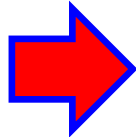


## **Nota legal**

**Donat el caràcter i la finalitat exclusivament docent i eminentment il·lustrativa de les explicacions a classe d'aquesta presentació, l'autor s'acull a l'article 32 de la Llei de propietat intel·lectual vigent respecte de l'ús parcial d'obres alienes com ara imatges, gràfics o altre material contingudes en les diferents diapositives**

**Totes les imatges presentades s'inclouen com a cites necessàries per il·lustrar les explicacions d'aquesta classe**

Título	<b>Introducción a la Metodología de la investigación clínica</b>
Fecha	24 de noviembre de 2023
Formato	Presencial
Nº horas presenciales	6
Idioma	Català / Castellano
Entidad organizadora y contacto	Sociedad Catalana de Dolor / Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares



Nº	Hora inicio	Hora fin	Contenido	Docente
1	9:00	9:50	Introducción a la investigación. ¿por qué es necesario investigar?	Sebastià Videla
2	10:00	10:50	Pregunta de la investigación - PICO y pregunta clínica. Justificación del proyecto	Sebastià Videla
11:00 11:30			Café	
3	11.30	12.20	Tipo de estudios de investigación clínica: diseños. Ensayo clínico, estudios observacionales y proyectos de investigación.	Sebastià Videla
6	12.30	13.20	Estructura de un protocolo. Guías de cómo diseñar la investigación clínica. Estructura de un artículo. Guías de cómo publicar. EQUATOR, CONSORT.	Sebastià Videla
13:30 14:45			Comida	
7	14:45	15.30	Buenas prácticas clínicas. Responsabilidades de los investigadores	Sebastià Videla
15:30 16:00			Café	
4	16:00	16:50	Tamaño de la muestra	Cristian Tebé
5	17.00	17.50	Análisis estadístico	Cristian Tebé



➔ a classes anteriors...

➔ Tipus d'estudis de recerca clínica: dissenys



➔ a classes anteriors...

➔ Tipus d'estudis de recerca clínica: dissenys

**mètode científic**



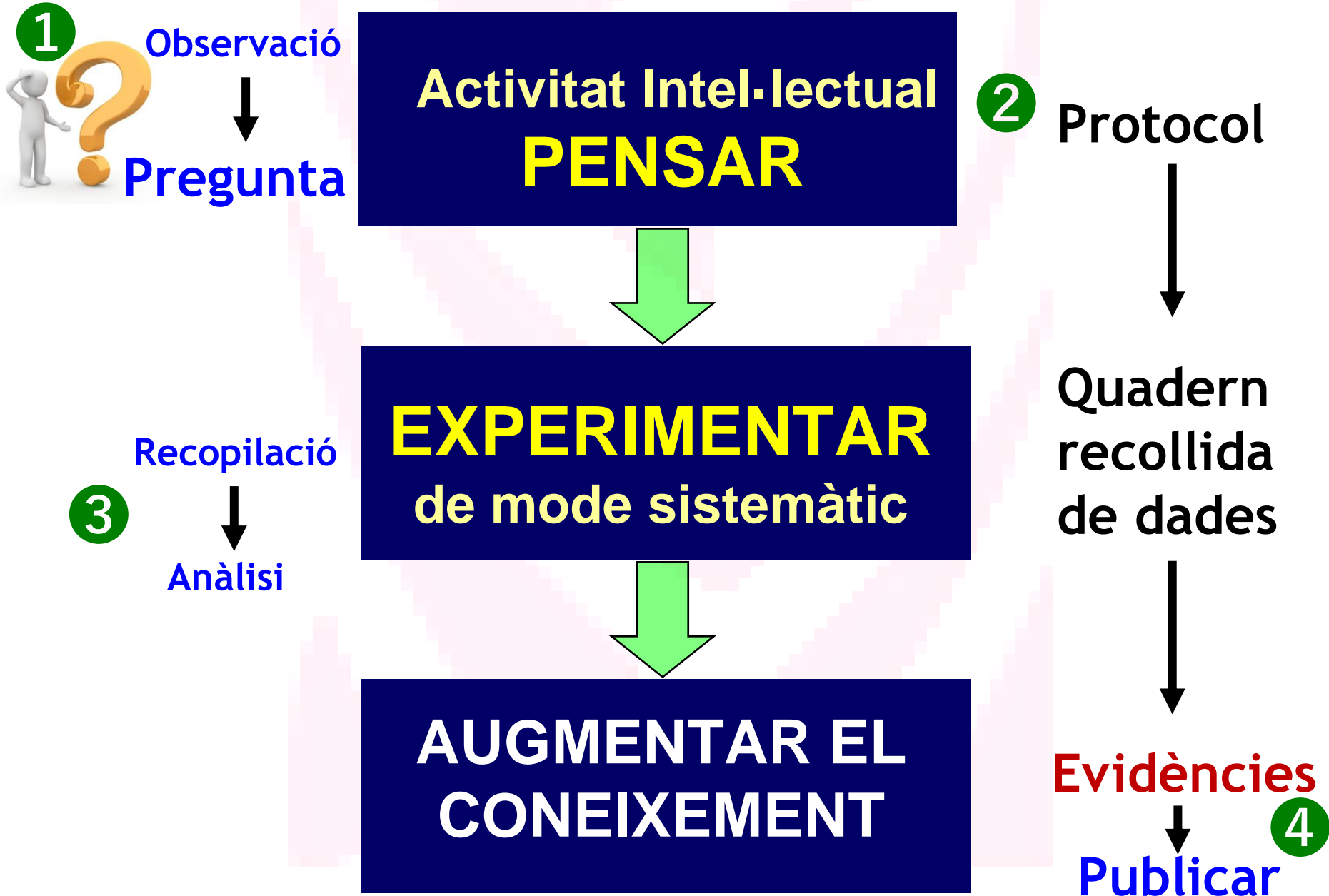
**metodologia**

**per obtenir nous coneixements**



**“procés de recerca”**

# “procés de recerca”



## Escenari:



➔ Ja tenim la pregunta (classe 2)

➔ Ja tenim la hipòtesi de treball

⇒ Vull contestar-la ?

Compromís

→ conflicte d'interès: “assistència ↔ recerca”

⇒ Tinc els recursos per contestar-la ?

→ Econòmics

→ Equip





➔ a classes anteriors...

➔ Tipus d'estudis de recerca clínica: dissenys

l'avenç de la medicina és conseqüència de la

# COMPARACIÓ

RECERCA → Analitzar “**dos**” **grups** de pacients per establir-ne les semblances o diferències



**disseny** dels estudis clínics ⇒ nivell  
d' evidència

⇒ **causalitat**

⇒ **associació**

Nivell d'evidència = grau de credibilitat de la  
**relació de causalitat**

La **robustesa** de les evidències  
depèn del **disseny** dels estudis clínics

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

## **Assaig clínic**

**→ Estudis observacionals analítics:**

- **Estudis de cohorts**
- **Estudis de casos i controls**

**→ Estudis observacionals descriptius:**

- **Estudis transversals**
- **Sèries de casos / Sèries de casos i controls**
- **Estudis ecològic**

**Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència**

# Investigació clínica

## investigació clínica (clinical research)



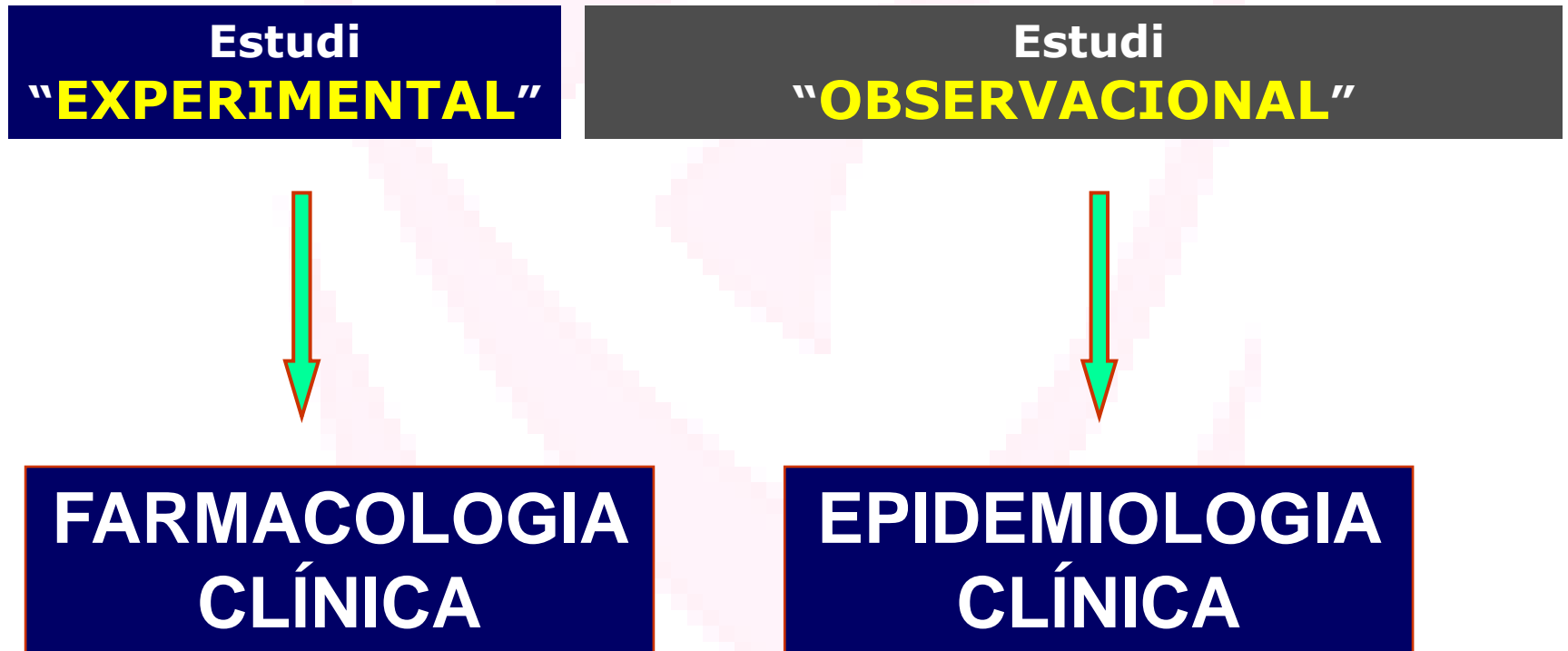
- voluntaris sans
- pacients

→ Experimental

→ Observacional

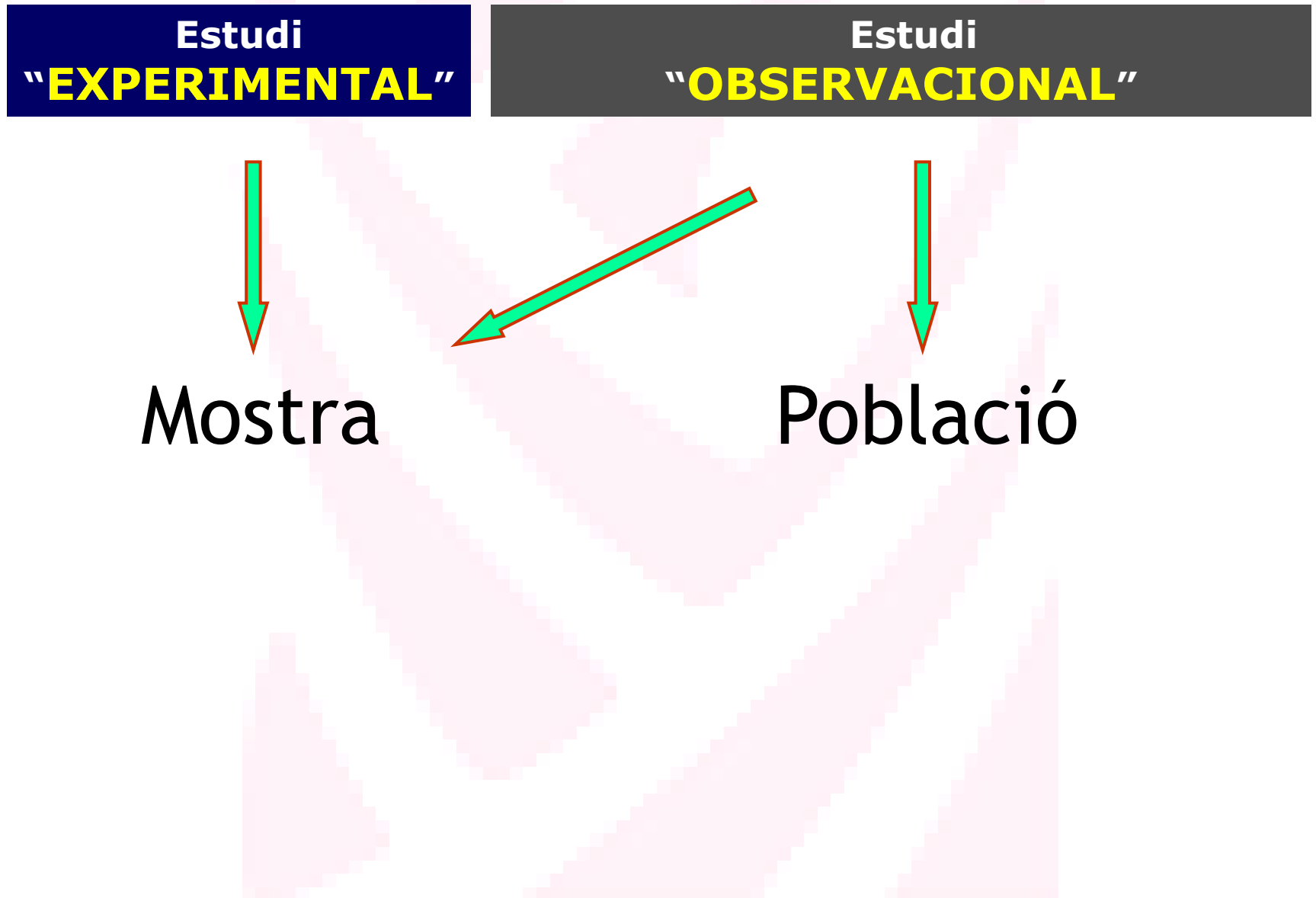
# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---





# Tipus d'estudis: **prospectius** / **retrospectius**

**protocol**



**RETROSPECTIU**

**PROSPECTIU**

- Bases de dades creades *ad hoc*  
≈ base de dades prospectiva
- Història clínica electrònica  
≈ 'base de dades prospectiva'

**AMBISPECTIU**

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

## **Assaig clínic**

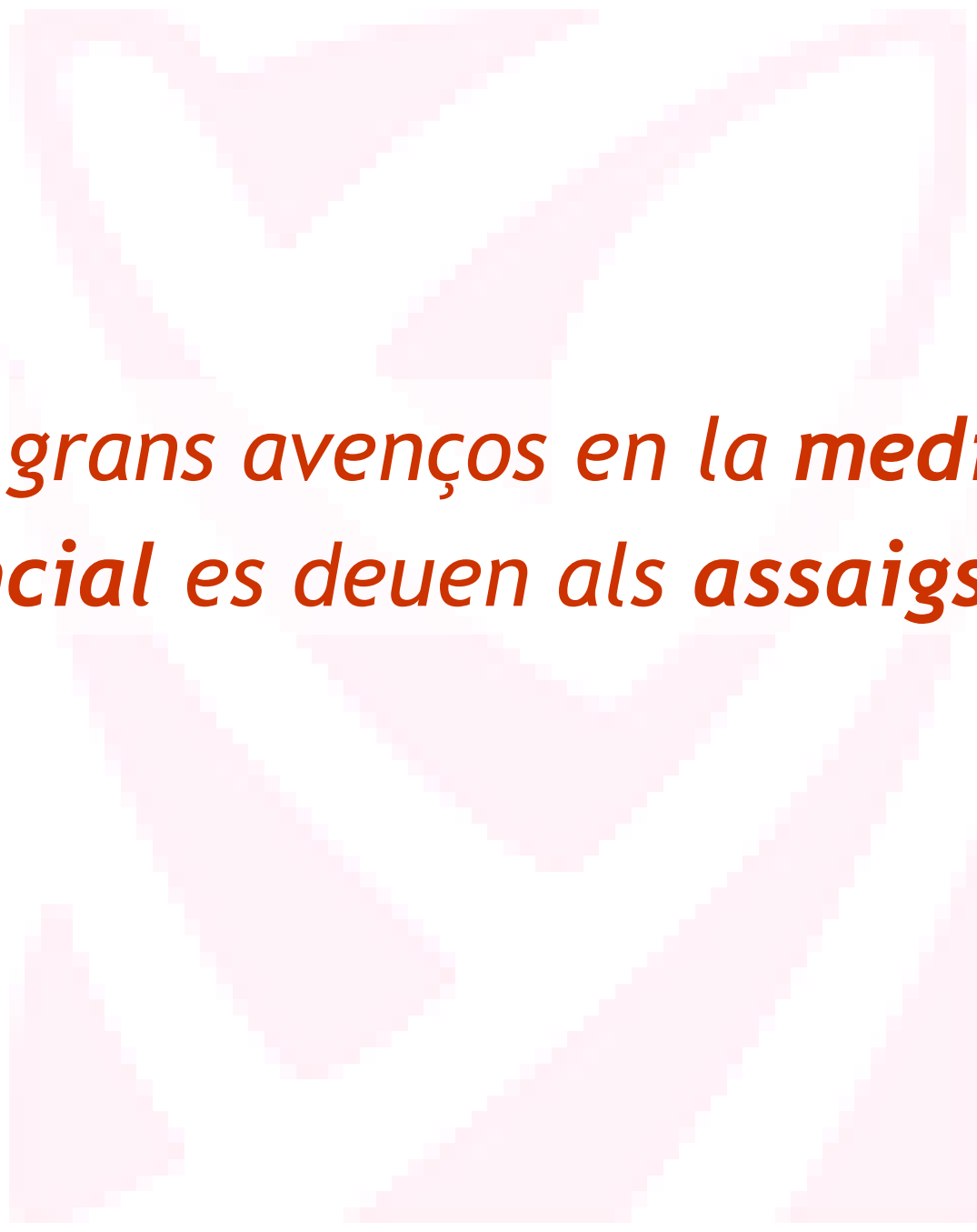
→ Estudis observacionals analítics:

- Estudis de cohorts
- Estudis de casos i controls

→ Estudis observacionals descriptius:

- Estudis transversals
- Sèries de casos / Sèries de casos i controls
- Estudis ecològic

Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència



***“Els grans avenços en la medicina assistencial es deuen als assaigs clínics”***

# Investigació clínica

## investigació clínica (clinical research)



- voluntaris sans
- pacients

→ **Experimental**

# Investigació clínica. Tipus d'estudis



ANALÍTICS

ASSAIG CLÍNIC CONTROLAT



→ Assignació aleatòria

Intervenció → Efecte

**Per què l'assaig clínic és el disseny  
patró or de la recerca clínica ?**



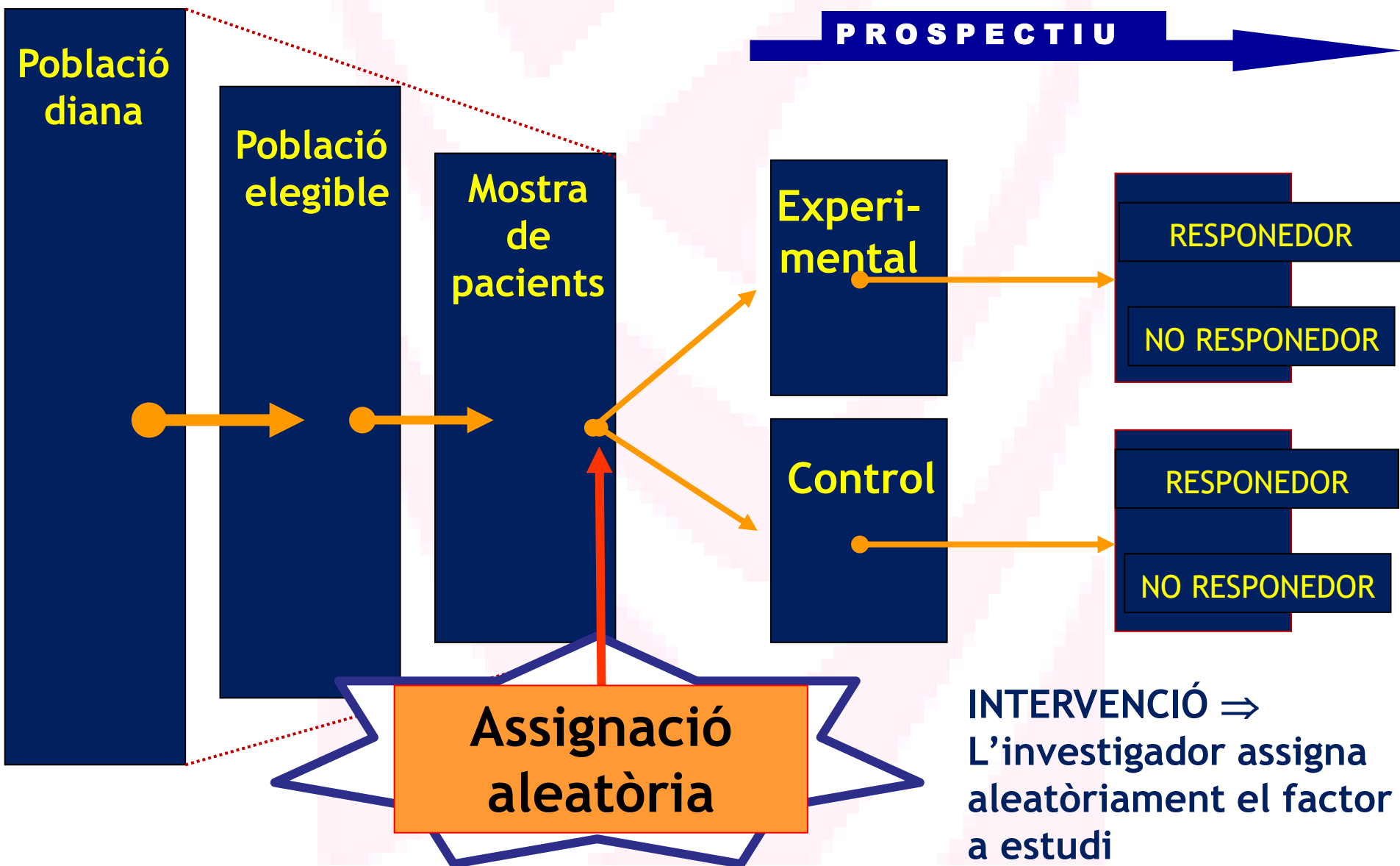
# Investigació clínica. **Assaig Clínic**

---

- ✓ **ASSIGNACIÓ ALEATÒRIA / ALEATORITZACIÓ** → fet diferencial de l'assaig clínic respecte als altres dissenys de recerca clínica
- ✓ **ASSIGNACIÓ ALEATÒRIA / ALEATORITZACIÓ** → fa que l'assaig clínic sigui el '**patró or**' dels dissenys de recerca clínica



# Investigació clínica. **Assaig Clínic**





# Investigació clínica. **Assaig Clínic**

---

→ L'assaig clínic controlat és l'**únic disseny** de recerca clínica capaç de **comprovar hipòtesis causals**

A més, permet caracteritzar la naturalesa profilàctica o terapèutica de diferents intervencions mèdiques i quantificar l'aparició d'efectes adversos

# Assignació aleatòria

---

Principals característiques:

- La validesa d'un EECC es deu fonamentalment a que el **procés d'assignació aleatòria** → fa que els **grups siguin comparables** a les variables més rellevants amb relació al problema a estudiar



aconseguir una distribució homogènia ⇒ grups siguin similars en els predictors, coneguts o no, de la variable de resultat (i prevenir biaixos i confusió)

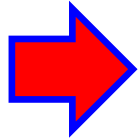
# Exemple efecte de l' assignació aleatòria

	Tixagevimab-cilgavimab group (n=710)	Placebo group (n=707)
Age, years	55 (44-66)	55 (44-66)
Sex		
Female	299 (42%)	295 (42%)
Male	411 (58%)	412 (58%)
Race or ethnicity		
Non-Hispanic White	360 (51%)	344 (49%)
Non-Hispanic Black	177 (25%)	175 (25%)
Hispanic	119 (17%)	135 (19%)
Asian	34 (5%)	24 (3%)
Other	20 (3%)	29 (4%)
Body-mass index in kg/m <sup>2</sup>		
30-39.9	281 (40%)	268 (38%)
≥40.0	102 (14%)	106 (15%)

Corticosteroid	518 (73%)	517 (73%)
Immunomodulators	64 (9%)	50 (7%)
Antirejection medication	24 (3%)	32 (5%)
Therapeutic dose anticoagulation†	58 (8%)	66 (9%)
Prophylactic or intermediate dose anticoagulation	467 (66%)	470 (66%)

(Table 1 continues on next page)

Nº	Hora inicio	Hora fin	Contenido	Docente
1	9:00	9:50	Introducción a la investigación. ¿por qué es necesario investigar?	Sebastià Videla
2	10:00	10:50	Pregunta de la investigación - PICO y pregunta clínica. Justificación del proyecto	Sebastià Videla
	11:00	11:30	Café	
3	11.30	12.20	Tipo de estudios de investigación clínica: diseños. Ensayo clínico, estudios observacionales y proyectos de investigación.	Sebastià Videla
6	12.30	13.20	Estructura de un protocolo. Guías de cómo diseñar la investigación clínica. Estructura de un artículo. Guías de cómo publicar. EQUATOR, CONSORT.	Sebastià Videla
	13:30	14:45	Comida	
7	14:45	15.30	Buenas prácticas clínicas. Responsabilidades de los investigadores	Sebastià Videla
	15:30	16:00	Café	
4	16:00	16:50	Tamaño de la muestra	Cristian Tebé
5	17.00	17.50	Análisis estadístico	Cristian Tebé



# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

---

## The CONSORT Statement

The main product of CONSORT is the CONSORT Statement, which is an evidence-based, **minimum set of recommendations** for reporting randomized trials. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

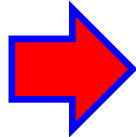
The CONSORT Statement comprises a **25-item checklist** and a flow diagram. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial.

# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

**Tabla 1**  
CONSORT 2010. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado\*

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
<b>Título y resumen</b>	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i> )	
<b>Introducción</b>			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
<b>Métodos</b>			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de	
<b>Aleatorización</b>			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
<b>Resultados</b>			
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
<i>Reclutamiento</i>	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
<i>Resultados y estimación</i>	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i> )	
<b>Discusión</b>			
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
<i>Generalización</i>	21	Possibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
<b>Otra información</b>			
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

\* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con *The CONSORT 2010 Explanation and Elaboration* para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbarios y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).



Nº	Hora inicio	Hora fin	Contenido	Docente
1	9:00	9:50	Introducción a la investigación. ¿por qué es necesario investigar?	Sebastià Videla
2	10:00	10:50	Pregunta de la investigación - PICO y pregunta clínica. Justificación del proyecto	Sebastià Videla
11:00 11:30			Café	
3	11.30	12.20	Tipo de estudios de investigación clínica: diseños. Ensayo clínico, estudios observacionales y proyectos de investigación.	Sebastià Videla
6	12.30	13.20	Estructura de un protocolo. Guías de cómo diseñar la investigación clínica. Estructura de un artículo. Guías de cómo publicar. EQUATOR, CONSORT.	Sebastià Videla
13:30 14:45			Comida	
7	14:45	15.30	Buenas prácticas clínicas. Responsabilidades de los investigadores	Sebastià Videla
15:30 16:00			Café	
4	16:00	16:50	Tamaño de la muestra	Cristian Tebé
5	17.00	17.50	Análisis estadístico	Cristian Tebé

# Investigació clínica. **Assaig Clínic**

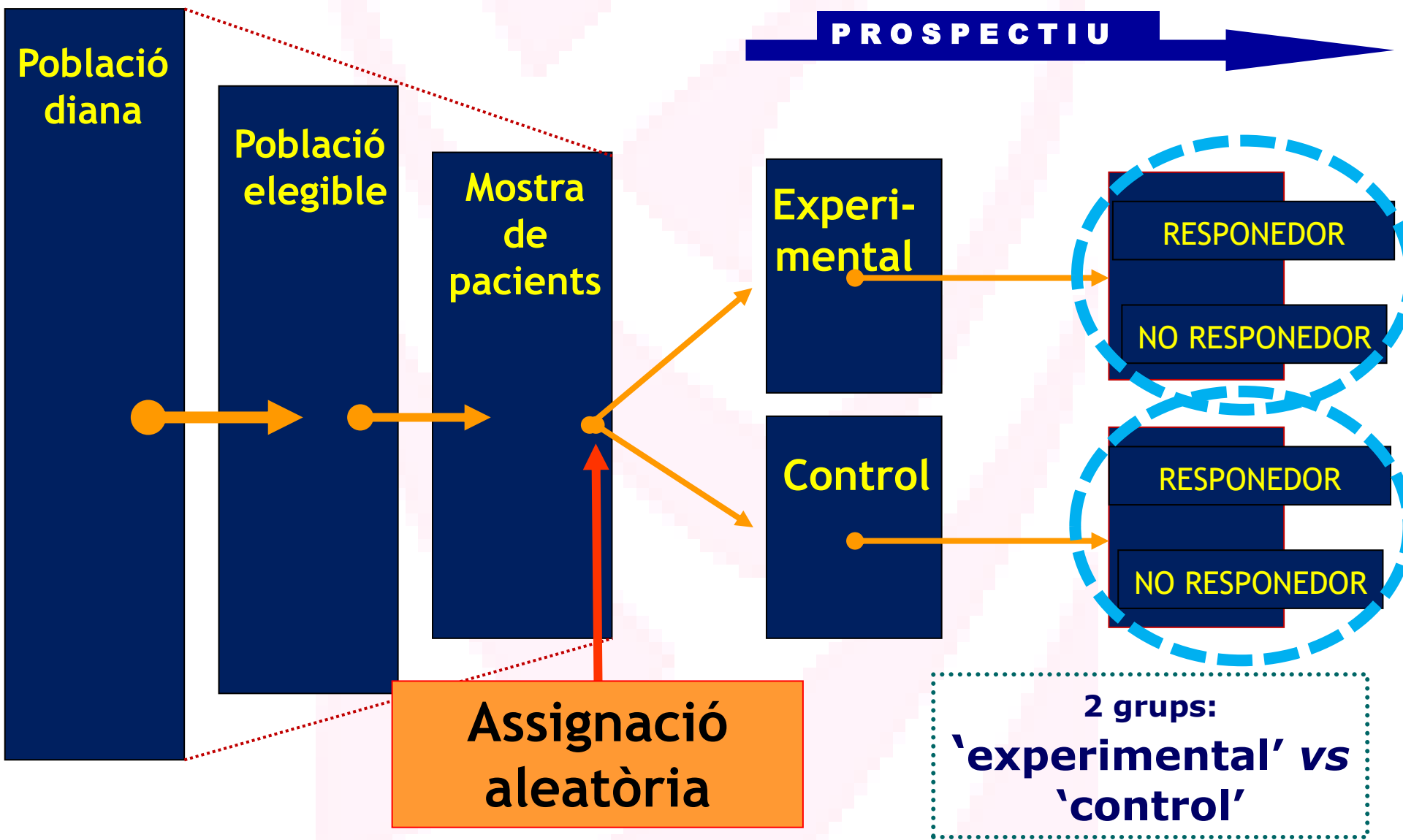
---

→ COMPARAR

*“Els grans avenços en la medicina assistencial es deuen als assaigs clínics”*



# Investigació clínica. **Assaig Clínic**



A igualtat de criteris d'inclusió i exclusió  $\Rightarrow$  els estudis sense assignació aleatòria (observacionals) exageren l'eficàcia en un 30-40% (relatiu)

Els estudis amb assignació aleatòria, oberts sobreestimen l'eficàcia (17%)

# Investigació clínica. **Assaig Clínic**

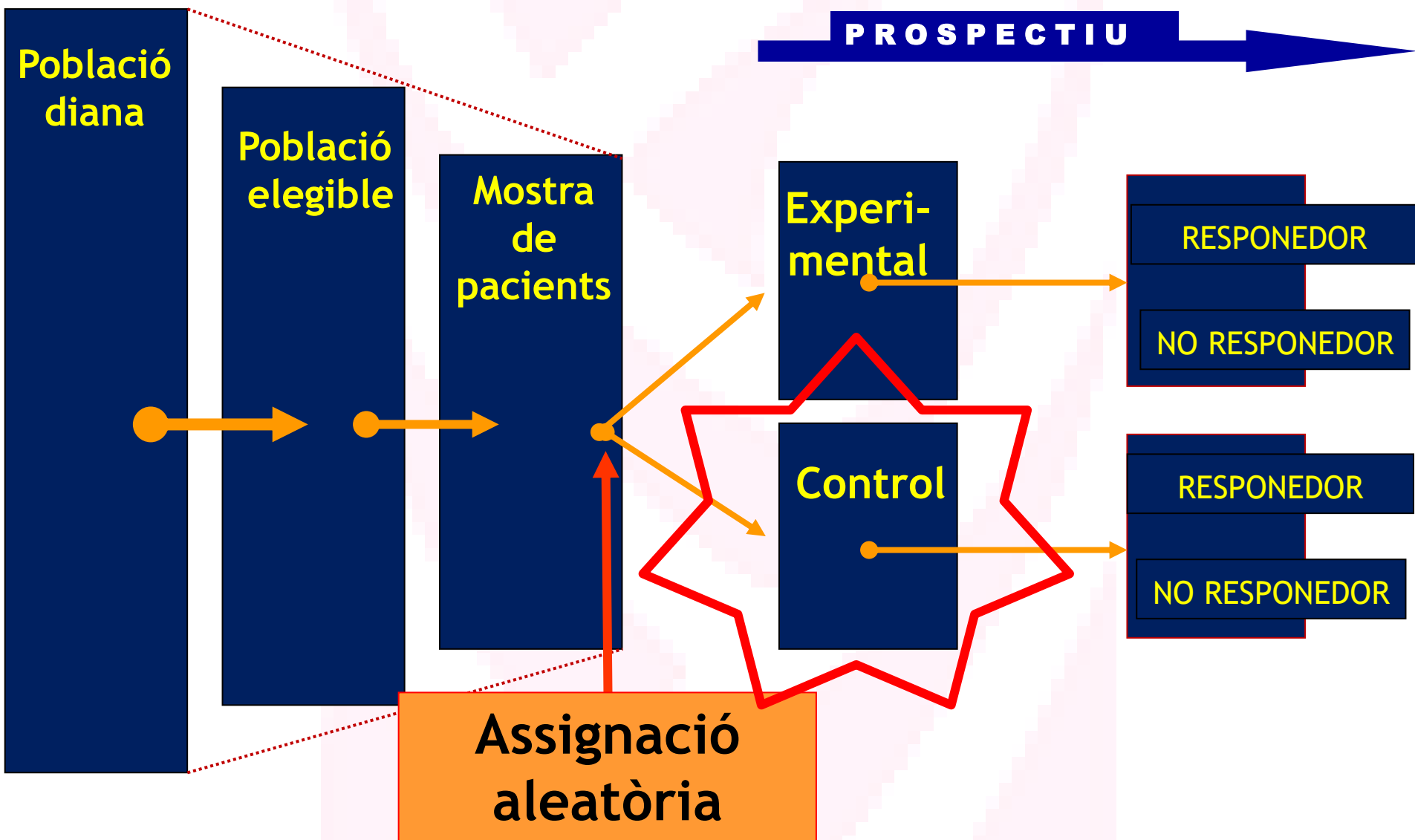
---

→ COMPARAR



→ GRUP CONTROL

# Investigació clínica. **Assaig Clínic**



# ICH E10. CHOICE OF CONTROL GROUP AND...

<http://www.ich.org>

E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment

E2A - E2F Pharmacovigilance

E3 Clinical Study Reports

E4 Dose-Response Studies

E5 Ethnic Factors

E6 Good Clinical Practice

E7 Clinical Trials in Geriatric Population

E8 General Considerations for Clinical Trials

E9 Statistical Principles for Clinical Trials

E10 Choice of Control Group in Clinical Trials

E11 Clinical Trials in Pediatric Population

E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category

E14 Clinical Evaluation of QT

E15 Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics

E16 Qualification of Genomic Biomarkers

E17 Multi-Regional Clinical Trials

E18 Genomic Sampling

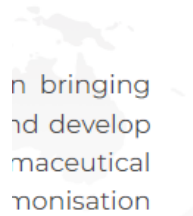
Cross-cutting Topics



HOME

## Welco

The Internat  
together the  
ICH guidelin  
sector and th  
worldwide to  
efficient mar  
organisation



n bringing  
nd develop  
maceutical  
monisation  
st resource  
own as an

# ICH E10. CHOICE OF CONTROL GROUP AND...

---

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED  
ISSUES IN CLINICAL TRIALS  
**E10**

Current *Step 4* version  
dated 20 July 2000

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

# Sensibilitat de l' assaig clínic ('Assay sensitivity')

---

**Assay sensitivity** is a property of a clinical trial defined as the ability to distinguish an effective treatment from a less effective or ineffective treatment.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

**ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**

**CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED  
ISSUES IN CLINICAL TRIALS**

**E10**

Current *Step 4* version  
dated 20 July 2000

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

# Exemple. Sensibilitat de l'assaig clínic ('Assay sensitivity')

---

Clinical Therapeutics/Volume 27, Number 2, 2005

## Research Letter

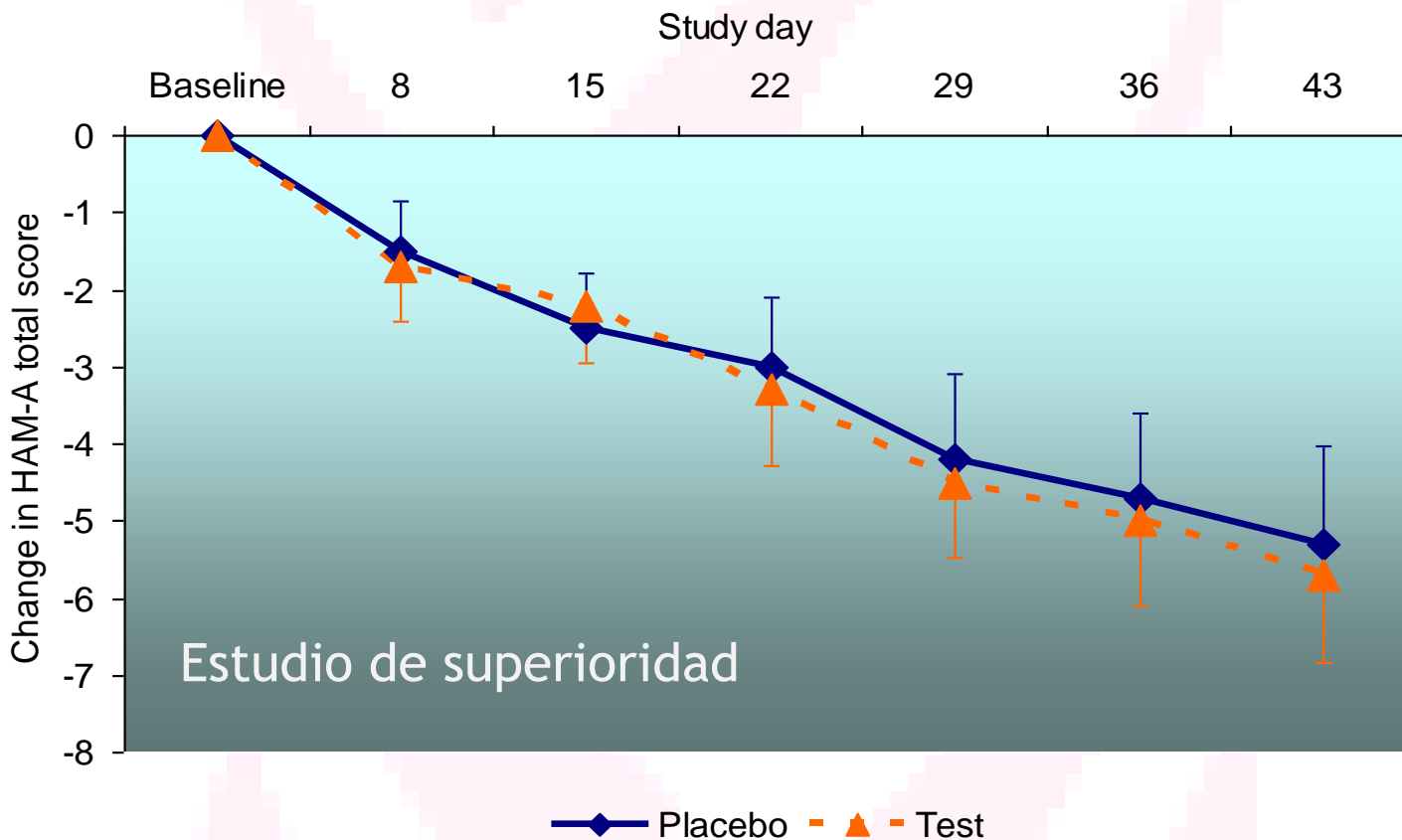
### How to Ensure Clinical Trial Sensitivity in Psychotropic Drug Development: A Case Study

Sebastián Videla, MD, PhD,<sup>1</sup> Mariano Sust, MD,<sup>1</sup> Anna Fresquet, MD,<sup>1</sup> and Jesús Villoria, MD<sup>2</sup>



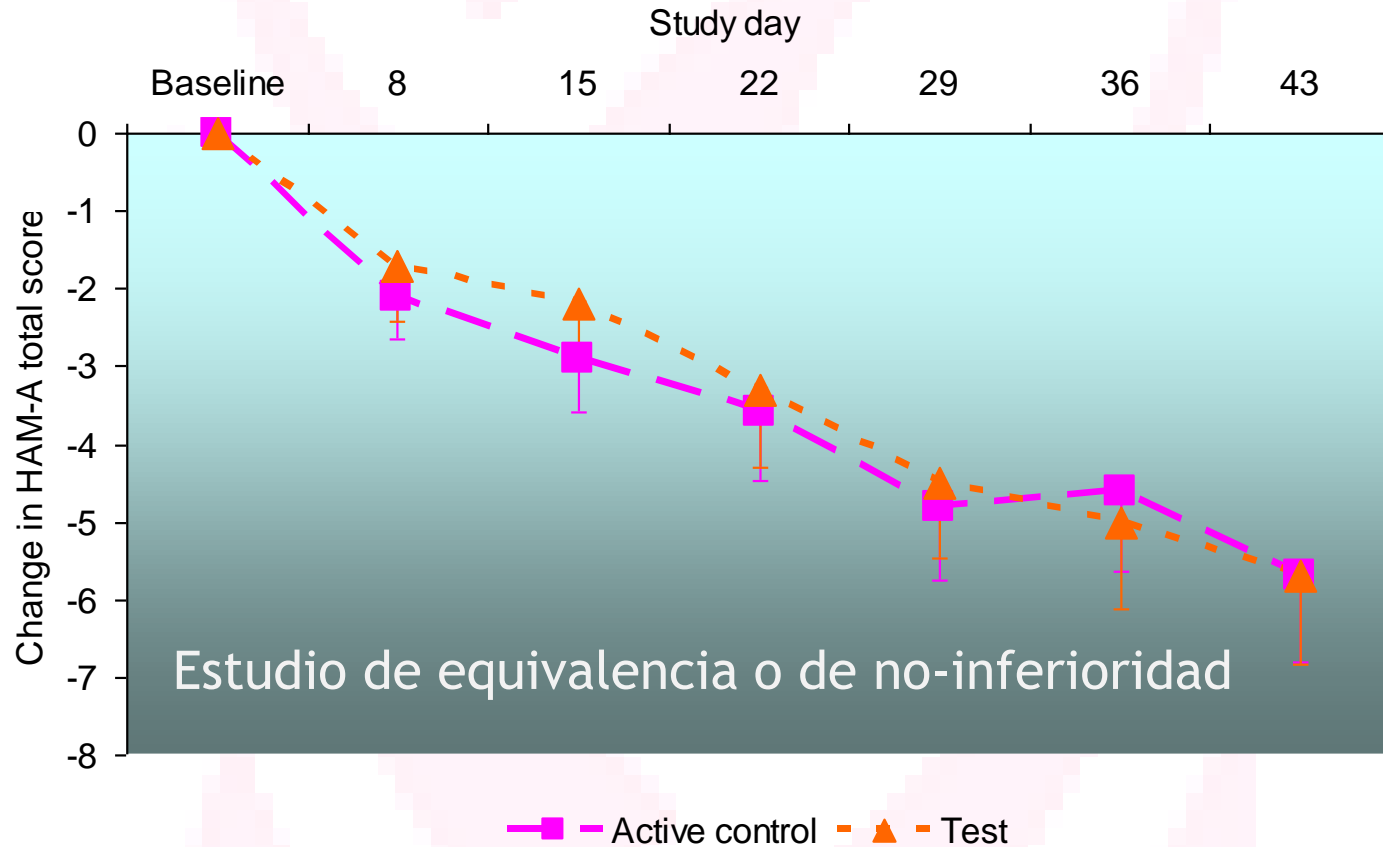
# Exemple. Sensibilitat de l'assaig clínic ('Assay sensitivity')

## EC - ansiolític - 2 grups de tratamiento



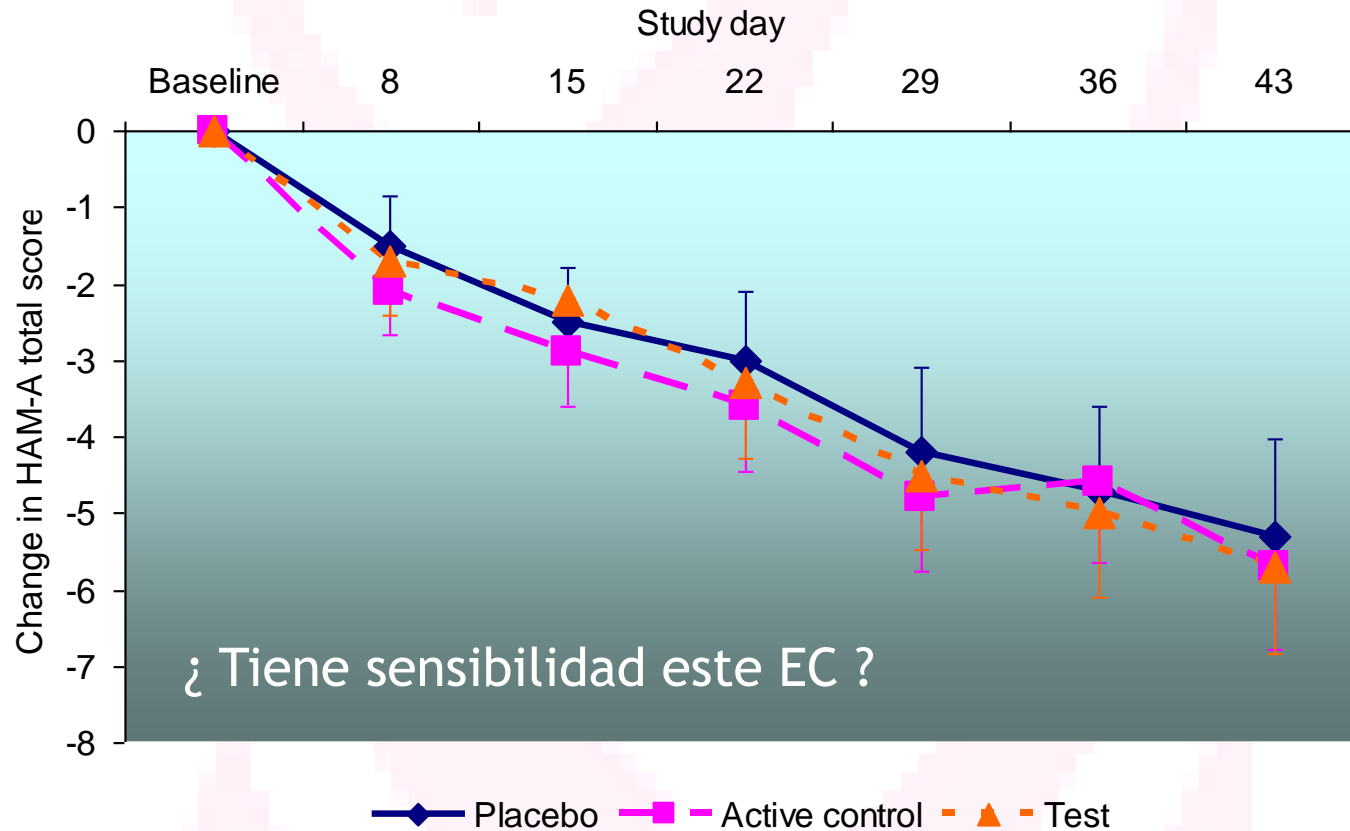
# Exemple. Sensibilitat de l'assaig clínic ('Assay sensitivity')

## EC - ansiolític - 2 grups de tractament



# Exemple. Sensibilitat de l' assaig clínic ('Assay sensitivity')

## EC - ansiolític - 2 grups de tratamiento



## Grupo Control: Placebo

Diccionario Real Academia Española (1996).

“**PLACEBO**: Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si este la recibe convencido de que esta sustancia posee tal acción”.

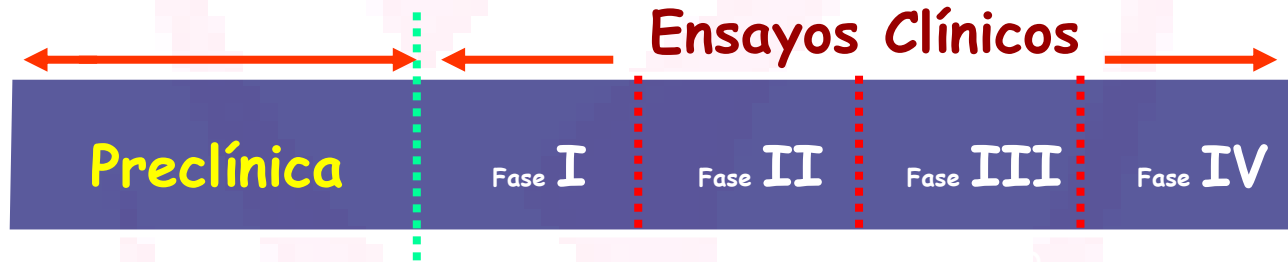
# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

---

## Diseño.

**Ensayo clínico** en fase III,  
con asignación aleatoria,  
doblemente cegado,  
controlado con placebo y/o  
tratamiento activo,  
en paralelo

prosp~~X~~ectivo



**Fase I: HUMAN PHARMACOLOGY**  
⇒ **tolerabilidad/seguridad y FC / FD**

**Fase II: THERAPHEUTIC EXPLORATORY**  
⇒ **EFFECTO**

**Fase III: THERAPHEUTIC CONFIRMATORY**  
⇒ **EFICACIA (Estudios PIVOTALES)**

**Fase IV: THERAPHEUTIC USE**  
⇒ **EFFECTIVIDAD / Nuevas indicaciones**

# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

---

Ensayo clínico.

Según **OBJETIVOS**

**Diseño.**

**Ensayo clínico en fase III,  
con asignación aleatoria,  
doblemente cegado,  
controlado con placebo y/o  
tratamiento activo,  
en paralelo**

# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

---

## **Diseño.**

**Ensayo clínico en fase III,  
con asignación aleatoria,  
doblemente cegado,  
controlado con placebo y/o  
tratamiento activo,  
en paralelo**



# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

Ensayo clínico.

Según **GRADO DE ENMASCARAMIENTO**

Proceso por el que se oculta el tipo de tratamiento que el participante recibe en el ensayo

	Enmascaramiento			
	Abierto	Simple ciego	Doble ciego	Triple ciego
Paciente	●	●	●	●
Investigador	●	●	●	●
Analista de datos	●	●	●	●

Doble ciego = doblemente cegado

# CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial

**Tabla 1**  
CONSORT 2010. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado\*

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
<b>Título y resumen</b>	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i> )	
<b>Introducción</b>			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
<b>Métodos</b>			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
<i>Intervenciones</i>	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<i>Aleatorización</i>			
<i>Generación de la secuencia</i>	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados	
<b>Enmascaramiento</b>	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
<b>Resultados</b>			
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
<i>Reclutamiento</i>	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
<i>Resultados y estimación</i>	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i> )	
<b>Discusión</b>			
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
<i>Generalización</i>	21	Possibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
<b>Otra información</b>			
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

\* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con *The CONSORT 2010 Explanation and Elaboration* para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbarios y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase: [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

---

## **Diseño.**

**Ensayo clínico en fase III,  
con asignación aleatoria,  
doblemente cegado,  
controlado con placebo y/o  
tratamiento activo,  
en paralelo**

# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

Ensayo clínico.

Según **METODOLOGÍA**



# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

---

## **Diseño.**

**Ensayo clínico en fase III,  
con asignación aleatoria,  
doblemente cegado,  
controlado con placebo y/o  
tratamiento activo (de referencia),  
en paralelo**

# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

Ensayo clínico.

Según **METODOLOGÍA**

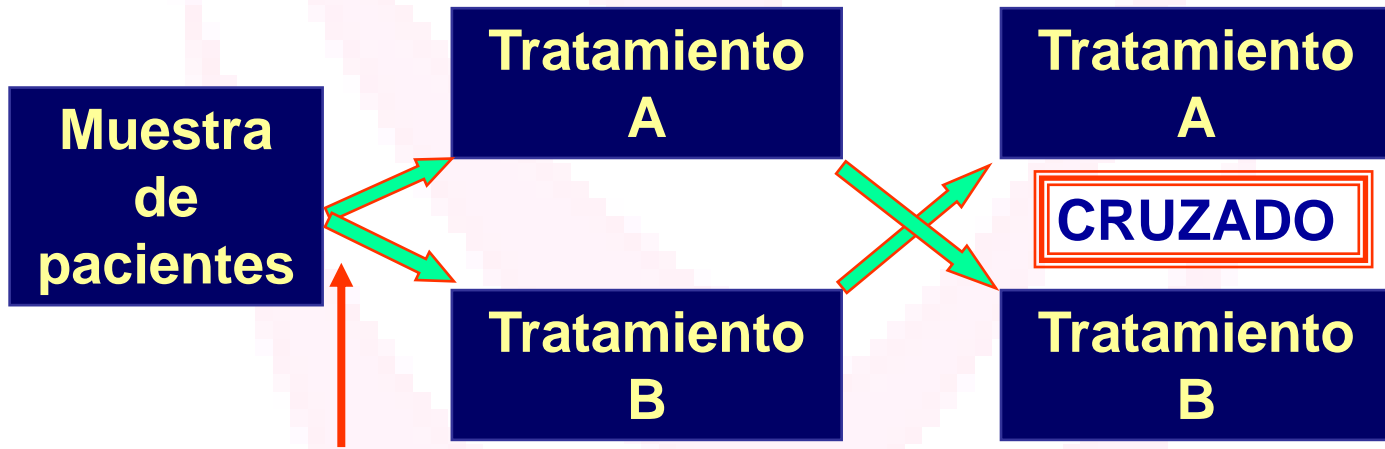


# Ejemplo: identificación de un ensayo clínico

Ensayo clínico.

Según **METODOLOGÍA**

**PROSPECTIVO**



**Asignación  
aleatoria**

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

Estudi  
**"EXPERIMENTAL"**

ANALÍTICS

**ASSAIG  
CLÍNIC  
CONTROLAT**



→ Assignació aleatòria

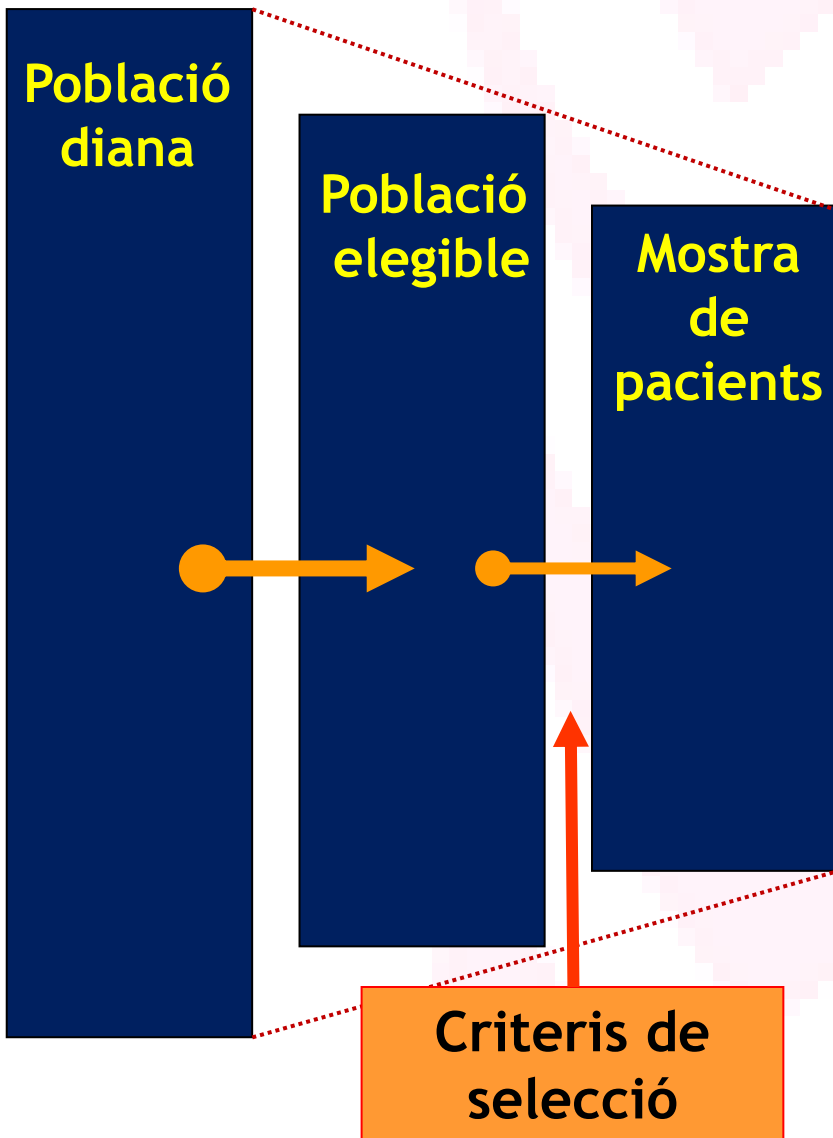


**ASSAIG CLÍNIC,  
AMB ASSIGNACIÓ ALEATÒRIA,  
DOBLE CEC,  
CONTROLAT amb placebo y/o  
tractament actiu de referència,  
EN PARAL·LEL**



**A tenir en compte**

# Investigació clínica. **Assaig Clínic**

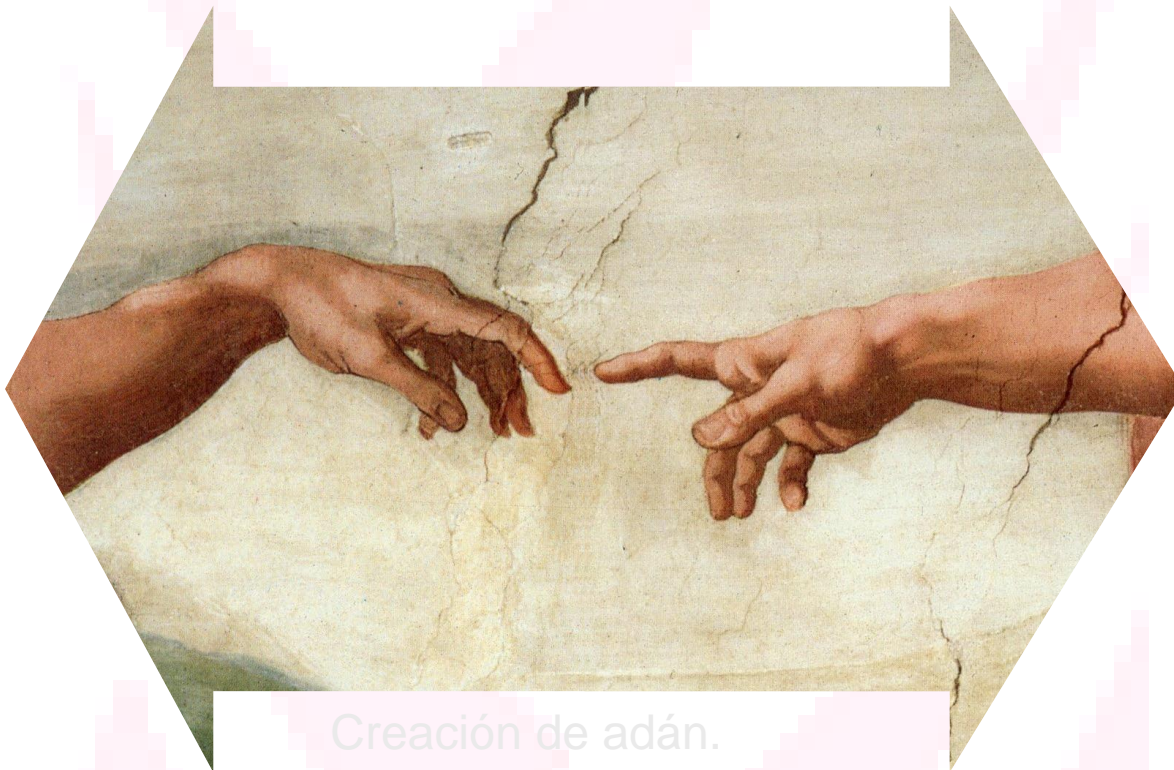


## Criteris de inclusió / exclusió:

- Consentiment informat signat
- $\geq 18$  anys,  $< 65$  anys
- No dones embarassades / mesures anticonceptives
- Insuficiència hepàtica / renal
- Etc.

**PRÀCTICA CLÍNICA**

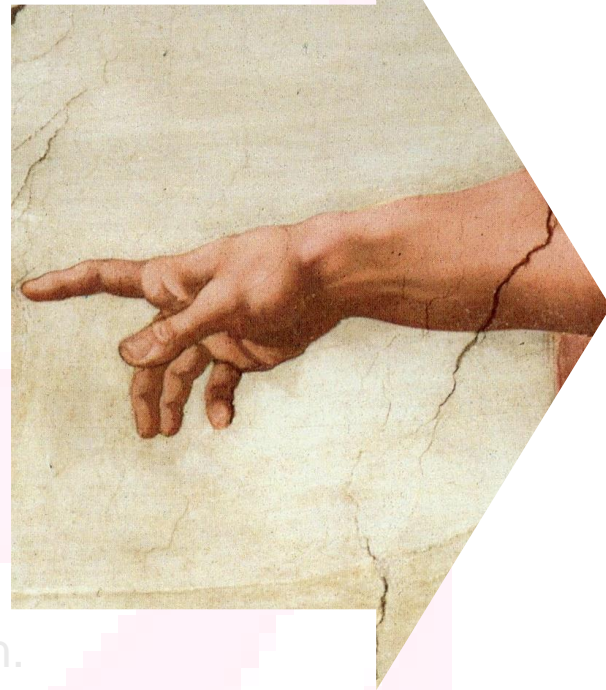
**ASSAIG CLÍNIC**



Creación de adán.  
Capilla Sixtina

**PRÀCTICA CLÍNICA**

**ASSAIG CLÍNIC**



Creación de adán.  
Capilla Sixtina

# Investigació clínica

## investigació clínica (clinical research)



- voluntaris sans
- pacients

→ Observacional

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

Assaig clínic

→ **Estudis observacionals analítics:**

- **Estudis de cohorts**
- **Estudis de casos i controls**

→ **Estudis observacionals descriptius:**

- **Estudis transversals**
- **Sèries de casos / Sèries de casos i controls**
- **Estudis ecològic**

Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

Assaig clínic

→ **Estudis observacionals analítics:**

- **Estudis de cohorts**
- **Estudis de casos i controls**

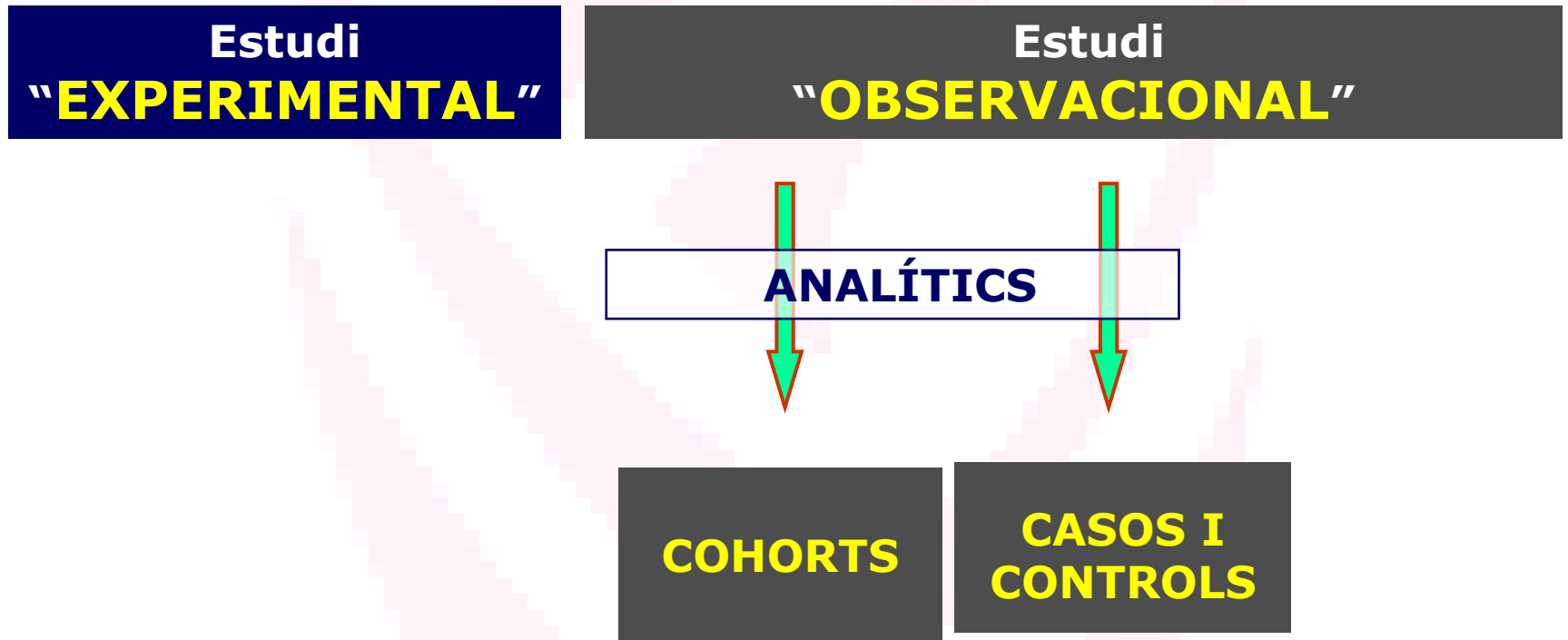
→ **Estudis observacionals descriptius:**

- **Estudis transversals**
- **Sèries de casos / Sèries de casos i controls**
- **Estudis ecològic**

**Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència**

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---





# Investigació clínica. **Estudi de cohort**

Estudi  
**"EXPERIMENTAL"**

Estudi  
**"OBSERVACIONAL"**

**ANALÍTICS**

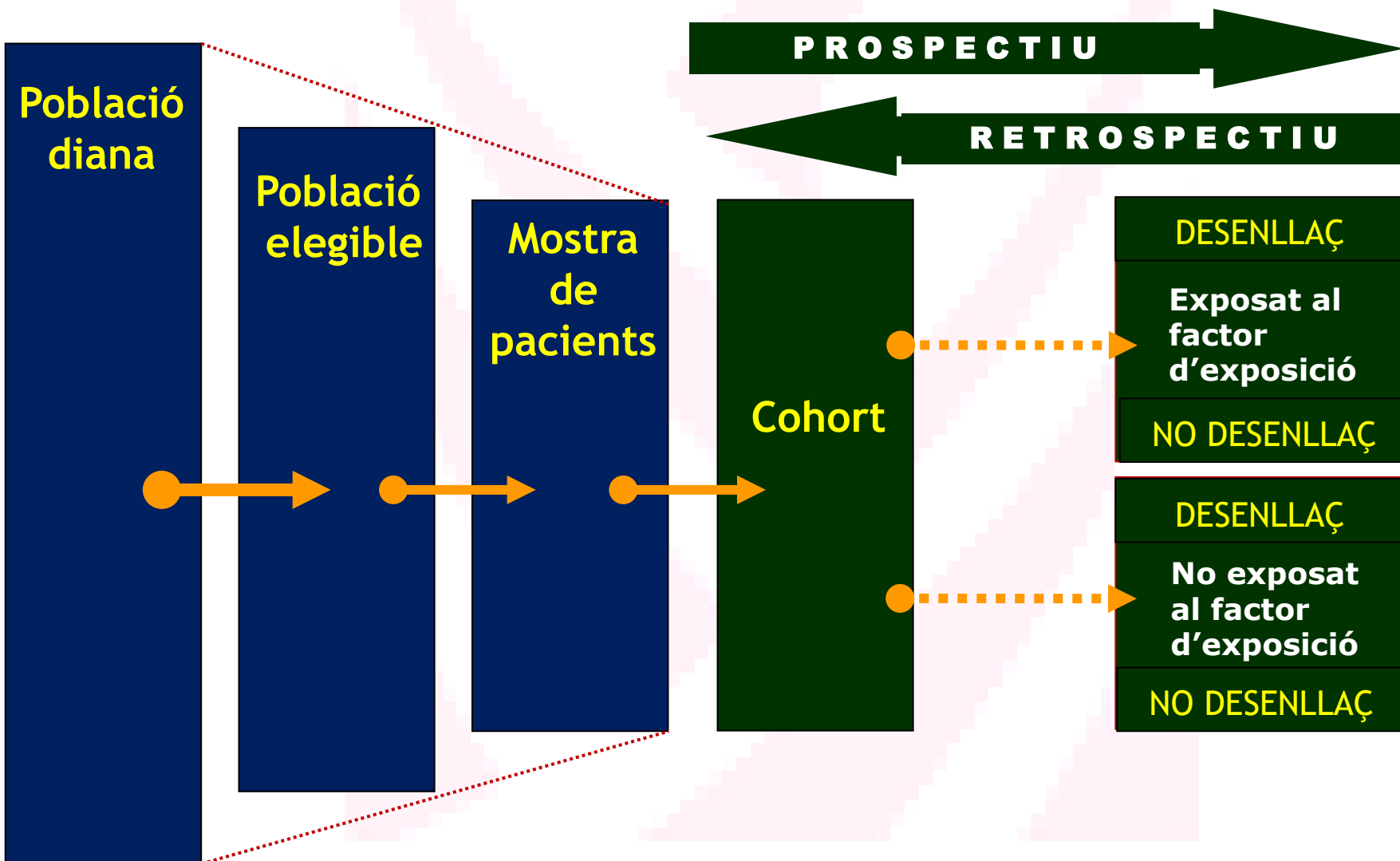
**COHORTS**



→ **Factor d'exposició**

# Investigació clínica. **Estudi de cohort**

**Causa** → **Efecte**



# Investigació clínica. **Estudi de cohort**

---

**Causa** → **Efecte**

Permeten estudiar:

- ✓ Incidència de la malaltia
- ✓ Descriure la relació CAUSA-EFECTE
- ✓ Factors pronòstic: factors protectors / factors de risc
- ✓ Avaluar l' efectivitat.

**Efectivitat:** grau en què una determinada intervenció origina un resultat beneficiós en les condicions de la **pràctica habitual** sobre una **població determinada**.

# Investigació clínica. **Estudi de cohort**

**Causa** → **Efecte**

Malaltia

	+	-	
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
	a + c	b + d	a+b+c+d

Factor de risc o Tractament

⇒ Permeten calcular el **Risc Relatiu (RR)**

$$RR = \frac{\text{Incidència d'exposats}}{\text{Incidència de NO exposats}} = \frac{[a / (a + b)]}{[c / (c + d)]}$$

# Investigación clínica. **Estudi de cohort**

**Causa** → **Efecte**

## **Interpretación de los resultados:**

**RR = 1** ⇒ existe independencia entre la enfermedad y el factor. No favorece, ni protege de la enfermedad.

**RR > 1** ⇒ existe dependencia positiva. La exposición al factor aumenta la probabilidad de estar enfermo. Es un **factor de riesgo**.

Indica que hay 'n' veces más posibilidad de estar enfermo en los individuos expuestos que los no expuestos a este factor de riesgo.

**RR < 1** ⇒ existe relación negativa. La exposición al factor disminuye la probabilidad de estar enfermo. Es un **factor protector**.

# Investigació clínica. **Estudi de cohort**

---

**Causa** → **Efecte**

## **Biaixos:**

- de selecció: selecció de pacients als grups a estudi
- de migració
- d'observació

Estudi de cohorts prospectives

Estudi de cohorts retrospectives o cohorts històriques

Estudi de cohorts ambispectives

# Investigació clínica. **Estudi de casos i controls**

Estudi  
**"EXPERIMENTAL"**

Estudi  
**"OBSERVACIONAL"**

**ANALÍTICS**

**CASOS I  
CONTROLS**



→ **Patologia / efecte indesitjable**

# Investigació clínica. **Estudi de casos i controls**

**Efecte → Causa**

**Població diana**

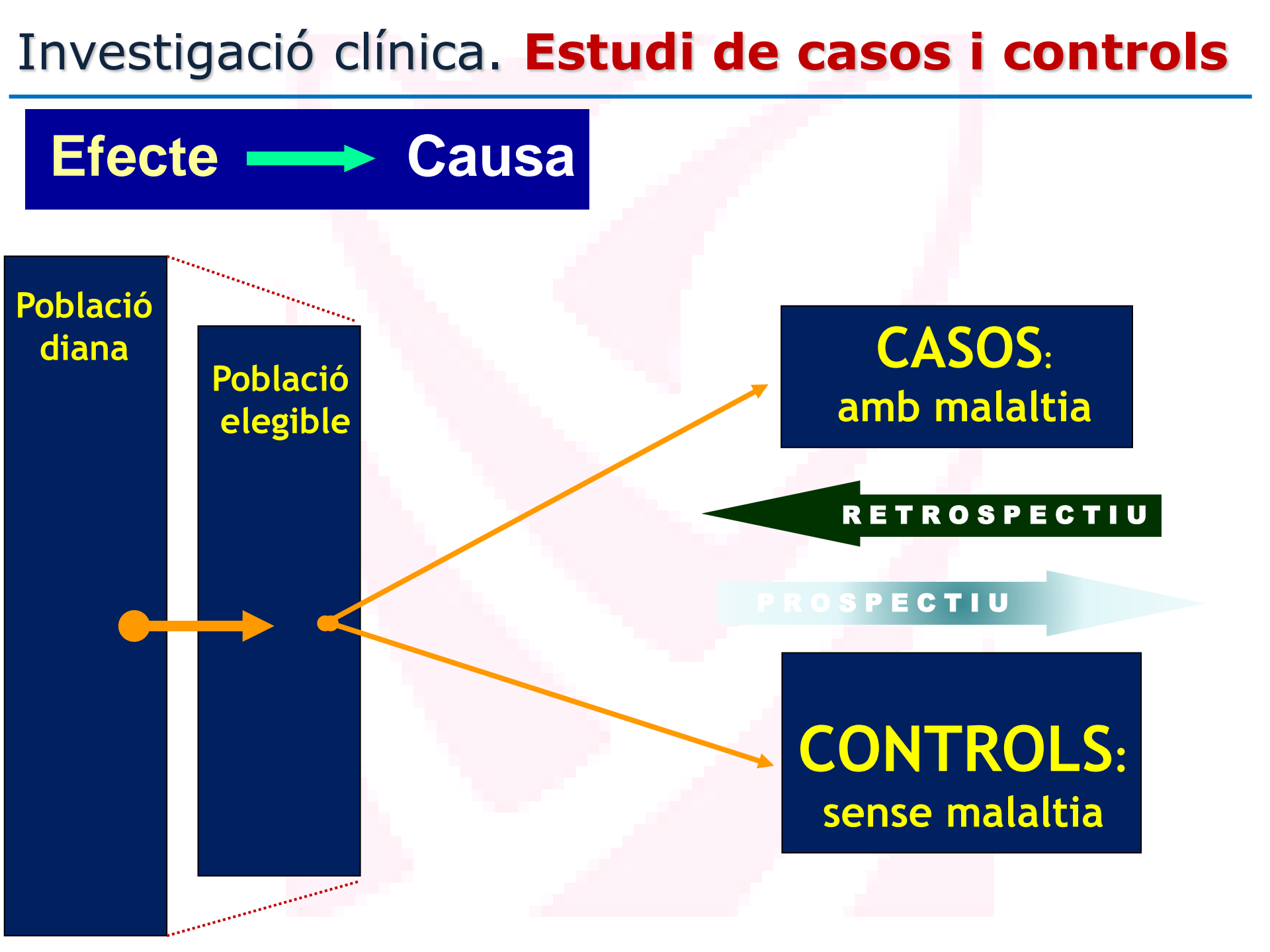
**Població elegible**

**CASOS:  
amb malaltia**

**RETROSPECTIU**

**PROSPECTIU**

**CONTROLS:  
sense malaltia**





# Investigació clínica. **Estudi de casos i controls**

**Efecte** → **Causa**

Moment de l'estudi

Exposats al factor de risc

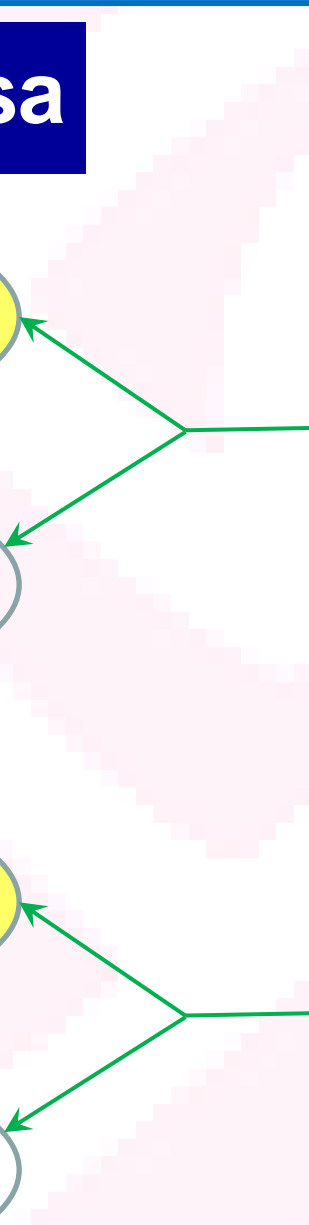
NO exposats al factor de risc

Exposats al factor de risc

NO exposats al factor de risc

**CASOS:**  
amb malaltia

**CONTROLS:**  
sense malaltia



# Investigació clínica. **Estudi de casos i controls**

---

**Efecte** → **Causa**

Identifica persona amb/sense la patologia a estudi

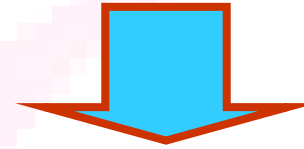
1<sup>er</sup>: es selecciona els **casos** de l'estudi en funció de la malaltia (no pel factor d'exposició) → 2<sup>on</sup>: retrospectivament, es determina l'exposició / no exposició al **factor de risc** a estudi

→ S'analitza l'**associació** existent entre el factor de risc i l'aparició de la malaltia

Permeten calcular el **Odds Ratio (OR)**

# Investigació clínica. **Estudi de casos i controls**

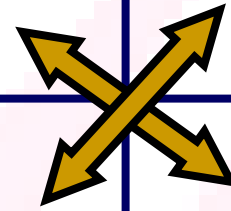
**Efecte** → **Causa**



Malaltia

Factor de risc o  
Tractament

	+	-	
+	a	b	a + b
-	c	d	c + d
	a + c	b + d	a+b+c+d



$$\text{OR} = \frac{\text{casos exposats} / \text{casos NO exposats}}{\text{controls exposats} / \text{controls NO exposats}} = \frac{[a / c]}{[b / d]} = \frac{a \cdot d}{c \cdot b}$$

# Investigació clínica. **Estudi de casos i controls**

---

**Efecte** → **Causa**

Una sola malaltia → diversos factors de risc o exposicions

Estudi “ideal” per detectar esdeveniments adversos molt rars (FARMACOVIGILÀNCIA) i estudiar l'etiologia de l'esdeveniment.

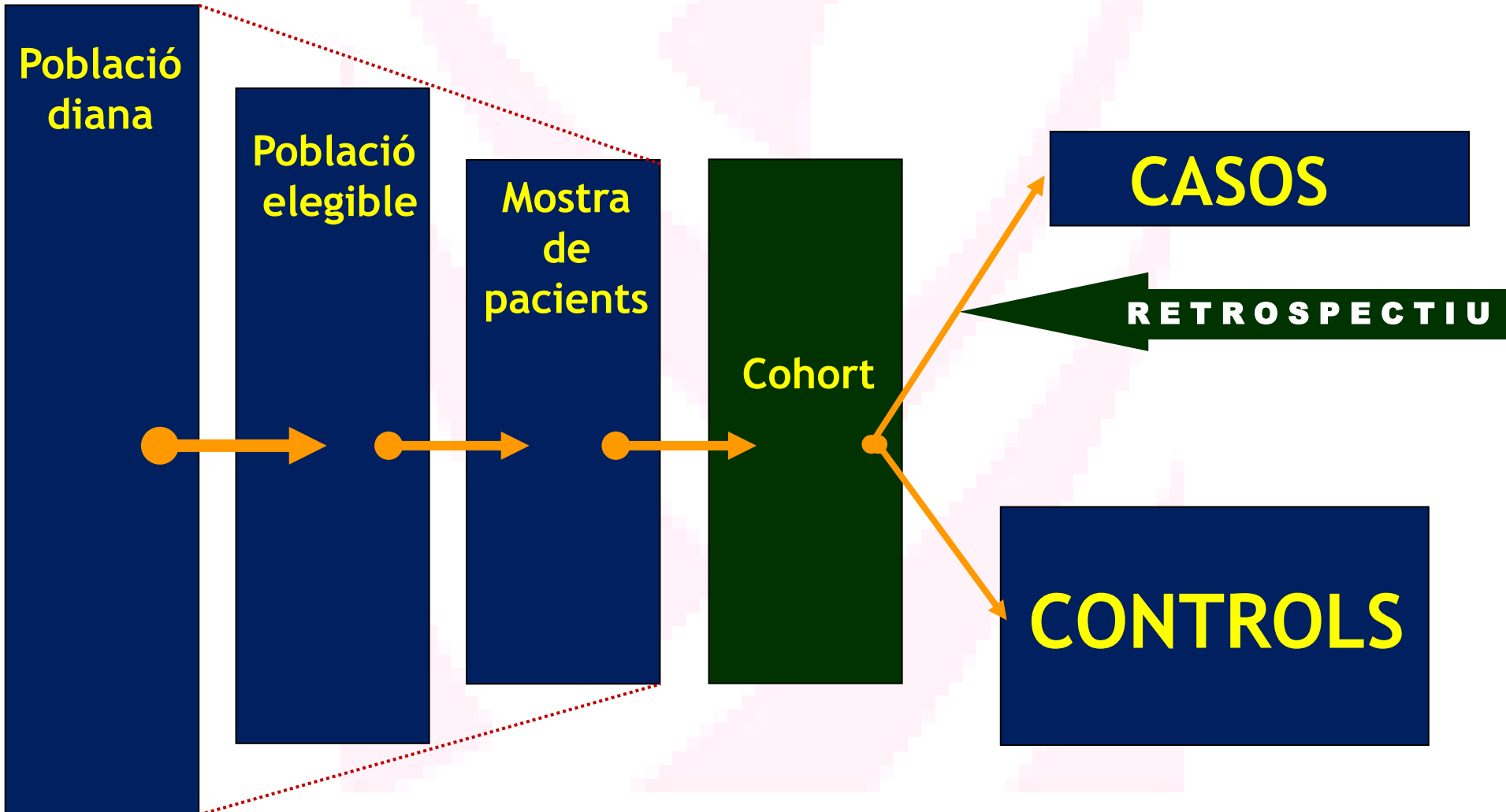
**Biaixos:**

- de selecció: selecció de pacients als grups a estudi
- d'informació
- presència de factors de confusió

# Estudi de casos i controls niat

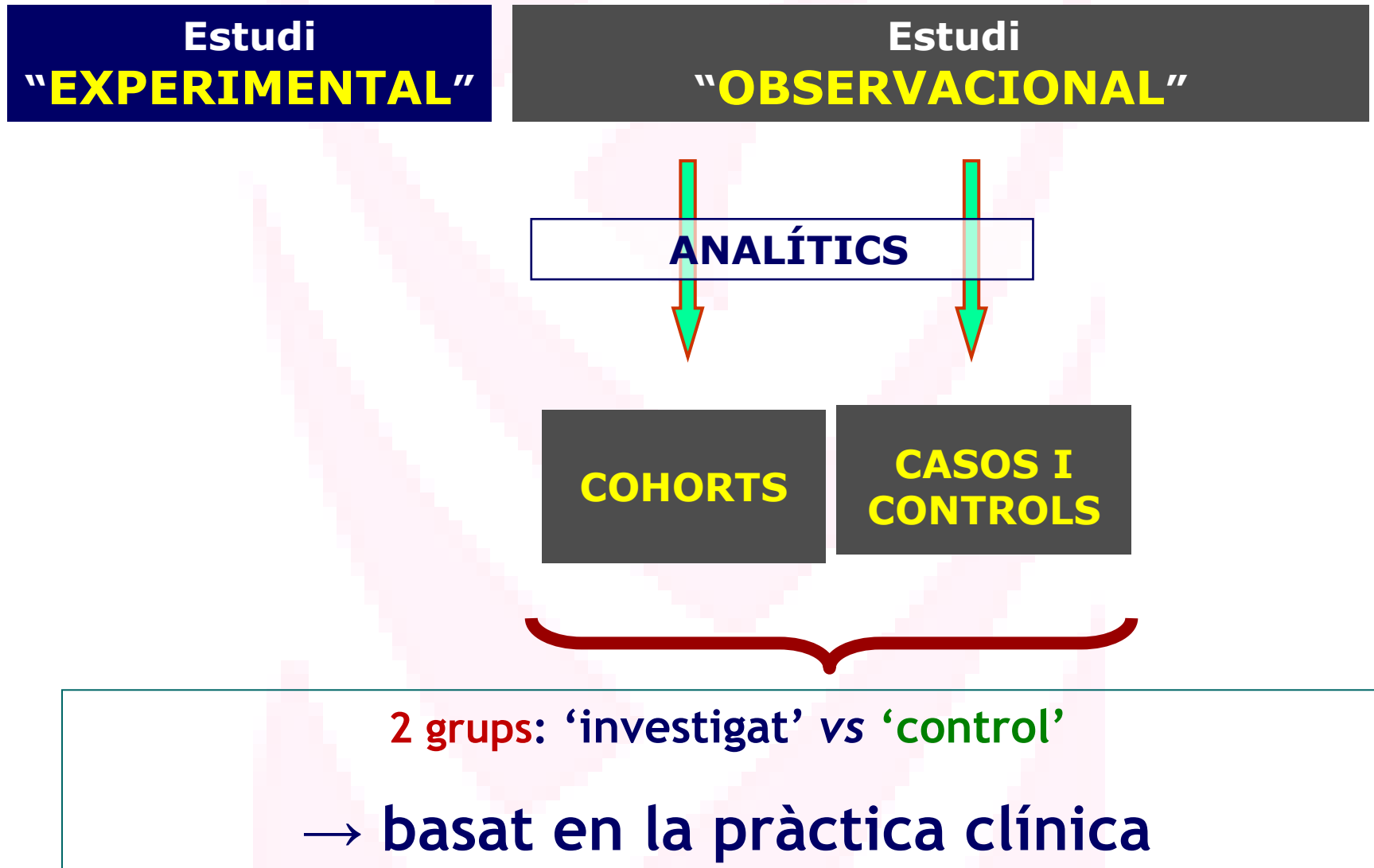
CASO-CONTROL ANIDADADO  
(NESTED CASE-CONTROL)

Efecte → Causa



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

## **Assaig clínic**

**→ Estudis observacionals analítics:**

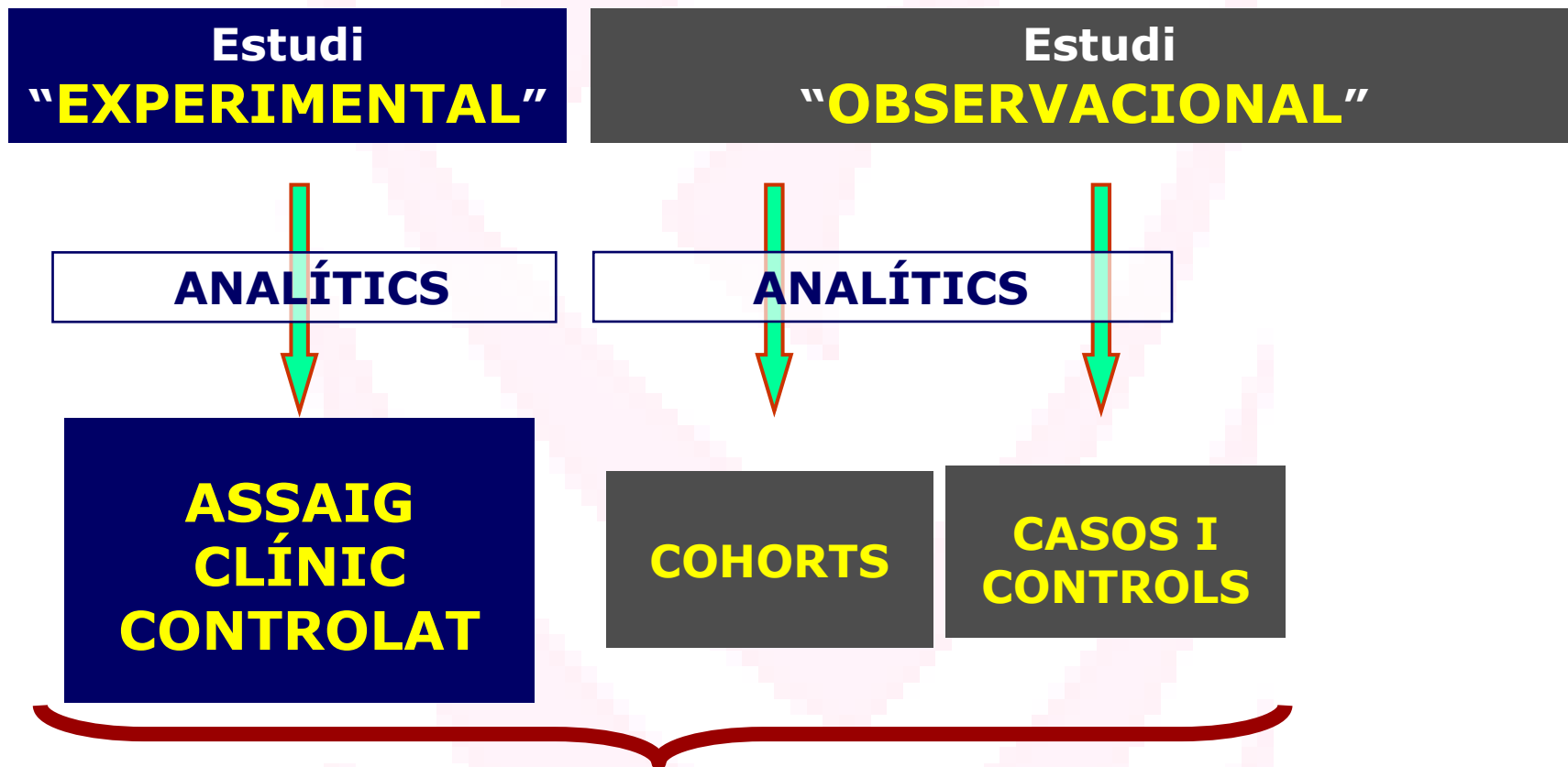
- **Estudis de cohorts**
- **Estudis de casos i controls**

**→ Estudis observacionals descriptius:**

- **Estudis transversals**
- **Sèries de casos / Sèries de casos i controls**
- **Estudis ecològic**

**Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència**

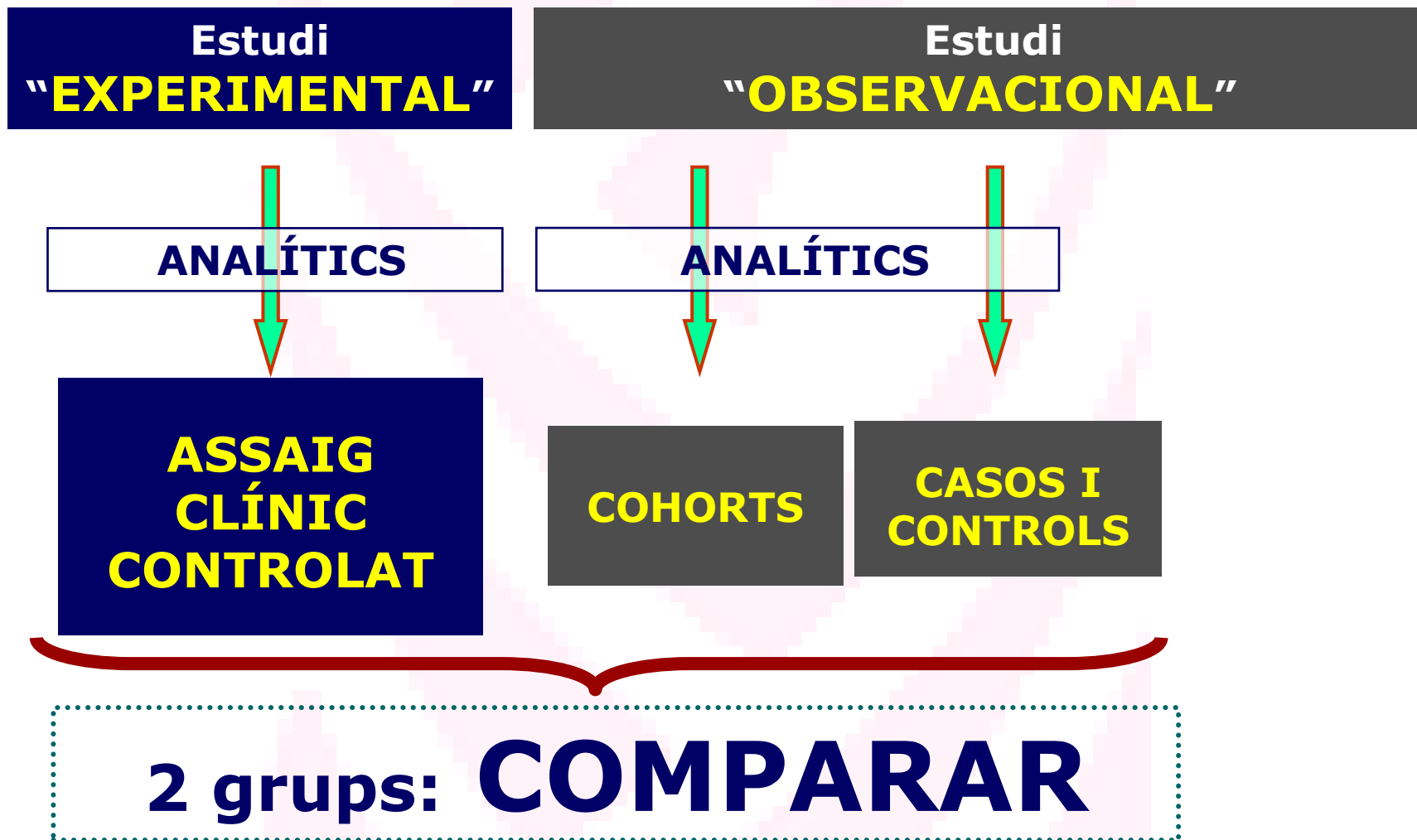
# Investigació clínica. Tipus d'estudis



**2 grups: 'experimental' / 'investigat' vs 'control'**



# Investigació clínica. Tipus d'estudis



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

Assaig clínic

→ Estudis observacionals analítics:

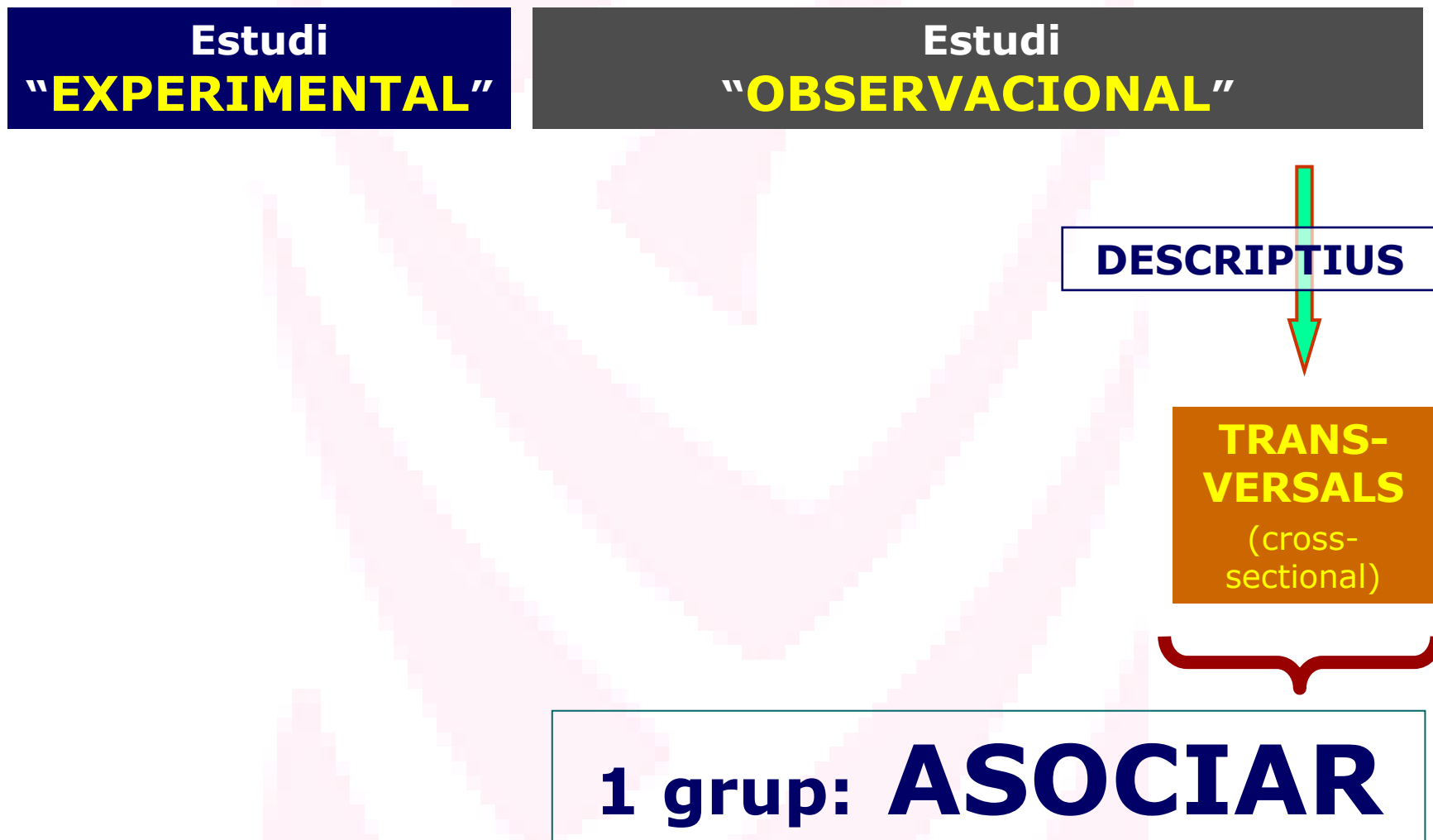
- Estudis de cohorts
- Estudis de casos i controls

→ **Estudis observacionals descriptius:**

- **Estudis transversals**
- **Sèries de casos / Sèries de casos i controls**
- **Estudis ecològic**

Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència

# Investigació clínica. Tipus d'estudis



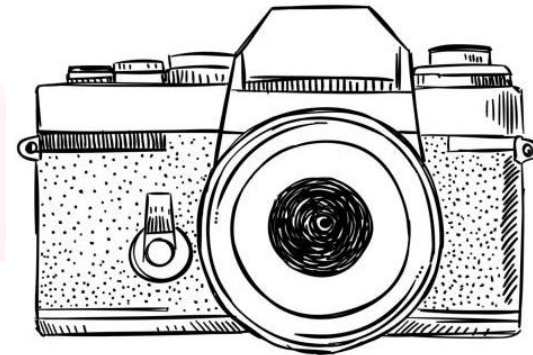
# Investigació clínica. **Estudi transversal**

**Causa**  **Efecte**

**Efecte**  **Causa**

**PROSPECTIU** 

**RETROSPECTIU** 



Un sol “moment”  
Una sola “visita”

**Població  
diana**

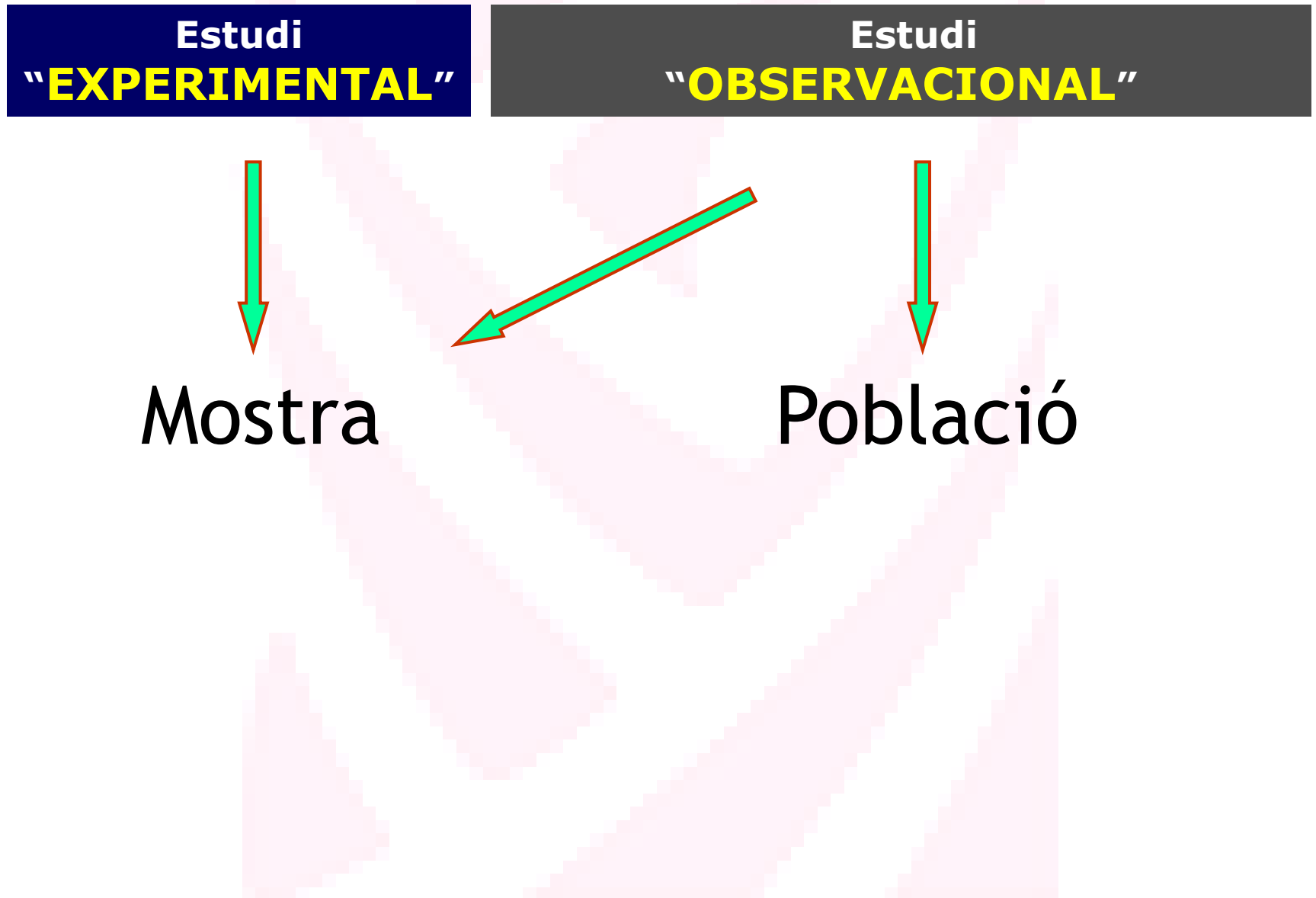
**Població  
elegible**

**Mostra  
de  
pacients**



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

Assaig clínic

→ **Estudis observacionals analítics:**

- **Estudis de cohorts**
- Estudis de casos i controls

→ **Estudis observacionals descriptius:**

- Estudis transversals
- **Sèries de casos / Sèries de casos i controls**
- Estudis ecològic

Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

Assaig clínic

→ **Estudis observacionals analítics:**

- Estudis de cohorts
- Estudis de casos i controls

→ **Estudis observacionals descriptius:**

- Estudis transversals
- Sèries de casos / Sèries de casos i controls



- **Estudis ecològic**

Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència

# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

Assaig clínic

→ Estudis observacionals analítics:

- Estudis de cohorts
- Estudis de casos i controls

→ Estudis observacionals descriptius:

- Estudis transversals
- Sèries de casos / Sèries de casos i controls
- Estudis ecològic

**Meta-anàlisis: Medicina basada en l'evidència**



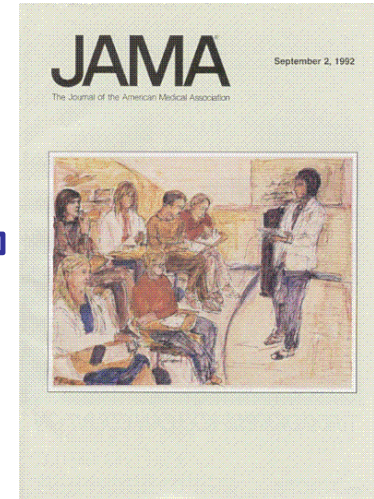


Metaanálisis: meta (griego) ‘después de’  
análisis, descripción, interpretación

GV Glass (1976): **“análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con la finalidad de integrarlos”**

# Meta-anàlisi: Medicina basada en l'evidència

## Publicacions revistes revisió per parells



➔ Dades extrems del mateix article

➔ Dades sol·licitades a "l'autor de correspondència"

**Narrativa clásica**

**Revisión**

**cualitativa** (systematic reviews)

**Sistemática**

**basada en el método científico**  
(PROTOCOLO: pregunta, hipótesis,  
objetivo, métodos, análisis de los  
resultados y conclusiones)

**cuantitativa: meta-análisis**

Metaanálisis: meta (griego) ‘después de’  
análisis, descripción, interpretación

GV Glass (1976): “análisis estadístico de una serie de  
resultados obtenidos en ensayos clínicos individuales con  
la finalidad de integrarlos”

# Investigación clínica. Tipos de estudios

---



[www.merudospeques.com](http://www.merudospeques.com)

**¿ Todos los estudios tienen el mismo nivel / valor de evidencia científica ?**


# Jerarquia de les proves / evidències

---


Nivell d'evidència = grau de credibilitat de la  
**relació de causalitat**

La **robustesa** de les evidències  
depèn del **disseny** dels estudis clínics

Nivel de evidencia = grado de credibilidad de la **relación de causalidad**

- 
- (1) Informe de casos aislados
  - (2) Series de casos sin controles
  - (3) Series de casos con **controles** (de la bibliografía)
  - (4) Análisis de bases de datos informatizadas
  - (5) Estudios observacionales de caso-control
  - (6) Estudios observacionales de cohortes
  - (7) **ENSAYO CLÍNICO (EC)**
  - (8) META-ANÁLISIS de EC
  - (9) META-ANÁLISIS de los EC **MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA**

Nivel de evidencia = grado de credibilidad de la **relación de causalidad**

- 
- (1) **Informe de casos aislados**
  - (2) **Series de casos** sin controles
  - (3) **Series de casos** con **controles** (de la bibliografía)
  - (4) **Análisis de bases de datos informatizadas**
  
  - (5) **Estudios observacionales de caso-control**
  - (6) **Estudios observacionales de cohortes**
  
  - (7) **ENSAYO CLÍNICO (EC)**
  - (8) **META-ANÁLISIS** de EC
  - (9) **META-ANÁLISIS** de **MEDICINA BASADA EN PRUEBAS** de los EC



**missatges per emportar-se a casa**



# Investigació clínica. Tipus d'estudis

---

**Disseny de l'estudi  $\approx$  Tipus d'estudis**

**Assaig clínic**

**demostrar**

**E. Cohorts**

**suggereix /  $\approx$  demostra**

**E. Casos i Controls**

**suggereix**

**Transversals**

**planteja hipòtesis**

**Sèries Casos i Controls**

**suggereix / planteja hipòtesis**

**Meta-anàlisis**

**confirma**

## Eficàcia

Grau en què una intervenció origina un efecte beneficiós, mesurat en el context d'un **assaig clínic**.

## Efectivitat

Grau en què una determinada intervenció origina un resultat beneficiós en les condicions de la **pràctica clínic**a habitual, sobre una població determinada.

## Eficiència

Efectes o resultats d'una determinada intervenció en relació al **esforç** realitzat per aplicar (recursos humans, materials, temps).

# Ensayo Clínico

Es el diseño que exigen las **autoridades reguladoras** para obtener la autorización de comercialización

Ensayo clínico: con asignación aleatoria, controlado (activo / placebo), en paralelo y doblemente cegado se considera el **patrón de oro** para la conocer la eficacia de las intervenciones y los medicamentos



El ensayo clínico es el diseño que logra producir un mayor impacto o cambio en la **práctica clínica**

**“What we observe is not nature itself, but nature exposed to our method of questioning”.**

**Werner Heisemberg**

**(5-12-1901; 6-2-1976)**

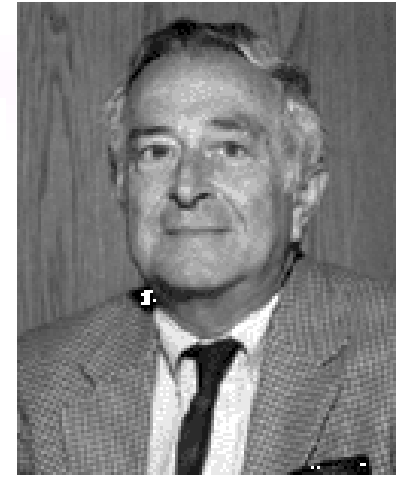
**“Principio de la incerteza”**

**Premi Nobel de Física - 1932**

“No such thing as observing reality  
except as a manifestation of interaction  
between observer + observed”



**Louis Lasagna (1923-2003) "Sigmund Freud of clinical pharmacology"**



**“ .. en ocasiones, los que reciben placebo son los más afortunados”**

**1954, publishing one of the first scientific papers documenting the "placebo effect" in patients.**

**Decades later, the noted British Medical Journal, *The Lancet*, included Dr. Lasagna's article on a list of the world's 27 most notable medical achievements since the time of Hippocrates, about 400 BC.**