. En uno de los primeros ensayos (fase IIb), los pacientes que recibían capravirina junto con su régimen de base no espondieron mejor que los que emplearon el mismo régimen más un placebo. Esto hizo que se interrumpiera el posterior desarrollo del fármaco estudiado para no poner en peligro a otros pacientes por utilizar un tratamiento ineficaz en ensayos más avanzados.

Grupo de control

Se refiere a un conjunto de pacientes en un estudio, frente al cual se compara cualquier intervención. Esto ayuda a evidenciar si la intervención realmente es la causante de los efectos observados y que no se han producido por azar.

Un tipo habitual de grupo de control es el que toma un placebo.



Sin embargo, si todos los pacientes reciben el mejor tratamiento con o sin el nuevo fármaco (si por ejemplo se trata de una nueva sustancia anti-VIH y la mejor terapia ya incluye tres fármacos activos), podría ser difícil apreciar diferencias entre el nuevo fármaco y el placebo, porque ambos grupos mostrarán buenos resultados.

Otro tipo de grupo de control es aquél en el que no se realiza la intervención.



Este ejemplo podría emplearse cuando alguna cualidad del fármaco del ensayo hace difícil el uso del placebo (por ejemplo, porque se administra mediante una inyección). El problema de no distribuir aleatoriamente el grupo de control para recibir el placebo es que nunca se puede estar seguro de si algún efecto (tanto positivo como negativo) observado en los pacientes del brazo que toma el fármaco activo se debe o no al azar. Aún más importante, las personas de cada brazo pueden comportarse de modo distinto si saben que están recibiendo el fármaco activo, por ejemplo, declarando más efectos secundarios.

Otro tipo de grupo de control se consigue empleando un fármaco (o combinación de fármacos) ya estudiado.



En general, es el tipo de diseño de ensayo utilizado para estudiar un nuevo tipo de fármaco anti-VIH en personas sin experiencia en tratamiento (pacientes naïve). Normalmente es correcto, siempre que el nuevo fármaco resulte ser mejor [o al menos igual de bueno] que el tratamiento estándar vigente (es decir, tenofovir más emtricitabina más efavirenz).

Por este motivo, los primeros ensayos realizados con este diseño no deberían inscribir a personas en estados avanzados de infección por VIH (por ejemplo, con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/mm³), ya que éstas necesitarán contar con un tratamiento de eficacia ya constatada.

La distribución aleatoria de los pacientes debería implicar que factores importantes (conocidos y no conocidos) queden distribuidos de forma homogénea en cada grupo. Por ejemplo, porcentajes similares de mujeres, personas de una etnia, fumadores, personas con un nivel dado de CD4, etc.

8 Otros tipos de estudios

El ensayo de distribución aleatoria, a doble ciego y controlado con placebo es considerado como el 'estándar de oro', aunque también son muy habituales otros tipos de estudios, que con frecuencia han de realizarse antes para comprobar si está justificado el gasto de llevar a cabo el susodicho.



Ensayo de distribución aleatoria con control (RCT, en sus siglas en inglés)

Por lo general, tienen una naturaleza experimental y prospectiva, y en ellos se comparan dos —o más— grupos de pacientes.

La distribución aleatoria es el factor más decisivo, ya que debería garantizar que todos los grupos tienen características similares desde el principio. El grupo de control ayuda a confirmar si el efecto observado es real y no un simple producto del azar o debido a factores externos.

Antes de poder ser aprobados, todos los posibles fármacos han de estudiarse en este tipo de ensayo.

Ensayo de cohorte

Los estudios de cohorte generalmente son de tipo observacional y longitudinal. En ellos se puede realizar el seguimiento prospectivo de un grupo de pacientes para observar la incidencia, u otra variable de interés, o revisar los datos (retrospectivamente) en busca de un efecto. También se puede usar para examinar otros factores que puedan tener algún efecto.

Los ensayos de cohorte pueden contar con pacientes de uno o varios hospitales (como es el caso de las cohortes MACS o WIHS en EE UU), o con pacientes de un país (como la cohorte UK-CHIC en el Reino Unido), o también realizar colaboraciones internacionales de cohortes nacionales, como por ejemplo EuroSIDA o D:A:D en Europa.

Las cohortes pueden ofrecer distintos tipos de resultados que un RCT. Pueden informar de lo que sucede en un entorno clínico regular, en un grupo más amplio de pacientes del que usualmente se selecciona para los ensayos clínicos.

Se puede realizar un seguimiento más prolongado de los participantes y se pueden examinar más de una o dos opciones. Sin embargo, los pacientes no se distribuyen de modo aleatorio para recibir los diferentes tratamientos y saben qué terapia reciben (es decir, no son estudios tipo ciego), por lo que los resultados se tienen que interpretar con cautela para intentar descartar otros factores que podrían explicar los resultados [lo que se denomina “factores de confusión”].

Estudio caso-control

Por lo general, estos estudios son de naturaleza observacional y retrospectiva. Un grupo de pacientes con un síntoma (casos) se compara con otro grupo similar de pacientes sin el síntoma (controles) para intentar identificar qué factores lo provocan o protegen frente al mismo.

Un estudio caso-control podría examinar a un grupo de personas con lipodistrofia y compararlo con un grupo similar (con características parecidas en cuanto a edad, género, duración de la infección por VIH, consumo de tabaco, etc.), y comprobar si existió un patrón distinto en la toma de los fármacos antirretrovirales, por ejemplo, o bien si es posible identificar algún factor genético.

Ensayo transversal

Estos estudios son rápidos y, en general, se emplean para tantear la escala de un problema: qué porcentaje de una población determinada tiene VIH, qué porcentaje de pacientes sufre lipodistrofia, etc.

Permiten determinar la prevalencia de una enfermedad [el número de personas con la dolencia en un momento dado], pero no su incidencia (el número de personas que desarrollarán la enfermedad en un periodo determinado de tiempo).

Los resultados de un ensayo transversal se ven limitados por no tener un seguimiento en el tiempo. Podemos observar y analizar qué factores están relacionados o asociados con un fenómeno observado, pero no podemos demostrar que una cosa es la causa de otra o qué intervención supone una mejora.

Estudio de caso y revisión retrospectiva de casos

No ofrece unas pruebas concluyentes, pero puede emplearse para reunir datos que podrían conducir a otros tipos de ensayo.

Un estudio de caso es aquél en el que se incluye como dato la propia declaración del paciente.

Aunque los acontecimientos observados pueden deberse a multitud de factores, los estudios de caso pueden servir de alerta a investigadores, médicos y pacientes frente a algo nuevo.

Hablamos de una revisión retrospectiva de casos cuando las notas de un grupo de pacientes se revisan de forma retrospectiva. Estos estudios se ven limitados por la calidad de los datos registrados.

Revisión bibliográfica y revisión bibliográfica sistemática

Una revisión bibliográfica puede informar de resultados procedentes de ensayos seleccionados. Una revisión sistemática ha de incluir todos los estudios relevantes referentes al ámbito considerado.

Metaanálisis

Se refiere al análisis y comparación de los resultados procedentes de diversos estudios.

Estos resultados han de interpretarse con mucha cautela, dado que, en general, los distintos estudios implican distintos tipos de pacientes y no se pueden comparar directamente los resultados finales.

Tanto las revisiones bibliográficas como los metaanálisis dependen de los tipos de ensayo publicados. Para que los resultados sean fiables, hay que tener en cuenta la selección de estudios incluidos en el análisis.

9 Calificación otorgada a los distintos tipos de prueba

Los resultados de los diversos tipos de ensayo reciben una ponderación diferente a la hora de elaborar recomendaciones para las directrices de tratamiento.

Las directrices españolas de tratamiento, elaboradas por un panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS), siguen el siguiente sistema para puntuar la distinta importancia de los diferentes tipos de pruebas:

Nivel de recomendación	Procedencia de los datos
A	Estudios aleatorizados y controlados
B	Estudios de cohorte o de casos y controles
C	Estudios descriptivos u opinión de expertos

Referencia: www.gesida.seimc.org y www.msc.es

10 Cómo se informa de los estudios



La mayoría de los informes sobre los estudios sigue un formato o estructura similar. Esto implica cinco grandes secciones:

- Antecedentes:** El contexto del estudio; lo que ya se sabe sobre este ámbito de investigación y el motivo para realizar el ensayo.
- Método:** El diseño del estudio; qué fue exactamente lo que se estudió y cómo se efectuó.
- Resultados:** Lo que se observó o demostró.
- Discusión:** Esto puede incluir una revisión de los puntos fuertes y débiles del ensayo; precauciones sobre la interpretación, qué podría haberse mejorado y las implicaciones para la práctica clínica, las directrices de tratamiento o para posteriores investigaciones.
- Conclusión:** El resumen final de los resultados; lo que se aprendió y cómo puede influir en la atención médica. En ocasiones, los autores pasan de sus resultados a unas conclusiones que no quedan respaldadas por las pruebas aportadas. Es importante tener esto en cuenta.

Abstract

Es un resumen sucinto de las principales cuestiones de un estudio y, por lo general, se limita a unas 500 palabras. Habitualmente, el *abstract* no ofrece suficiente información como para poder debatir la calidad y la significación de los hallazgos.

Póster

En general, una presentación en póster en una conferencia médica debería incluir muchos más detalles que el *abstract*.

Publicación revisada por iguales

Una publicación revisada por iguales es la presentación más detallada de un estudio, en la que otros expertos del mismo campo han examinado los métodos, resultados y conclusiones para verificar que el ensayo se llevó a cabo de forma adecuada y que los resultados están a la altura del escrutinio.

Las publicaciones revisadas por iguales requieren más tiempo. Muchos estudios presentados en conferencias nunca llegan a publicarse.

Resultados de un ensayo en comparación con la vida real

A menudo, los resultados obtenidos en un ensayo difieren de los que cabría observar de forma rutinaria en una clínica, como por ejemplo después de la aprobación de un fármaco. Con frecuencia son mejores, ya que las personas en los estudios puede estar más

organizadas y comprometidas con el tratamiento y porque reciben más atención y tiempo en el hospital.

Conflictos de intereses

Al examinar un estudio, es importante tener en cuenta a los autores, dónde trabajan y si presentan un conflicto de intereses evidente.

11 Participación de los pacientes en los ensayos e investigación clínicos



Obviamente, los ensayos necesitan contar con pacientes. Pero no hay que olvidar que son personas reales, no unos meros objetos de investigación.

Todos los ensayos clínicos deberían atenerse a unas directrices para garantizar que se cumplen los estándares éticos:

- ***Los pacientes están dispuestos a formar parte de la investigación y consienten libremente***

Este es el motivo por el que la información no técnica sobre el estudio debe estar disponible para ser debatida por médicos e investigadores. Y también como material escrito en la lengua materna de los pacientes. Los activistas comunitarios deberían participar en la redacción y aprobación de este material.

- ***Los pacientes comprenden los posibles riesgos y beneficios del estudio***

Por este motivo, antes de entrar en un ensayo, los pacientes han de firmar un formulario de "consentimiento informado". En teoría, debería implicar que todos los participantes entienden los riesgos y beneficios del estudio y que acceden voluntariamente a formar parte de la investigación.

En la práctica, los formularios de consentimiento informado pueden ser difíciles de entender; por otro lado, muchos pacientes están dispuestos a firmar cualquier documento que les recomiende su médico.

El paciente podrá retirar su consentimiento informado en cualquier momento, y esto no debería afectar a su futura atención médica.

- ***Si los pacientes resultan dañados involuntariamente a raíz de la investigación***

Esto implica que todos los pacientes reciban, al menos, el estándar de atención mínimo existente cuando se diseñó el ensayo, y que éste se modifica para reflejar cualquier cambio en los estándares de atención médica que se produzcan mientras dure.

Esto supone la interrupción precoz de un ensayo en el caso de que se descubra que un brazo está respondiendo mucho mejor que otro.

Esto implica que el diseño de un estudio se cambia o modifica si los resultados de otra investigación tienen repercusiones sobre el primero.

Los ensayos deberían prever la realización de revisiones de sus resultados (tanto enmascarados como desenmascarados), preferiblemente a cargo de expertos independientes que no estén implicados en la realización del estudio. Este grupo se denomina Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMB, en sus siglas en inglés).

Por estos motivos, los activistas por los derechos de los pacientes deberían participar en el seguimiento de la realización y de los primeros resultados de un ensayo, y también formar parte de los comités de dirección de los ensayos, así como participar en los encuentros de investigadores.

- ***Los pacientes que participan en un estudio podrán beneficiarse de sus resultados***

Por ejemplo, una empresa no puede ahorrarse dinero llevando a cabo ensayos baratos en un país pobre sin garantizar que el fármaco estará luego disponible en ese país a un precio asequible.

- ***Un estudio responde una cuestión médica relevante***

Esto incluye asegurarse de que no se diseñan estudios nuevos para temas de los que ya sabemos la respuesta.

En el caso de los estudios de distribución aleatoria, implica garantizar en su inicio que cada grupo tiene capacidad para ser la mejor opción. El estudio debería haber sido aprobado por un comité ético vinculado al centro de investigación del ensayo.



12 Confidencialidad para los activistas implicados en la investigación

Por lo general, al considerar la participación activa de los activistas en la investigación, es preciso entender la importancia de la confidencialidad referente a los resultados de los estudios, especialmente si se están observando resultados previos antes de que se hagan públicos. En ocasiones, esto incluye la firma de un acuerdo formal de confidencialidad.

En la mayoría de los estudios, los resultados de uno de los brazos que lo componen serán mejores que los del resto. Como activista, es posible que puedas acceder a estos resultados antes de que se presenten públicamente.

Con frecuencia, los primeros resultados difieren de los observados al final del estudio.

Siempre que el ensayo siga adelante de forma ética y su cuestión principal no haya sido respondida, es importante que los primeros resultados permanezcan dentro de la confidencialidad.

Si se hacen públicos estos resultados previos, se podría provocar que un estudio importante nunca alcance una respuesta final.

Esto no impide que plantees cualquier preocupación grave que tengas sobre la seguridad de un estudio a los investigadores implicados, o que la compartas con otros colegas comunitarios que accedan al mismo nivel de confidencialidad.

Sólo como último recurso se debería abrir la confidencialidad del estudio a una comunidad más amplia.

13 Resumen de los distintos papeles activistas

Los activistas pueden implicarse en numerosos papeles distintos.

Entre las acciones en las que pueden participar destacan:

- El diseño de un ensayo antes de que éste finalice.
- El trabajo con documentos informativos y el consentimiento informado para los pacientes.
- Promocionar la buena investigación para facilitar la inscripción al estudio.
- Poner de relieve la investigación pobre o inadecuada.
- Un papel educativo para explicar los beneficios y los riesgos de un estudio.
- Actuar como asesor independiente para determinar si un ensayo es adecuado para un paciente en particular.
- Participar como miembro del comité de dirección del ensayo, realizando el seguimiento de la inscripción, de la práctica del estudio y de los primeros resultados.
- Como miembro del Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad (DSMB).
- Informando y comentando críticamente los resultados una vez se presentan públicamente en los encuentros médicos o cuando se publican los resultados finales.
- Sugiriendo análisis adicionales de los resultados del estudio.
- Garantizando que a los participantes se les informa de los resultados de la investigación en la que han estado implicados.

14 Glosario de otros términos

Cualitativo: Hace referencia a que lo que se estudia encaja en una de varias categorías o que incluye resultados descriptivos.

Cuantitativo: Aquél en el que lo que se estudia arroja un valor numérico o encaja en una escala o selección de respuestas predeterminadas.

Ensayo abierto: Es aquél en el que los pacientes saben qué tratamiento están recibiendo.

Ensayo de continuación: Cuando los pacientes de un ensayo ‘continúan’ en un segundo estudio relacionado. Por ejemplo, esto puede realizarse después de un período de tiempo determinado en un ensayo (p. ej., tras 48 semanas) o después de otro acontecimiento (p. ej., si no se observa una respuesta al tratamiento).

Hipótesis nula: En ocasiones, se refiere simplemente a la hipótesis en un ensayo, pero más específicamente se trata de la idea de que cualquier diferencia entre dos grupos de estudio sólo se ha producido por casualidad.

In vitro: Un estudio realizado en un tubo de ensayo.

In vivo: Un estudio efectuado en humanos.

Intención de tratamiento (ITT) frente a observado/en tratamiento (OT): Se trata de dos formas importantes de analizar los resultados de los ensayos de fármacos. ITT incluye a todos los pacientes cuando se calculan las tasas de respuesta. OT sólo calcula las tasas de respuesta de las personas que aún siguen en el tratamiento asignado aleatoriamente. Por ejemplo:

- 100 personas emplean un fármaco en estudio en un brazo de ensayo
- 25 interrumpen el tratamiento antes del fin del ensayo por diversos motivos
- 25 tienen una carga viral detectable tras 48 semanas
- 50 presentan una carga viral indetectable tras 48 semanas

Según el análisis por intención de tratamiento (ITT), el 50% de las personas alcanzó una carga viral indetectable utilizando el fármaco en estudio (50 de 100 pacientes).

Para el análisis tipo “en tratamiento” (OT), el 66% de las personas alcanzó una carga viral empleando el fármaco en estudio (50 de 75 pacientes).

Los análisis por intención de tratamiento son más conservadores, pero probablemente sean más importantes cuando se considera la eficacia y la seguridad en general. En los análisis tipo en tratamiento, el fármaco siempre parece más eficaz, por lo que es necesario tener en cuenta qué análisis se está presentando.

Muestra emparejada: Es decir, cada grupo tiene características similares en cuanto a edad, distribución por género, origen étnico, estado de salud, etc.

Población de estudio: El grupo de personas en un ensayo. No se garantiza que lo que suceda en la población del estudio en general vaya a suceder en cada persona en particular.

Sesgo de publicación: Se refiere a la tendencia a que los resultados publicados sean distintos a los de otros ensayos. Por ejemplo, los ensayos que muestran un efecto positivo tienen más probabilidad de recibir cobertura y publicación que los que no hayan encontrado ningún efecto.

15 Recursos



Bibliografía sobre ensayos clínicos

- Bautista FJ, "Nuevo marco normativo de los ensayos clínicos en España", Noticias Farmacoterapéuticas, nº 37, enero-febrero 2004.
- Camacho JA, "Los ensayos clínicos en España: nueva normativa", en Bioética & Debat, (www.bioetica-debat.org).
- Núñez Pagán A., "Implicaciones del nuevo Real Decreto sobre ensayos clínicos", Biomedica, (www.biomed.net/biomedica/d02040704.htm).
- Real Decreto 223/2004 del 6 de febrero de 2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- Recomendaciones para involucrar a la comunidad en los ensayos clínicos de investigación sobre el VIH/sida del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID) (www3.niaid.nih.gov/about/organization/daids/Networks/PDF/CABExecSummSpan.pdf)
- Sánchez-Caro J, Abellán F (coord.), Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos, Barcelona 2005.

Organizaciones no gubernamentales

Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH, www.gtt-vih.org
Foro Español de Activistas en Tratamientos del VIH, www.feat-vih.org

16 Cuestionario de respuestas múltiples

En cada pregunta puedes marcar más de una respuesta. Por favor, señala todas las opciones que creas válidas.

1. Los activistas comunitarios deberían estar implicados en la investigación porque...

- A Puede ser útil para la solicitud de subvenciones.
- B Los activistas también necesitan trabajo.
- C Los activistas pueden ayudar a diseñar hoy un estudio que seguirá ofreciendo un buen tratamiento durante años.
- D Los activistas pueden representar, de forma independiente, los intereses de los pacientes si el estudio no se está llevando a cabo bien.
- E Si los activistas entienden la investigación pueden ofrecer información independiente sobre los riesgos y los beneficios a pacientes individuales que, quizá, deseen unirse al ensayo.

2. ¿Por qué es importante la investigación para los activistas?

- A Porque si está bien diseñada, puede ofrecer una información fiable sobre la eficacia y/o el daño que puede tener un tratamiento o fármaco.
- B Porque ayudará a que la empresa venda más fármacos.
- C Porque puede demostrar que un nuevo tratamiento es mejor que otro antiguo.
- D Porque sin pruebas, sólo se pueden hacer conjeturas sobre si algo funciona o no.
- E Porque sin pruebas, las personas son vulnerables frente a falsas declaraciones sobre fármacos milagrosos.

3. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre los distintos ensayos para el desarrollo de fármacos son ciertas?

- A Los ensayos de fase IV se realizan para

conseguir la aprobación del fármaco.

- B Los ensayos de fase II se efectúan antes que los de fase I.
- C Los ensayos de fase I se realizan con animales.
- D Los ensayos de fase III son los principales grandes estudios que las empresas llevan a cabo para conseguir la aprobación de un nuevo fármaco.
- E Los ensayos de fase II estudian distintas dosis de un fármaco para descubrir la más adecuada.

4. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre la hipótesis de un ensayo son ciertas?

- A Todos los ensayos han de comenzar con una pregunta, denominada "hipótesis".
- B La hipótesis es una pregunta a la que el ensayo está diseñado para probar o refutar.
- C La hipótesis tiene que ser cierta desde el inicio del ensayo.
- D Una hipótesis tiene que decir que una cosa es mejor que otra.
- E Algunos ensayos no necesitan hipótesis.

5. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre el diseño de un ensayo son ciertas?

- A Los criterios de medición primarios de un ensayo siempre se observan en el grupo que responde mejor.
- B Los criterios de medición primarios se deciden antes de iniciarse el estudio.
- C Los criterios de medición secundarios sólo se emplean en estudios con niños mayores.
- D Un criterio de medición primario sirve para decidir qué nivel de pruebas o

resultados será aceptable para demostrar o refutar la pregunta del estudio.

E Los criterios de medición secundarios pueden examinar un amplio abanico de cosas importantes, como los efectos secundarios y la calidad de vida.

6. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre los ensayos son ciertas?

A Un estudio prospectivo hace un examen hacia atrás en el tiempo para ver qué sucedió en el pasado.

B Los fármacos nuevos se prueban en los estudios de intervención.

C Los ensayos retrospectivos hacen una revisión hacia atrás en el tiempo.

D Los ensayos transversales examinan algo que está sucediendo en un momento temporal.

E Los estudios longitudinales examinan la longitud de las personas.

7. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones describen un ensayo que distribuye de forma aleatoria a los participantes para recibir un nuevo fármaco o un placebo y luego realiza un seguimiento en el tiempo?

A Un ensayo prospectivo observacional.

B Un ensayo prospectivo de intervención.

C Un ensayo retrospectivo transversal.

D Un ensayo prospectivo longitudinal.

E Un ensayo transversal longitudinal.

8. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones describen un ensayo retrospectivo transversal?

A Un ensayo que administra un nuevo fármaco a los participantes para ver si tiene menos efectos secundarios.

B Un ensayo que decide comprobar cuántas personas tienen lipodistrofia en su siguiente cita clínica.

C Un ensayo que examina los historiales médicos para ver cuántos pacientes son fumadores.

D Un ensayo que examina los historiales médicos para ver cuántos pacientes sufrieron un ataque al corazón el año anterior.

E Un ensayo para ver si la terapia combinada con cuatro fármacos en niños pequeños es mejor que empezar con tres fármacos.

9. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre la distribución aleatoria son ciertas?

A La distribución aleatoria ayuda a garantizar que las personas más enfermas tienen más posibilidades de recibir un nuevo fármaco activo.

B La distribución aleatoria ayudará a garantizar que cada brazo cuenta con la misma proporción de mujeres, con edades y recuentos de CD similares.

C La distribución aleatoria ayudará a garantizar que cada brazo cuenta con una proporción similar de personas de los signos Géminis, Aries y Libra.

D Es probable que la distribución aleatoria sea eficaz si las personas son elegidas lanzando una moneda al aire.

E Es probable que la distribución aleatoria sea eficaz si las personas son elegidas atendiendo al día que acudieron a la clínica.

10. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre los términos empleados en los ensayos son ciertas?

A Un placebo es un fármaco que funciona bien, pero no tiene gusto.

B Un placebo no contiene ingredientes activos y se emplea para comparar sus resultados frente a los de un fármaco en investigación.

C El enmascaramiento garantiza que los pacientes sepan qué fármaco reciben.

D El doble ciego implica que ni el médico ni el paciente saben en qué brazo del ensayo están.

E Un grupo de control es el nombre que recibe el brazo de un estudio utilizado para comparar los resultados de una nueva intervención.

11. ¿Qué afirmaciones sobre los distintos tipos de ensayo son ciertas?

- A Por lo general, un estudio de cohorte es un estudio observacional que hace el seguimiento de un grupo de personas en el tiempo.
- B Un estudio de cohorte es el mejor modo de comprobar si un nuevo fármaco funciona.
- C Los ensayos prospectivos, de reparto aleatorio y controlados con placebo son el “estándar de oro” para obtener los datos más fiables sobre una intervención.
- D Un estudio transversal puede ofrecerte una respuesta rápida sobre si se está observando un nuevo efecto secundario en una clínica.
- E Un metaanálisis permite comparar los resultados de distintos estudios.

12. Relaciona los siguientes cinco términos con su descripción.

- 1 – Resultados 2 – Método
- 3 – Discusión 4 – Antecedentes
- 5 – Conclusión

- A El resumen final de los resultados, lo que se aprendió y cómo puede afectar a la atención sanitaria.
- B Los puntos fuertes y débiles del estudio: precauciones sobre la interpretación, qué se pudo haber hecho mejor, y las implicaciones para la práctica clínica, las directrices de tratamiento o para posteriores investigaciones.
- C Qué se estudió exactamente y cómo se hizo.
- D Qué es lo que ya se sabe sobre este campo de investigación y por qué se realiza el estudio.
- E Qué se observó o demostró.

13. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre el consentimiento informado son ciertas?

- A El “principal” motivo para realizar el consentimiento informado es proteger al investigador de posibles reclamaciones legales en el futuro.
- B El “principal” motivo para realizar el consentimiento informado es garantizar que los pacientes entienden los posibles riesgos y beneficios del estudio antes de que accedan a tomar parte en él.
- C El consentimiento informado debería estar escrito en un lenguaje sencillo y explicar cuidadosamente cualquier término técnico.
- D El consentimiento informado debería realizarse en un lenguaje que el paciente entienda.
- E Incluso después de haber firmado un formulario de consentimiento informado, el participante puede abandonar el estudio en cualquier momento.

14. Los activistas pueden implicarse en los siguientes papeles en la investigación...

- A Siguiendo la inscripción en un ensayo y examinando los primeros resultados con los investigadores.
- B Sugiriendo análisis adicionales de los resultados del estudio.
- C Actuando como asesor independiente respecto a si un ensayo es adecuado para un paciente en particular.
- D Ayudando a diseñar el ensayo.
- E Poniendo de relieve la investigación mala o inadecuada.

Respuestas en contraportada

Si tienes alguna duda sobre las respuestas, puedes enviar un correo electrónico a:
consultas@gtt-vih.org

Ensayos Clínicos:

Una guía comunitaria sobre la investigación en VIH

Respuestas al Cuestionario de respuestas múltiples

Pregunta 1: C, D, E

Pregunta 2: A, C, D, E

Pregunta 3: D, E

Pregunta 4: A, B

Pregunta 5: B, D, E

Pregunta 6: B, C, D

Pregunta 7: B, D

Pregunta 8: C, D

Pregunta 9: B, C, D

Pregunta 10: B, D, E

Pregunta 11: A, C, D, E

Pregunta 12: 1-E, 2-C, 3-B, 4-D, 5-A

Pregunta 13: B, C, D, E

Pregunta 14: A, B, C, D,

Si tienes alguna duda sobre estas respuestas u otras cuestiones sobre ensayos clínicos, puedes enviar un correo electrónico a: consultas@gtt-vih.org