

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Fundamentos de medicina basada en la evidencia

Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales

Molina Arias M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: experimental studies; cuasiexperimental studies; clinical trial.

Palabras clave en español: estudios experimentales; estudios cuasiexperimentales; ensayo clínico.

Fecha de recepción: 15 de julio de 2014 • **Fecha de aceptación:** 21 de julio de 2014

Fecha de publicación del artículo: 30 de julio de 2014

Evid Pediatr.2014;10:52.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. Evid Pediatr. 2014;10:52.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:52>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales

Molina Arias M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

A diferencia de lo que ocurre en los estudios observacionales, en los estudios experimentales es el investigador el que controla la intervención o factor de exposición en estudio, de forma que decide qué sujetos recibirán la exposición y cómo la recibirán, según un protocolo de actuación previamente establecido.

La ventaja principal de los estudios experimentales sobre los observacionales es que, al controlar la intervención y las condiciones de aplicación, disminuye la posibilidad de que otros factores puedan alterar los resultados, aumentando así la calidad de la evidencia de las conclusiones obtenidas. El objetivo final será evaluar los efectos de la intervención para tratar de establecer una relación de causa-efecto, imposible de asegurar con estudios observacionales.

El diseño experimental más importante es el ensayo clínico aleatorizado (ECA), siendo el de tipo paralelo el más conocido y habitual.

DEFINICIÓN

El ensayo clínico es un estudio analítico y experimental, con direccionalidad anterógrada (de la exposición al efecto) y temporalidad concurrente (el investigador

está presente en el momento de la exposición y en el del efecto).

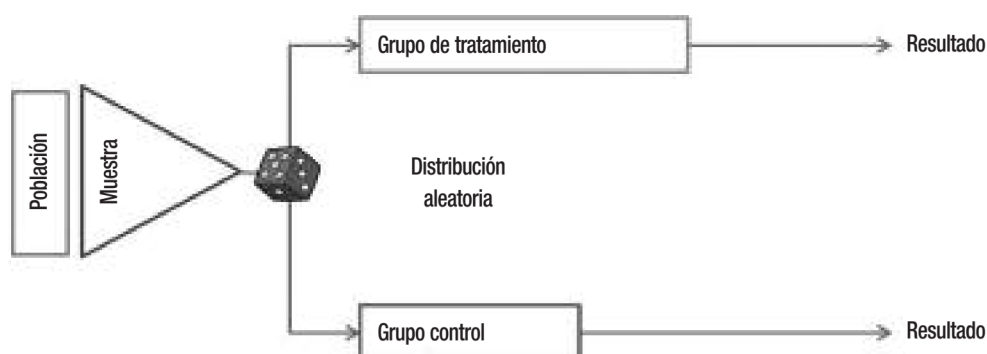
En el diseño paralelo habitual, se parte de una muestra inicial que se divide aleatoriamente en dos grupos, uno que recibe la intervención en estudio y otro que sirve de comparación (grupo de control), que suele ser sometido a un placebo, a la ausencia de intervención o a un tratamiento alternativo. Ambos grupos son seguidos de forma concurrente durante un periodo de tiempo determinado y se comparan las diferentes respuestas obtenidas en los dos grupos del estudio (**figura 1**).

La aleatorización favorece que los grupos de intervención y de control sean similares en todo excepto en la intervención, por lo que si se detectan diferencias en la respuesta entre los dos grupos, es más probable que se deban a la intervención en estudio.

El ECA está considerado como el diseño más idóneo para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias. A la hora de valorar su validez interna, deben tenerse en cuenta seis elementos fundamentales del diseño del ensayo:

1. La pregunta clínica inicial. El ECA debe haber sido diseñado para responder a una pregunta clínica

Figura 1. ESQUEMA DEL DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO PARALELO



estructurada, en la que estén bien definidos sus componentes habituales¹: población, intervención, comparación y resultado.

2. Aleatorización. Los participantes deben ser asignados a uno de los dos grupos utilizando un procedimiento de aleatorización correcto, de forma que todos los sujetos tengan la misma probabilidad de acceder a cualquiera de los dos grupos.
3. Secuencia de aleatorización. Debe ser oculta para que no se vea interferida por la acción consciente o inconsciente de investigadores o participantes.
4. Enmascaramiento. Las intervenciones comparadas deben estar enmascaradas (procedimiento ciego), de forma que ni los participantes ni los investigadores conozcan cuál recibe cada sujeto del estudio. Este requisito, que no siempre es posible, reduce el sesgo de información, ya que evita que se interfiera sobre la interpretación de los resultados, ya sea de forma consciente o inconsciente.
5. Seguimiento. Debe ser completo e igual en los dos grupos. Se debe tratar de evitar que se produzcan pérdidas excesivas, además de valorar el posible efecto de las pérdidas sobre los resultados del ECA.
6. Análisis de los resultados. El análisis y la presentación de los resultados deben realizarse de forma correcta. Los sujetos deben ser preferiblemente analizados según el grupo al que fueron inicialmente asignados (análisis por intención de tratar) y no según el grupo en el que finalmente participaron (análisis por protocolo) ya que, en caso contrario, se pierden los beneficios de la aleatorización.

Estos seis elementos serán descritos con mayor detalle en sucesivas publicaciones de esta revista.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

El ECA paralelo descrito en el apartado anterior (**figura 1**) es el diseño básico y el más habitual de ensayo clínico. No obstante, existen algunos otros tipos de diseños que constituyen variaciones del modelo anterior y que describimos a continuación.

1. Ensayo clínico cruzado

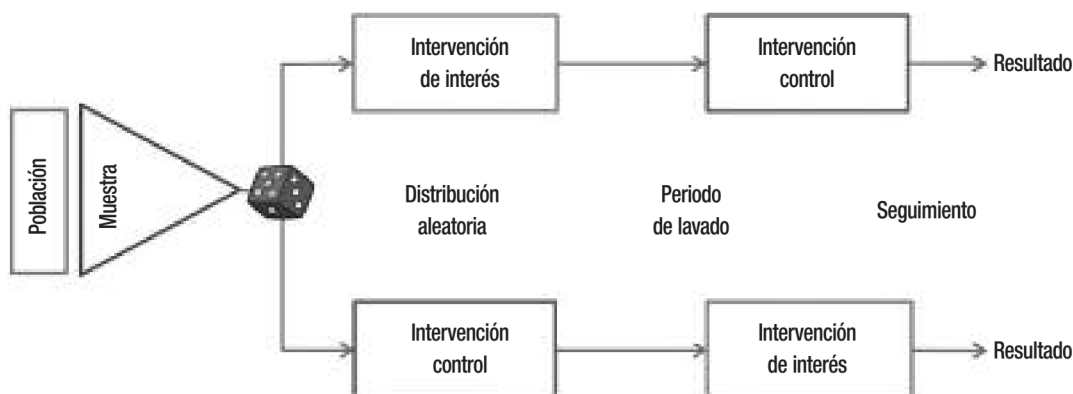
En este tipo de diseño cada participante recibe en momentos distintos las dos intervenciones (estudio y control), actuando cada uno como su propio control.

La muestra inicial es aleatorizada en dos grupos. Cada grupo recibe una de las dos intervenciones y, tras un periodo de blanqueo o de lavado, recibe la otra intervención (**figura 2**). Como es lógico, este periodo de lavado ha de ser lo suficientemente largo como para que hayan desaparecido los efectos de la primera intervención. Al final de cada intervención se evalúa la situación clínica del paciente.

Los ensayos cruzados son más eficientes que los ensayos paralelos, ya que habitualmente necesitan un tamaño muestral más pequeño para poder demostrar el efecto. Como contrapartida, este menor tamaño de la muestra los hace más susceptibles a las pérdidas que se puedan producir durante el seguimiento. Además, debido al tipo de diseño, se suelen prolongar más que los ensayos paralelos, por lo que no pueden utilizarse en casos de enfermedades de corta duración no recurrentes.

En el ensayo cruzado se dan dos tipos de efectos que deben ser controlados para evitar sesgos. El primero es el llamado **efecto periodo**, según el cual el paciente puede experimentar cambios en su estado entre el primer periodo y el segundo, como cambios en la gra-

Figura 1. ESQUEMA DEL DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO CRUZADO



vedad o en la progresión de la enfermedad. El segundo se conoce como **efecto secuencia** y hace referencia al posible efecto sobre los resultados que puede tener la intervención del periodo anterior. Este efecto puede evitarse si el periodo de lavado tiene la duración adecuada.

2. Ensayo clínico factorial

Este tipo de diseño permite evaluar dos o más intervenciones en un mismo estudio, siempre y cuando los tratamientos o intervenciones ensayados tengan mecanismos de acción y efectos independientes.

En el caso más sencillo de dos intervenciones A y B, se establecerán cuatro grupos: uno que recibe los dos tratamientos (AB), dos que reciben un tratamiento y un placebo correspondiente a ese tratamiento (A0 y B0) y un cuarto que recibe los dos placebos correspondientes a las dos intervenciones (00). Los participantes son repartidos al azar entre los cuatro grupos y se lleva a cabo el ensayo, tratando de responder a dos hipótesis de trabajo en el mismo estudio. En general, suele tratar de responderse a una pregunta sobre algún aspecto poco investigado y a otra de la que ya se disponga de más evidencia científica. Además, este diseño permite explorar sinergias o antagonismos entre tratamientos.

Para valorar la eficacia de cada tratamiento en particular, se comparan las diferencias entre el grupo que recibe el tratamiento y los que no reciben ninguno. Para valorar la interacción posible entre los dos tratamientos se comparan los resultados del grupo que recibe los dos con los de los grupos sometidos a una única intervención.

Aunque el diseño secuencial es más eficiente que el diseño paralelo por valorar más de una hipótesis nula, suele requerir un mayor tamaño muestral y precisa un análisis de los resultados más complejo, que tenga en cuenta cada uno de los grupos.

3. Ensayo clínico con asignación por grupos (conglomerados)

Lo más habitual en los ensayos clínicos es asignar cada participante a una de las ramas de estudio utilizando el procedimiento de aleatorización para ello elegido. Pero, en ocasiones, esto no es posible y los dos grupos se constituyen con grupos previamente establecidos, como áreas geográficas determinadas, centros escolares, centros sanitarios, etc.

Este tipo de diseño es de utilidad cuando se corre el peligro de que haya contaminación entre las interven-

ciones realizadas en las dos ramas del ensayo. Pensemos un estudio en el que los médicos reciben formación especial para educar en hábitos de salud a sus pacientes. Será muy complicado que los diferentes pacientes de un mismo médico se asignen al grupo de intervención y al de control, ya que, con seguridad, la actitud del médico con los del grupo control se verá contaminada con su formación sobre cómo tratar a los del grupo de intervención. En un caso así sería más práctico formar solo a los profesionales de determinados centros y realizar la asignación a las dos ramas del estudio por centro sanitario y no por paciente individual.

Un problema de este tipo de estudios es que son muy vulnerables al sesgo de selección. Para tratar de evitarlo, la asignación de los grupos debe ser aleatoria y los pacientes deben ser reclutados de la misma forma en todos los grupos.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta en los ensayos con asignación por grupos es que la variabilidad que existirá entre los grupos será normalmente mayor que la variabilidad dentro de ellos, hecho que debe ser tenido en cuenta al hacer el análisis de los resultados. Este debe hacerse de forma agregada y recurriendo a métodos estadísticos específicos que, en general, requieren un tamaño muestral mayor que el de los ECA paralelos habituales.

4. Ensayos comunitarios

En los ensayos comunitarios es la intervención lo que no se lleva a cabo sobre participantes individuales, sino sobre la comunidad en su conjunto a la que los participantes pertenecen. Igualmente, la evaluación de resultados suele hacerse de forma agrupada.

Estos estudios son útiles para evaluar el efecto de intervención de hábitos de salud en poblaciones. Habitualmente se seleccionan varias poblaciones, asignándose parejas que sirven como grupos de intervención y de control.

En algunas ocasiones, cuando el número de comunidades es bajo, no podrá realizarse la asignación de modo aleatorio. En este caso, el estudio tendrá un diseño cuasiexperimental, que veremos más adelante.

Los ensayos comunitarios tienen dos ventajas principales. En primer lugar, suelen ser coste-eficientes y útiles para inducir cambios saludables en la comunidad, implicando líderes, medios de comunicación, asociaciones, etc., por lo que sirven para desarrollar métodos de reducción de riesgos a nivel comunitario. En segundo lugar, tienen una gran validez externa y sus resultados suelen ser fácilmente generalizables.

El problema de los ensayos comunitarios es que si se prolongan mucho en el tiempo pueden producirse cambios poblacionales en el grupo control que afecten a las variables de respuesta, lo que dificulta poder demostrar una diferencia significativa entre los grupos de intervención y control.

5. Ensayo clínico secuencial

El ECA suele realizarse siguiendo un protocolo diseñado previamente, que incluye la duración del seguimiento, que debe realizarse hasta el final. Sin embargo, en ocasiones hay motivaciones de tipo ético o económico que pueden hacer deseable finalizar el ensayo lo antes posible.

En estos casos pueden utilizarse los diseños secuenciales, en los que se programan una serie de análisis intermedios de los resultados y se define una regla de finalización explícita en función de los resultados intermedios obtenidos. Es importante insistir en que tanto el número y características de los estudios intermedios como la regla de finalización deben preestablecerse claramente en el protocolo de realización del ensayo. Esta técnica de finalización anticipada tiene dos inconvenientes. El primero es que el número de análisis intermedios no debe ser muy elevado, ya que cuantos más análisis se realicen, mayor será la probabilidad de cometer un error de tipo I, esto es, de dar una diferencia de efecto como significativa cuando en realidad no lo es. El segundo consiste en que, para poder aplicar el diseño secuencial, la respuesta a la intervención debe ser rápida para poder finalizar el estudio pronto. El ejemplo típico en clínica son los estudios sobre analgésicos o hipnóticos.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL ENSAYO CLÍNICO

La mayor ventaja del ECA es el control que se tiene sobre el diseño del estudio. La aleatorización es una forma fiable de distribuir de forma homogénea entre los dos grupos las variables confusoras que puedan existir, tanto las conocidas como las desconocidas. Además, ayuda a prevenir el riesgo de sesgos como el de selección. Por otra parte, realizar la intervención de forma enmascarada reduce el riesgo de sesgos de información.

El ECA es el diseño que proporciona información con la mejor calidad de evidencia. Sus resultados pueden ser reproducidos por otros autores y compararse con los de otros tipos de estudios.

Paradójicamente, este control del diseño tiene como consecuencia uno de los inconvenientes del ECA, que es la limitación en la generalización de sus resultados

debido a la propia rigidez de las condiciones en las que se realiza la intervención. La ganancia en validez interna lleva consigo en ocasiones una pérdida de validez externa.

Son estudios de coste elevado y, en muchas ocasiones, comportan dificultades de tipo ético relacionadas con la aleatorización a los diferentes grupos de estudio, especialmente si no se cumple escrupulosamente el principio de indeterminación clínica. No resulta ético aleatorizar participantes para recibir una intervención que sabemos que es menos eficaz que la intervención en estudio. Debe existir incertidumbre verdadera sobre cuál de las dos intervenciones comparadas es más eficaz.

ESTUDIOS CUASIEXPIMENTALES

Constituyen una derivación del diseño de los estudios experimentales en la que la asignación no se realiza de forma aleatoria, aunque el investigador sigue controlando la aplicación de la intervención en estudio.

En estos estudios no existe un control absoluto de todas las variables relevantes debido a la falta de aleatorización, por lo que son más vulnerables a los sesgos. Esto intenta evitarse realizando estudio de equivalencia entre los dos grupos en estudio para asegurar que sean lo más homogéneos posible.

Por regla general, cuando no es posible la aleatorización y se recurre a un diseño cuasiexperimental, este suele hacerse utilizando grupos previamente constituidos.

Tipos de estudios cuasiexperimentales

Existen varios tipos de estudio de tipo cuasiexperimental, entre los que se encuentran los siguientes:

- **Experimentos naturales.** Se realizan sobre una población en la que la intervención ocurre de forma natural o circunstancial (por ejemplo, los efectos de una inundación). En estos casos, el investigador no media directamente sobre la intervención en estudio.
- **Estudios con controles históricos.** Se compara el grupo que recibe la intervención con otro grupo que en el pasado fue tratado con una intervención similar.
- **Estudios postintervención.** La observación se realiza con posterioridad a la medida de intervención realizada.

- **Estudios antes / después.** Se realiza la medición de ciertas variables antes y después de producirse una determinada intervención. A veces puede utilizarse también un grupo de comparación en el que no se realiza ninguna intervención, pero en el que se realizan las dos mediciones, con el objetivo de identificar el efecto sobre los resultados de otras posibles variables.

Ventajas e inconvenientes de los estudios cuasiexperimentales

Su principal ventaja es que resultan más sencillos y económicos de realizar que los estudios experimentales. Además, es la única forma de realizar el estudio cuando no es posible llevar a cabo una asignación aleatoria, o cuando es preciso realizarlo en condiciones naturales.

Como inconvenientes, son muy susceptibles de presentar sesgos, especialmente de selección y confusión. Además, el uso de grupos ya formados puede comprometer su validez externa y comprometer la aplicabilidad de los resultados.

Otro inconveniente es el riesgo de presentar efecto placebo y efecto Hawthorne, lo que puede minimizarse consiguiendo que los sujetos participen en el estudio sin ser conscientes de la intervención a la que son sometidos.

BIBLIOGRAFÍA

- I. Buñuel Álvarez JC, Ruiz-Canela Cáceres J. Cómo elaborar una pregunta clínica. *Evid Pediatr.* 2005; 1:10.