

# Introducción al análisis estadístico en ensayos clínicos

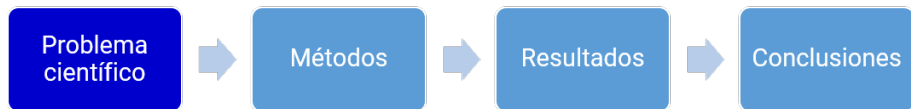
Dr. Maicel E. Monzón Pérez

2025-03-12

- Conceptos básicos
- Elementos críticos de un ensayo clínico
- Diseño metodológico
- Elección de diseño y pruebas estadísticas
- Desafíos regulatorios
- Ejemplo práctico

# Qué es una investigación científica?

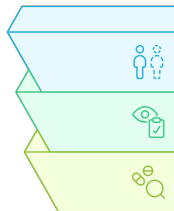
Un conjunto de acciones planificadas que se emprenden con la finalidad de resolver, total o parcialmente, un **problema científico** determinado.



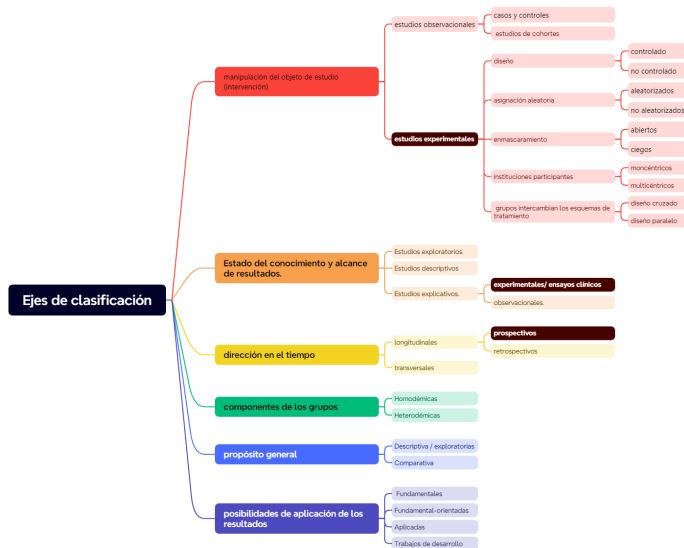
# El ensayo clínico es un caso particular de investigación científica

Un ensayo clínico es un estudio de investigación que se realiza en personas para evaluar los efectos de productos y procedimientos médicos.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo para:

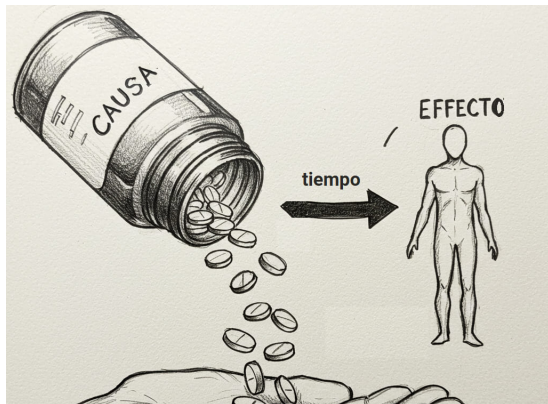


# Características generales de los ensayos clínicos como investigación



Los EC son investigaciones en la se evalúa el efecto causal de una Intervención.

- **Intervención** (manipulación del objeto de estudio -ser humano-)
- Enfoque explicativo (Relación causal)
- Dirección temporal longitudinal prospectiva



# Los EC son investigaciones en la se evalúa una Intervención en seres humanos.

## Investigación con seres humanos

### Objetivo y riesgos

La investigación busca mejorar vidas, pero conlleva riesgos inherentes. Debe equilibrar beneficios potenciales con la protección de participantes.

### Marco legal y ético

Los proyectos deben cumplir leyes y requisitos institucionales, como equilibrio riesgo-beneficio, privacidad y propiedad intelectual.

### Directrices internacionales

Incluye la Declaración de Helsinki y ICH E6 (GCP), que establecen principios éticos y normas para la investigación médica.

### Comités de Ética

Deben revisar y aprobar protocolos, garantizando que el consentimiento informado sea claro y esté actualizado.

### Consentimiento informado

Debe ser voluntario y accesible, explicando objetivos, riesgos y derechos de los participantes.

### Revisión científica

Los ensayos requieren evaluación científica previa para evitar riesgos innecesarios y asegurar calidad de datos.

### Protección de grupos vulnerables

Se debe garantizar una distribución justa de beneficios y cargas, especialmente para poblaciones vulnerables.

### Confidencialidad

Mantener privacidad y confidencialidad es obligatorio, además de divulgar conflictos de interés.

### Revisiones continuas

Los ensayos deben someterse a evaluaciones periódicas para garantizar el cumplimiento de estándares éticos.

# En los EC se desarrolla una tecnología durante un proceso que consta de diferentes etapas.

## Proceso de Desarrollo de Fármacos





- Los ensayos clínicos son investigaciones en la se **evalúa el efecto causal de una Intervención en humanos en el tiempo**.
- La que la tecnología propuesta (producto) sigue un **proceso que consta de varias etapas**.
- El desarrollo y validez de un ensayo tienen implicaciones éticas porque un diseño metodológico inadecuado o **conclusiones no científicas** exponen a participantes a riesgos innecesarios, afectando su integridad

# Porqué es importante entender la Relación causal para la validez de un ensayo clínico?

- La causalidad se entiende como la diferencia entre el resultado observado (con la intervención) y el resultado contractual (sin la intervención)
- Los grupos de control representan este escenario contrafactual, es decir, el “qué pasaría si no hubiera ocurrido la causa”
- en un ensayo clínico, el grupo de control (que recibe placebo) muestra el estado natural de los participantes sin el tratamiento, permitiendo comparar efectos

# En los EC es importante usar métodos para la **mitigación del sesgo** en la relación causal

## Métodos para la mitigación del sesgo en los ensayos clínicos

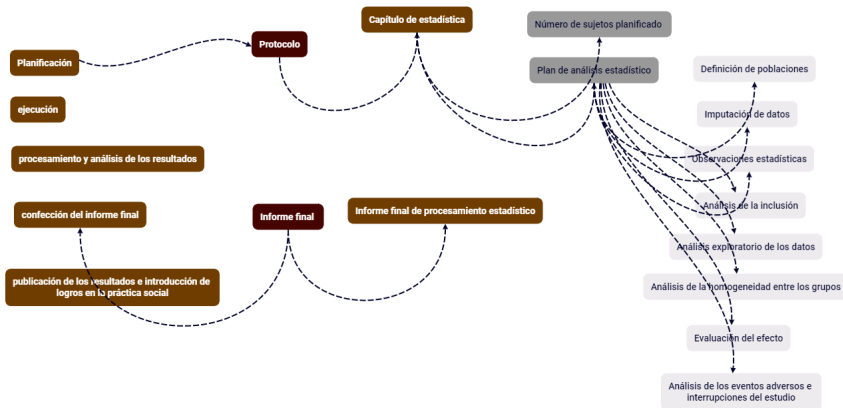


Durante el proceso de desarrollo tecnológico del producto existen un conjunto de **elementos críticos** que son comunes a todas las investigaciones en general.

- La adecuada **formulación del problema científico**.
- La **elección de un método** adecuado para abordar el problema (diseño correcto).
- La obtención de **resultados fiables y reproducibles** (bien documentados).
- La obtención de **conclusiones válidas**.
- etc.

# La documentación debe permitir el escrutinio del proceso de investigación científica y evaluar su **reproducibilidad**.

## Etapas de la investigación



# Elementos críticos durante el desarrollo del producto.

Ciclo de Desarrollo del Producto Farmacéutico



# Elementos críticos en la documentación protocolo e informe final.

- Evaluación regulatoria apropiada: Cumplir requisitos preclínicos y clínicos.
- Protocolo de ensayo clínico bien diseñado: Un protocolo sólido es fundamental para el éxito.
- Rigor Metodológico: Aplicar métodos precisos y sistemáticos.

- lógica consistente entre el planeamiento del problema científico y los métodos
  - problema y operacionalización de las variables
  - problema y asignación a grupos de tratamiento
  - presentación de resultados (tablas y gráficos)



# Pero por dónde comenzar a evaluar la metodología del ensayo

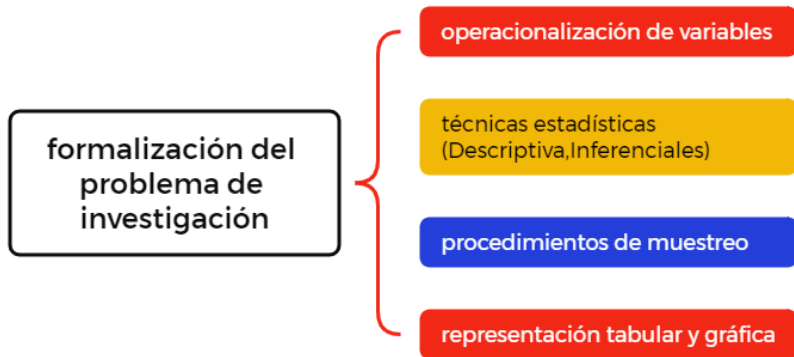
!Bueno! Simplemente por el principio.

Formular adecuadamente el problema científico supone haber alcanzado la mitad de la solución. LCS

# Los siguientes elementos están condicionados por el problema científico:

- el diseño metodológico (métodos)
- el resultado
- las conclusiones

# La formulación correcta del problema es fundamental para ajustar los métodos



Presented with xmind

# Dónde se formula el problema científico en la documentación ?

- Hipótesis
- Objetivos

# ¿Qué factores influyen en la selección de los diferentes tipos de diseños?

- Problema científico ( Objetivos del estudio clínico e hipótesis).
- Expectativas de los investigadores y patrocinadores.
- Disponibilidad y características de la población de estudio.
- Impacto potencial del estudio en la práctica médica.
- Factibilidad y posibilidad de enmascaramiento (doble ciego).
- etc.

# Tipos de hipótesis

¿Qué tipo de hipótesis debe formularse para el estudio?

## Superioridad

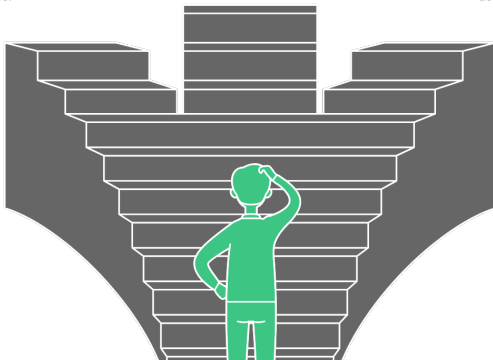
Demostrar que el nuevo tratamiento es mejor que el estándar o placebo, ofreciendo mejoras clínicas relevantes.

## Equivalencia

Establecer que el nuevo tratamiento es igual al estándar, con diferencias clínicamente irrelevantes, pero posibles beneficios o menos efectos secundarios.

## No Inferioridad

Asegurar que el nuevo tratamiento no es inaceptablemente peor, considerando beneficios como mayor accesibilidad.



# Factores que influyen en la selección de los diferentes tipos de diseños

## ¿Qué factores deben considerarse al seleccionar un diseño de ensayo clínico?

### Objetivos del Estudio

Alinear el diseño con los objetivos específicos del estudio, como la eficacia o la seguridad.

### Expectativas

Considerar las expectativas de los investigadores y la comunidad científica sobre los resultados.

### Población

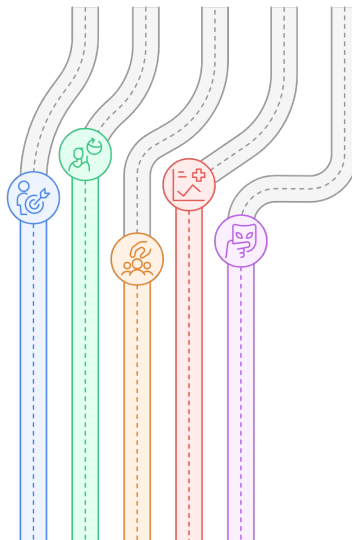
Evaluar la disponibilidad y accesibilidad de la población de pacientes.

### Impacto

Evaluar el potencial impacto de los resultados en la práctica médica.

### Enmascaramiento

Considerar la posibilidad de enmascarar a los participantes y evaluadores.



# Tipos de comparaciones

¿Qué tipo de comparación de tratamientos se debe realizar?

## Superioridad

Demuestra que un tratamiento es mejor que otro por un margen clínicamente significativo.



## No Inferioridad

Establece que un tratamiento no es peor que otro más allá de un margen aceptable.

## Equivalencia

Muestra que dos tratamientos son similares dentro de un intervalo clínicamente irrelevante.





## ¿Qué diseño de estudio utilizar?

### Diseño Tradicional

Adecuado para estudios con objetivos claros y sin cambios planificados.



### Diseño Adaptativo

Ideal para estudios que requieren flexibilidad y ajustes basados en datos.

# Tipos de diseños



# Tipos de variables

## Tipos de variables en ensayos clínicos



### Variable principal

Medida más relevante para evaluar el problema.



### Variables secundarias

Medidas de soporte del objetivo primario.



### Variables de control

Influyen en el efecto y deben ser controladas.



### Variables de respuesta

Miden el efecto y permiten comparaciones.



### Variables demográficas

Características como edad, sexo y peso.



### Variables clínicas

Relacionadas con tabaquismo, dieta y tratamientos.



### Variables de diagnóstico

Condición médica para la intervención.



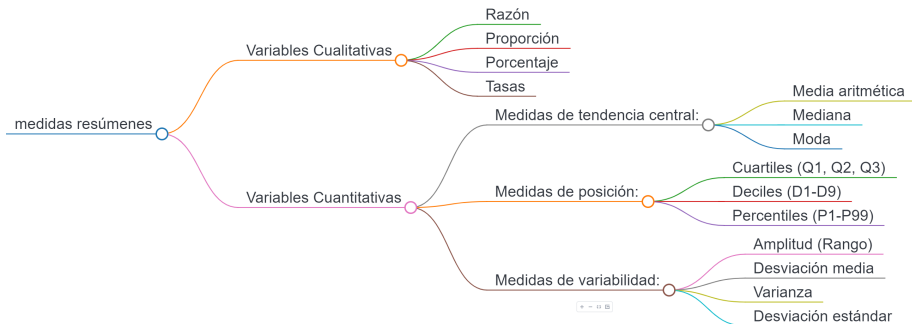
### Variables de seguridad

Evalúan eventos adversos y su gravedad.

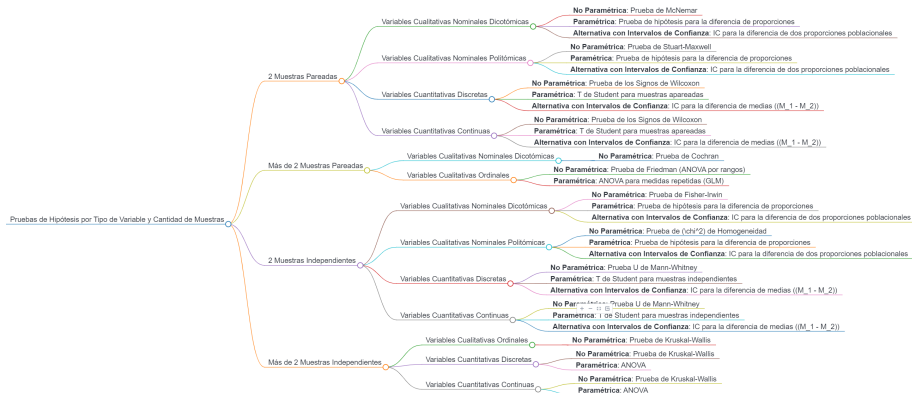
# Tipos de variables



# Medidas resúmenes según tipo de variables



# Tipos de pruebas estadísticas por tipo de variables



- Factores que influyen en la selección
- Tipos de comparaciones
- Tipos de diseños
- Tipos de variables
- Tipos de pruebas estadísticas

# Principales desafíos regulatorios en ensayos clínicos

## 1. Aprobaciones multicéntricas y multirregionales

- Variabilidad en requisitos éticos y legales entre países (Ej: FDA-EEUU vs. EMA-UE).
- Retrasos por sincronizar aprobaciones de comités éticos y agencias regulatorias.

## 2. Reclutamiento y diversidad de pacientes

- Exigencias regulatorias para inclusión de poblaciones subrepresentadas (edad, género, etnia).
- Cumplimiento de normativas locales en países con infraestructura clínica limitada.



## 3. Gestión de datos y privacidad

- Armonización de estándares (ICH-GCP, GDPR en UE, HIPAA en EEUU).
- Retos en el uso de datos reales (RWD) y tecnologías emergentes (eConsent, wearables).

## Ejemplos de complejidad regional

- **UE:** Reglamento 536/2014 (mayor transparencia, portal único para ensayos).
- **EEUU:** FDORA 2023 (énfasis en diversidad en ensayos pediátricos).
- **Asia:** Requisitos específicos en China (NMPA) y Japón (PMDA) para datos locales.

## Riesgos de incumplimiento

- Sanciones económicas y suspensiones de estudios.
- Pérdida de confianza pública y dificultad para publicar resultados en revistas científicas.

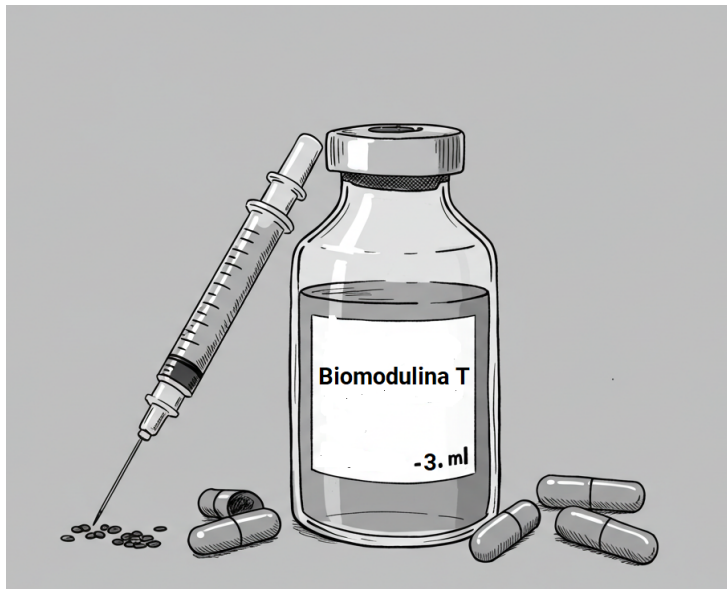
## Soluciones prácticas

- **Armonización regulatoria:** Adoptar guías ICH y colaborar con CROs locales.
- **Tecnología:** Plataformas centralizadas (CTMS) y blockchain para trazabilidad de datos.
- **Participación temprana:** Consultas regulatorias previas (FDA Type B, EMA Scientific Advice).

## Tendencias futuras

- **Ensayos híbridos/descentralizados (DCTs):** Adaptación a marcos regulatorios flexibles.
- **Inteligencia Artificial:** Validación de algoritmos para endpoints regulatorios.
- **Enfoque “patient-centric”:** Normativas que priorizan experiencia del paciente.

# Ejemplo práctico



*La Biomodulina T incrementará al menos en un 60% el área del Timo al concluir el tratamiento. Este incremento se reflejará en la reducción en un 50% del número de infecciones como variable clínica y en el aumento de al menos 30% de las subpoblaciones linfocitarias CD3+/CD4+ y CD3+/CD8+ en el subgrupo de pacientes con inmunodeficiencia celular como correlato inmunológico.*

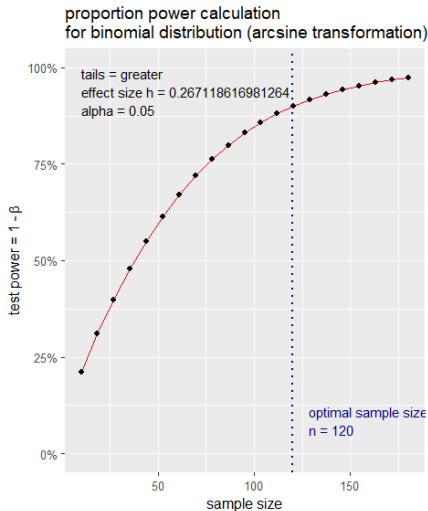
# Ejemplo de selección de procedimientos estadísticos

#	Variable	hipótesis estadística	técnica
1	área del timo ( <u>vp semana 32</u> )	$H_0: vp < 0.60, H_1: vp \geq 0.60$	Test de signos de <u>Wilcoxon</u>
2	infecciones ( <u>vp 32</u> )	$H_0: vp > 0.50, H_1: vp \leq 0.50$	Test de signos de <u>Wilcoxon</u>
3	CD3+/CD4+ ( <u>vp semana 32</u> )	$H_0: vp < 0.30, H_1: vp \geq 0.30$	Test de signos de <u>Wilcoxon</u>
4	CD3+/CD8+ ( <u>vp semana 32</u> )	$H_0: vp < 0.30, H_1: vp \geq 0.30$	Test de signos de <u>Wilcoxon</u>
5	área del timo mm <sup>2</sup> (mediana <u>sem 0-32</u> )	$H_0: \beta_i = 0, H_1: \beta_i \neq 0$	Modelos mixtos, <u>anova</u>
6	Pacientes con área tímica normal( <u>sem 32</u> )	$H_0: p < 0.60, H_1: p \geq 0.60$	Test de homogeneidad
7	Pacientes con CD3+/CD4+ normal ( <u>sem 32</u> )	$H_0: p < 0.30, H_1: p \geq 0.30$	<u>Exact binomial test</u>
8	Pacientes con CD3+/CD8+ normal ( <u>sem 32</u> )	$H_0: p < 0.30, H_1: p \geq 0.30$	<u>Exact binomial test</u>
9	PT calidad de vida ( <u>sem 32</u> )	$H_0: vp < 0, H_1: vp \geq 0$	Test de signos de <u>Wilcoxon</u>
10	Pacientes que cumplen CGRC <sup>1</sup>	$H_0: p < 0.7, H_1: p \neq 0.7$	Test de homogeneidad
11	Pacientes que cumplen CGRC <sup>2</sup>	$H_0: p < 0.7, H_1: p \neq 0.7$	<u>Exact binomial test</u>

$$vp = \frac{\text{Valor de la variable (semana 32)} - \text{Valor de la variable (semana 0)}}{\text{Valor de la variable (semana 0)}}$$

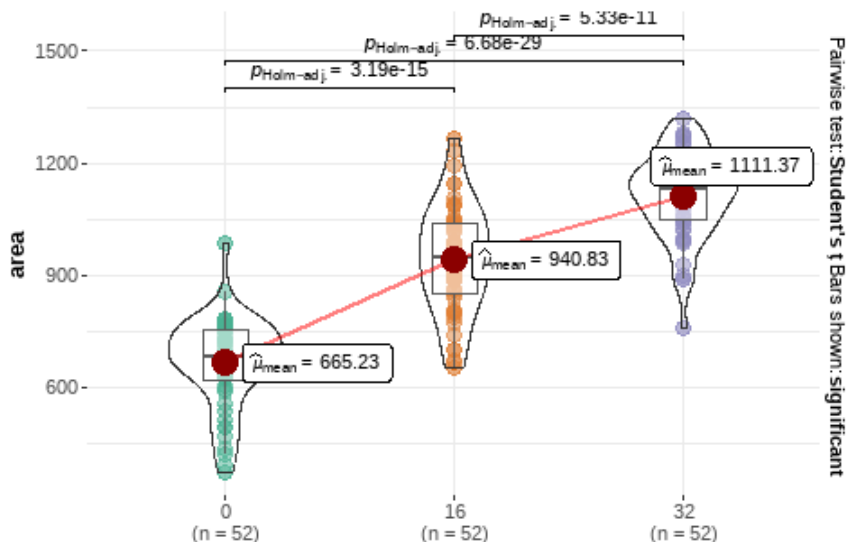
# Ejemplo de determinación del tamaño de muestra

Variable principal de respuesta (área del Timo) - determinación del número de participantes



# Ejemplo Gráfico Área tímica por momento de evaluación

$$F_{\text{Fisher}}(1.82, 92.64) = 222.76, p = 1.06\text{e-}34, \hat{\omega}_p^2 = 0.67, \text{CI}_{95\%} [0.59, 1.00],$$





# Muchas Gracias!



Scan QR Code to  
Add to Contacts

**Dr. Maicel Monzón**  
Especialista de primer y segundo  
grado en Bioestadística

Ave. Sta A. e/ 60 y 62  
11 300 Playa  
maicel.monzon@gmail.com  
<http://www.cencec.sld.cu>  
T +53 54234317