

Chapter 05 / Capítulo 05

Evidence-based biomedicine: methodology for research, standardization, and scientific procedural aspects (Spanish Edition)

ISBN: 978-9915-704-03-6

DOI: 10.62486/978-9915-704-03-6.ch05

Pages: 26-32

©2025 The authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Experimental Studies. Randomized Clinical Trial / Estudios Experimentales. Ensayo Clínico Aleatorio

En contraste con los estudios observacionales, descritos en capítulos previos, los estudios experimentales pueden determinar una relación causal entre variables. Esto es posible porque en estos estudios, el equipo de investigación tiene control directo sobre la intervención. Mientras que en los estudios observacionales el investigador simplemente mide la enfermedad o la relación causa-efecto sin intervenir, en los experimentales, puede manipular activamente la causa para reproducir y estudiar la relación causa-efecto deseada. Estos estudios se emplean para evaluar la eficacia de intervenciones terapéuticas, preventivas, de rehabilitación, así como en la evaluación de actividades de planificación y programación en el ámbito sanitario. Los estudios experimentales se dividen en dos categorías principales: los ensayos clínicos y los ensayos comunitarios.

5.1. Ensayo clínico

Un Ensayo Clínico (EC) es un tipo de experimento realizado en seres humanos que implica la comparación de dos o más grupos de individuos, los cuales son lo más similares posible en características. Estos grupos reciben diferentes tratamientos o intervenciones para evaluar si uno de ellos resulta ser más beneficioso o menos que el otro. Según el Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero, que regula los ensayos clínicos con medicamentos en España, se definen como investigaciones realizadas en personas con el objetivo de determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos, entre otros efectos farmacodinámicos, identificar reacciones adversas, y estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o más medicamentos en investigación, todo ello con el fin de establecer su seguridad y eficacia.

5.1.1. Tipos de ensayos clínicos

Según sus objetivos; se abordan fases para la estructuración y desarrollo de nuevos medicamentos:

- Fase I de Ensayo Clínico: representa el inicio de la investigación de un nuevo medicamento en seres humanos. Generalmente se lleva a cabo con un número reducido de voluntarios sanos y proporciona datos iniciales sobre la dosificación y los efectos secundarios del medicamento.
- Fase II de Ensayo Clínico: se realiza en pacientes que padecen la enfermedad que el medicamento busca curar o aliviar. El enfoque principal es evaluar la eficacia del producto. El objetivo es determinar la relación entre la dosis y la respuesta, identificar las variables para medir la eficacia y ampliar la información sobre seguridad obtenida en la fase I. Estos ensayos deben ser controlados y asignar a los participantes de manera aleatoria.
- Fase III de Ensayo Clínico: constituye la evaluación terapéutica completa del tratamiento. Se centra en evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en condiciones que simulan el uso habitual, teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas existentes para la indicación en estudio. Se lleva a cabo con una muestra más grande y representativa que en la fase II. Estos ensayos clínicos son controlados y con asignación aleatoria. Tras completar estas tres fases, se puede solicitar la autorización para la comercialización del fármaco o dispositivo terapéutico.
- Fase IV de Ensayo Clínico: se realiza una vez que el medicamento ha sido comercializado y está diseñado para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del fármaco, así como explorar nuevas indicaciones de uso.

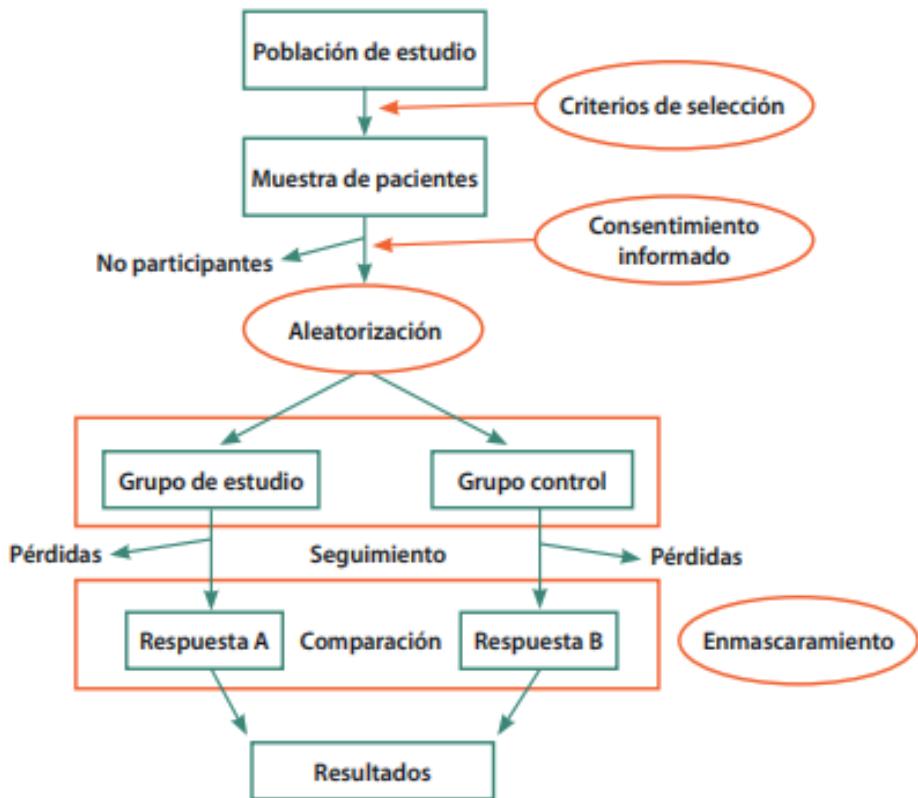


Figura 5.1. Esquema general de un ensayo clínico bajo control de grupos paralelos

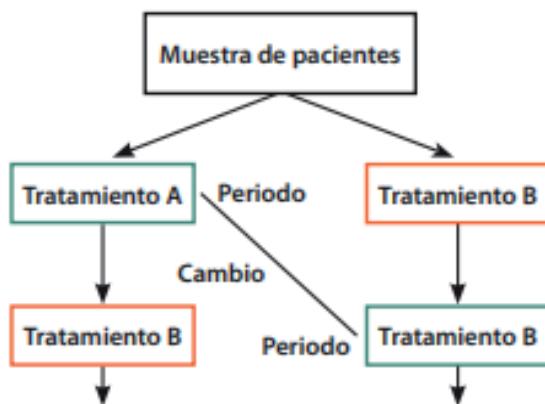


Figura 5.2. Esquema general de un ensayo clínico bajo grupos cruzados

Según el abordaje metodológico de los diseños:

- **Ensayo Clínico Controlado:** en este tipo de ensayo se utiliza un “grupo control” que no recibe la intervención en estudio, lo que permite comparar los resultados obtenidos. La validez interna de un ensayo clínico controlado depende de la similitud entre los grupos en todos los aspectos, excepto en la intervención bajo análisis. Existen dos formas de ensayos clínicos controlados:
 - **Ensayo Clínico Controlado con Grupos Paralelos:** en este diseño, uno o varios

grupos de sujetos reciben el tratamiento experimental mientras que otro grupo recibe un tratamiento control o un placebo simultáneamente.

- **Ensayo Clínico Controlado con Grupos Cruzados:** en esta modalidad, los tratamientos (tanto el experimental como el control) se administran a cada individuo en períodos sucesivos determinados de manera aleatoria. Esto permite que cada participante actúe como su propio control.
- **Ensayo No Controlado (Estudios Antes-Después):** este tipo de estudio no incluye un grupo control. Se evalúa la respuesta a la intervención en el mismo grupo de sujetos, comparando los resultados antes y después de la intervención.

5.1.2. *Bases metodológicas para los diseños de un ensayo clínico*

El diseño de un ensayo clínico debe abarcar los siguientes elementos fundamentales:

1. Consideraciones éticas y la justificación del Ensayo Clínico.
2. Definición clara de los objetivos del estudio.
3. Determinación de la población objetivo del estudio.
4. Selección de pacientes y obtención de su consentimiento informado.
5. Implementación del proceso de aleatorización y aplicación de técnicas de enmascaramiento.
6. Descripción detallada de la intervención a realizar.
7. Seguimiento riguroso de los sujetos participantes en el estudio.
8. Estrategia para el análisis de datos y comparación de resultados entre los grupos de intervención y control para determinar el impacto de la intervención.

Consecuentemente, se establecen algunos aspectos básicos de los diseños de los casos clínicos. Establecimiento de objetivos:

Al formular los objetivos de un Ensayo Clínico (EC), es esencial definir con precisión:

1. Las características de los pacientes que serán incluidos (población de estudio).
2. La intervención que se va a estudiar (intervención o factor de estudio).
3. Las intervenciones con las que se realizará la comparación.
4. Las variables que se utilizarán para evaluar la eficacia del estudio (variable de respuesta).

Por ejemplo, en un estudio se podría plantear la pregunta: “¿Es efectiva la educación sanitaria grupal para mejorar el control en pacientes diabéticos?” Un objetivo específico del estudio podría ser: “Evaluar la eficacia de una intervención comunitaria grupal, que incluya educación sanitaria y ejercicio físico, en comparación con el seguimiento habitual en consulta, para mejorar el control metabólico (reducción de la hemoglobina glucosilada) en pacientes con diabetes tipo 2, controlados y sin complicaciones, de 40 a 70 años, en una zona básica de salud de Cartagena.”

Este objetivo se descompone en:

1. Población de estudio: pacientes de 40 a 70 años, con diabetes tipo 2, controlados y sin complicaciones.
2. Intervención o factor de estudio: educación diabetológica grupal y ejercicio físico aeróbico monitorizado.
3. Intervención con la que se compara: seguimiento habitual en consulta de atención primaria, según el programa de diabetes.
4. Variable de respuesta: reducción de la hemoglobina glucosilada.
5. Si los objetivos del estudio no están claramente definidos, la validez del mismo puede verse comprometida.

Asimismo, para la definición de la muestra de estudio, se debe tomar en consideración, la población diana se refiere a la población a la que se pretende aplicar los resultados del estudio, pero el estudio en sí se realiza en una población específica que cumple con ciertos criterios de selección, a la que se denomina población de estudio o experimental. A partir de esta población de estudio, se obtiene una muestra de sujetos que participarán en el ensayo.



Figura 5.3. Tipos de población

5.1.3. Asignación aleatoria

La aleatorización se refiere a un procedimiento sistemático y reproducible mediante el cual se distribuyen al azar los participantes del ensayo clínico en diferentes grupos de tratamiento. Esta técnica garantiza que los grupos sean comparables, ya que genera una distribución equilibrada de las variables, tanto las conocidas como las desconocidas.

La asignación aleatoria de los participantes a los grupos se lleva a cabo después de que hayan sido admitidos en el ensayo, es decir, una vez que se haya verificado, mediante diversos exámenes (como cuestionarios, exploraciones y análisis), que cumplen con los criterios de inclusión y que han otorgado su consentimiento informado. De esta manera, la decisión de incluir a un paciente en el estudio no se ve influenciada por el conocimiento previo del tratamiento que recibirá.

5.1.4. Técnicas de enmascaramiento

Las expectativas tanto de los investigadores como de los pacientes pueden influir en la evaluación de los resultados observados en un estudio clínico. Para evitar este sesgo, se utilizan diversas técnicas de enmascaramiento, que incluyen:

1. Simple ciego: en este enfoque, los participantes en el estudio no tienen conocimiento de a qué grupo de tratamiento han sido asignados.
2. Doble ciego: tanto los participantes como los investigadores que administran el

tratamiento desconocen qué tipo de tratamiento se está administrando, lo que asegura un mayor nivel de imparcialidad en la evaluación.

3. Triple ciego: en esta técnica, ni los participantes, ni los investigadores, ni la persona encargada de analizar los resultados finales del estudio conocen qué tipo de intervención se ha llevado a cabo en cada grupo.

Cuando no es posible aplicar estas técnicas de enmascaramiento, se recurre a la evaluación enmascarada de la respuesta o evaluador ciego. Esto implica que la persona encargada de medir la variable de respuesta no sabe a qué grupo pertenece cada uno de los sujetos, lo que ayuda a minimizar cualquier sesgo en la evaluación de los resultados.

5.1.5. Seguimiento de los participantes del ensayo clínico

La comparabilidad lograda mediante la asignación aleatoria de los participantes debe mantenerse a lo largo de todo el estudio. Por lo tanto, es fundamental que la programación de revisiones y exploraciones sea uniforme para todos los participantes.

El seguimiento de los participantes debe ser adecuado según el objetivo del ensayo y suficientemente prolongado para permitir la aparición de la respuesta prevista. Sin embargo, es importante tener en cuenta que a medida que aumenta el tiempo de seguimiento, aumenta la posibilidad de que algunos participantes se pierdan o abandonen el estudio.

Se utiliza el término “pérdidas pot-aleatorización” para referirse a aquellos pacientes que abandonan o son retirados del estudio después de haber sido asignados a uno de los grupos de tratamiento. Es esencial que todas estas pérdidas se documenten y se incluyan en el informe del ensayo clínico para evaluar su posible impacto en los resultados del estudio.

5.1.6. Estrategias de análisis

La estrategia de análisis en un ensayo clínico es similar a la de otros estudios que comparan múltiples intervenciones, como se ha discutido en secciones anteriores. Sin embargo, en los ensayos clínicos, pueden surgir situaciones que requieren decidir si algunas observaciones o participantes deben ser excluidos del análisis, y esta decisión puede influir en las conclusiones del estudio.

Existen varias posibilidades de análisis en un ensayo clínico:

1. Excluir las pérdidas y desviaciones del protocolo del análisis final y considerar solo a los participantes de cada grupo que hayan seguido y completado el protocolo del ensayo. Esta estrategia se conoce como “análisis de casos válidos” o “análisis por protocolo.”

2. Analizar a los participantes en el grupo de tratamiento al que se asignaron, incluso si llevaron a cabo otra intervención diferente a la asignada. Esto se llama “análisis por tratamiento.”

3. Analizar a los participantes en el grupo al que fueron asignados, independientemente de si cumplieron o no con la intervención asignada o si recibieron otro tratamiento diferente. Esta estrategia se denomina “análisis por intención de tratar” (ITT).

La última estrategia, el análisis por intención de tratar (ITT), se considera la más apropiada en un ensayo clínico, ya que mantiene la comparabilidad de los grupos y es la opción más conservadora. Es decir, es la estrategia que hace más difícil obtener resultados positivos que favorezcan a la nueva intervención.

Es importante destacar que las pérdidas de participantes que ocurren antes de la asignación aleatoria no sesgan la comparación de datos y, por lo tanto, no afectan a la validez interna del estudio, pero pueden influir en la generalización de los resultados (validez externa).

5.2. Ensayo comunitario

Los ensayos comunitarios, también conocidos como ensayos a nivel de comunidad, se refieren a estudios en los que una intervención se implementa en una comunidad completa, mientras que otra comunidad se utiliza como grupo de control. Estos ensayos forman parte de la categoría de estudios experimentales, ya que están diseñados para poner a prueba una hipótesis y se estructuran considerando una población experimental y una población de control. Es importante destacar que estos diseños se denominan “cuasiexperimentales” porque implican la manipulación de variables, pero no se utiliza la aleatorización.

Cuando los estudios experimentales se llevan a cabo con un diseño adecuado, un tamaño de muestra suficiente, una aleatorización cuidadosa, una intervención controlada y un seguimiento riguroso, pueden ofrecer pruebas sólidas que nos permiten llegar a conclusiones sobre la presencia de relaciones causales entre variables.