

DISEÑOS DE ESTUDIOS

ENSAYOS CLÍNICOS

Definición	2
Tipos de estudios de intervención	3
Selección de la población del estudio.....	4
Asignación de las ramas del estudio	4
Sesgos de los ensayos clínicos.....	6
Diseño factorial	8
Reglas de finalización de un ensayo clínico.....	8
Consideraciones sobre el tamaño de la muestra	9
Aspectos del análisis y de la interpretación	9
Clasificación	10
1- ¿Qué aspecto de la intervención evalúan?.....	10
2- ¿Cómo son expuestos los participantes a la intervención?.....	11
3- Clasificación de acuerdo con el número de participantes	12
4- ¿Cuánto conocen los médicos, participantes, etc. acerca de cuál intervención se está evaluando?	13
Conclusión:.....	13

DEFINICIÓN

ENSAYOS CLÍNICOS O ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN (RANDOMIZED CLINICAL TRIALS (RCT))

Es un tipo de diseño de estudios epidemiológicos. En este diseño los pacientes son enrolados en base al estado de la exposición, al igual que los estudios de cohorte.

¿En qué se diferencia de un estudio de cohorte?

La característica distintiva de este estudio es que es el investigador quien aplica el factor de exposición.

La principal ventaja de esto último es que el factor de exposición se aplica en forma aleatoria a uno de los grupos de una muestra de personas lo suficientemente grande.

Soportan la validez de los resultados. Esto no es posible con los estudios observacionales.

¿Cuándo un estudio observacional soporta la validez del resultado?

Cuando la diferencia del resultado (magnitud del efecto) obtenida es muy amplia.

Ejemplo: la introducción de la penicilina disminuyó la mortalidad por neumonía neumocócica del 95% al 15%.

Un estudio aleatorizado sobre la eficacia de la penicilina no parece ser necesario ni ético, en parte porque la reducción de la mortalidad fue muy marcada e inmediata a la administración de la droga que difícilmente se podría atribuir a otra cosa.

Lo habitual es que un nuevo tratamiento o una medida de prevención produzcan diferencias moderadas a leves, sin dejar de ser importantes clínicamente o desde el punto de vista de la salud pública, sobre todo si esa pequeña diferencia del 5% es sobre mortalidad.

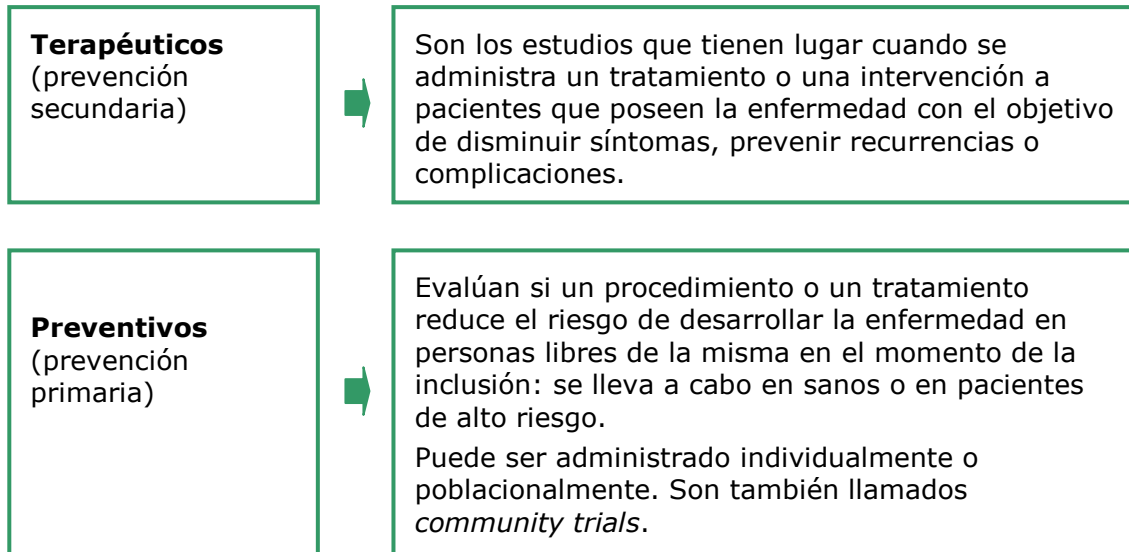
Demostrar que estas diferencias menores son verdaderas con estudios observacionales no es posible dado que podrían deberse al azar, a la presencia de confundidores o a la de sesgos.

Por eso los ensayos clínicos son los diseños de estudios que aportan la mayor evidencia para evaluar si una asociación observada entre exposición y resultado es de tipo causa efecto. Son el "gold standard".

TIPOS DE ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

Terapéuticos o estudios preventivos.

Los estudios de intervención pueden ser: estudios terapéuticos o estudios preventivos.



Ejemplo: En 1954 Francis T. Evaluó el efecto de la vacuna antipoliomielitis vs placebo en 11 estados de EEUU observando una reducción del 50% en la incidencia de la enfermedad.

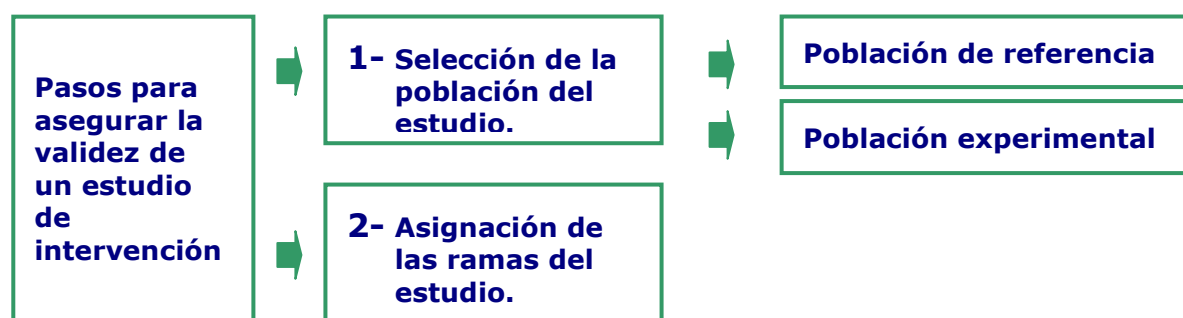
En la comunidad de Newburgh se agregó fluoruro de sodio al agua y se comparó con la comunidad de Kingston en el desarrollo de caries.

¿Cuál es la posición del investigador en los estudios analíticos observacionales y en los de intervención?

En los primeros, el investigador es un mero observador pasivo, mientras que en los segundos es quien asigna a los participantes el tratamiento o procedimiento.

Por esto último, consideraciones éticas preceden al desarrollo de los ensayos clínicos: debe existir la suficiente duda del beneficio del agente a investigar y la suficiente creencia de su beneficio para administrarlo a la mitad de la muestra.

Para asegurar la validez de un estudio se deben hacer correctamente los siguientes pasos:



SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Población de referencia: es sobre la cual se quiere aplicar los resultados; puede estar restringida a un área geográfica, edad y sexo, etc. Es donde se busca el impacto de la intervención desde el punto de vista de salud pública.

Es la población a la cual se puede generalizar el estudio. Por ejemplo: el [Physicians' health study](http://phs.bwh.harvard.edu/) (<http://phs.bwh.harvard.edu/>) es un estudio aleatorizado de aspirina en la reducción de la mortalidad cardiovascular llevado a cabo sobre 22.000 médicos hombres entre 40 y 84 años en USA. No parece haber razones para creer que los efectos de la aspirina serán inherentemente diferentes entre los médicos varones de USA y un grupo comparable de no médicos, o incluso grupos comparables que no vivan en USA. Por lo tanto la población de referencia de este ensayo muy razonablemente incluye todos los hombres de 40 años o mayores. La población de referencia está relacionada con el problema de la generalizabilidad del estudio, que implica un juzgamiento sobre la intervención basado en consideraciones que van más allá de los datos del ensayo mismo.

Población experimental: es el grupo de individuos sobre los que se realizará el estudio. Debe ser del tamaño necesario para representar la población de referencia, debe experimentar el número suficiente de eventos para establecer una comparación, se debe poder obtener información en el seguimiento. Son los potencialmente elegibles, pueden no querer participar o no cumplir todos los criterios. Por ejemplo en el [Physicians' health study](http://phs.bwh.harvard.edu/) estas consideraciones son las que hicieron elegir a médicos dentro de la población de referencia de varones mayores de 40 años. El número de médicos era suficiente para encontrar los eventos esperados, son capaces de brindar información detallada sobre sus síntomas y efectos adversos, y en general es una población menos móvil y más fácil de rastrear en el seguimiento que la población general. También estudios previos mostraban un alto nivel de cumplimiento con los protocolos y tratamientos y llenado de los cuestionarios.

Una vez definida, los individuos deben ser invitados a participar, y deben ser informados del procedimiento, riesgos y beneficios del estudio.

Aquellos que acepten participar deben ser evaluados para elegibilidad según los criterios predeterminados (Por ejemplo, una razón de exclusión del trial es tener contraindicación para el fármaco).

Finalmente los que acepten y sean elegibles para ingresar al estudio forman **la población del estudio**. Estos terminan siendo no solo un relativamente pequeño, si no también, seleccionado subgrupo de la población experimental.

Es conocido que aquellos que aceptan ingresar a un estudio difieren de los que no aceptan. Poseen menos morbi-mortalidad. Poseen más conciencia del cuidado de la salud.

ASIGNACIÓN DE LAS RAMAS DEL ESTUDIO

La asignación de las ramas debe ocurrir una vez que el paciente elegible aceptó ingresar al estudio. Debe ser al azar. (*Random assignment*), es decir que cada individuo debe tener la misma probabilidad de ingresar a una u otra rama del estudio.

Con este método, ambos grupos en estudio sólo deberían ser distintos en la intervención.

Suele hacerse utilizando una tabla de *números aleatorios* o por una lista generada por computadora.

¿Por qué no es válido un estudio que asigne los pacientes a cada rama del estudio en forma alternante?

Asignar los pacientes en forma alternante a un grupo y a otro conlleva **sesgos de asignación**.

Ejemplo: si dos pacientes se presentan a la misma hora, con diferente pronóstico y el médico cree en el beneficio del fármaco que se está ensayando puede, conciente o inconscientemente, ingresar al paciente con peor pronóstico a esa rama. En este caso, el fármaco mostraría ser menos eficaz que lo que realmente sería.

Asignar los pacientes según los días de la semana, también conlleva a sesgos sistemáticos, por ejemplo, en pacientes que llegan a una guardia cerca de la media noche.

Cumplimiento del tratamiento (*compliance*)

Por definición un estudio de intervención requiere la participación y cooperación activa de los sujetos del estudio. Después de haber accedido a participar los pacientes incluidos en un ensayo clínico pueden desviarse del protocolo por numerosas razones, incluyendo efectos adversos, olvido en la toma de la medicación, o simplemente perder interés en la participación. También hay instancias en las que los pacientes no pueden cumplir aunque quieran, como por ejemplo si se agrava su enfermedad y el tratamiento se vuelve contraindicado.

Hay un sin número de estrategias que pueden y deben utilizarse para aumentar el cumplimiento de los tratamientos en los ensayos clínicos. La selección de individuos que estén interesados y que sean confiables es una. El contacto frecuente con los participantes mediante visitas domiciliarias, contacto telefónico, correo, etc es otra. El uso de paquetes de medicación con calendario en los cuales cada pastilla tiene marcado el día en que debe ser tomada también es una alternativa. El uso de incentivos tales como información médica no usualmente disponible, o incluso ayuda económica para transporte, etc. son otros ejemplos.

Otro método para asegurarse la *compliance* es utilizar los periodos de **run-in** o **wash-out**, que son previos a la aleatorización. En estos casos se le administra el placebo o el tratamiento a todos durante un periodo previo y de esta manera se evalúa quiénes tienen dificultad de adherencia, y se los excluye posteriormente de la asignación aleatoria. Este método tiene el problema posterior de la generalizabilidad ya que los que adhieren suelen ser diferentes a la población general.

Monitorear el cumplimiento es importante por que la falta del mismo disminuirá el poder estadístico del ensayo para detectar un efecto verdadero. En la medida que un mayor numero de pacientes en el grupo de tratamiento no reciban la medicación, y en el grupo control eventualmente si reciban el tratamiento ambos grupos serán mas similares y las diferencias mas difíciles de encontrar. El nivel de cumplimiento debe ser medido, cosa que no es fácil. La forma mas sencilla es el auto reporte de parte de los pacientes. En los ensayos farmacológicos se utiliza el recuento de las pastillas no utilizadas (aunque aquí hay que asumir que el paciente tomo todas las pastillas que no devuelve).

Este punto de cumplimiento es también importante en el análisis. En el análisis inicial todo paciente debe ser mantenido en el grupo en al que había sido asignado, independientemente de lo que haya hecho con el tratamiento (cumplido o no cumplido), es lo que se llama: análisis por intención de tratar (*intention to treat análisis*).

SESGOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El mayor encanto de los RCT deriva de su potencialidad para reducir el sesgo de selección.

Si la asignación aleatoria está bien hecha, puede mantener los grupos lo más similares posibles permitiendo al investigador aislar y cuantificar el efecto de la intervención que está estudiando y controlarlo por los otros factores.

Ningún otro diseño permite balancear los factores desconocidos basales.

Sin embargo, la asignación aleatoria no protege de otros tipos de sesgos, siendo vulnerables a múltiples de ellos a lo largo de su desarrollo.

¿Qué es un sesgo?

En la jerga es una opinión o sentimiento que favorece fuertemente una parte en una discusión, es un prejuicio.

En Epidemiología, un sesgo es cualquier factor o proceso que tiende a desviar los resultados o conclusiones en forma sistemática de la verdad. Puede ser en sobre o subestimar el efecto de una intervención.

Relean la clase de Sesgos

Como habitualmente existe interés en demostrar que la intervención es útil, usualmente los ensayos clínicos tienden a exagerar la magnitud de efecto de la intervención.

¿Cómo saber si un RCT tiene sesgos?

La intención del ensayo clínico es lograr generalizar los resultados a la población objetivo. Es imposible estar seguro de si los resultados están o no sesgados. Es importante reconocer las fuentes posibles de sesgos y aceptar que incluso uno mismo puede ser una.

¿Cuáles son los sesgos más frecuentes en los RCT?

En cualquier etapa pueden ocurrir desde la asignación del paciente a la medición de los resultados como en la interpretación y reporte de los mismos.

Estos sesgos son:

- Sesgo de selección
- Sesgo de *ascertainment*
- *Ascertainment of outcome.*
- El sesgo de observación

Sesgo de selección

El sesgo de selección ocurre cuando existe una diferencia sistemática en la forma en la cual los individuos se aceptan o excluyen para el ensayo, o en la forma en que los individuos son asignados a la intervención.

Una asignación aleatoria bien hecha no protege enteramente de este sesgo, éste es introducido si ciertos pacientes potencialmente elegibles son excluidos por conocer de antemano a

qué rama les tocaría ingresar. Tener la tabla de números aleatorios no garantiza que la asignación del paciente a una rama u otra sea balanceada.

Ejemplo: si el encargado del reclutamiento de los pacientes para un estudio de una nueva droga en el tto de la esclerosis múltiple, conoce la tabla de asignación aleatoria, y además prejuzga que los pacientes depresivos no se beneficiarían con la nueva droga, puede inconscientemente encontrar que los depresivos cumplen los criterios de exclusión más fácilmente cuando le toca la intervención que cuando le toca el placebo. Y si el investigador estaba en lo cierto y la depresión disminuía el efecto de la droga, los resultados van a exagerar el efecto al encontrarse más depresivos en la rama placebo.

Por eso también debe ser ciega la asignación. Se sabe que en ausencia de esto, los trial pueden exagerar en un 40% los resultados.

La asignación ciega se reporta en menos del 10% de los estudios publicados.

Sesgo de recolección (ascertainment)

El sesgo de *ascertainment* tiene lugar cuando los datos son sistemáticamente distorsionados por el conocimiento de cuál intervención recibió el paciente. La mejor manera de controlarlo es manteniendo a la gente involucrada en el ensayo, ciega de la rama asignada a cada paciente.

La asignación oculta protege la secuencia de asignación aleatoria previo a que ésta se aplique y la ceguera de los investigadores la protege una vez que ésta ocurrió.

Monitorizar la complacencia al tratamiento asignado es importante en todo el seguimiento. Las formas de hacerlo son, por ejemplo, el autoreporte, contar las píldoras, mediciones.

Sesgo de recolección del resultado (Ascertainment of outcome)

Lo más importante es no sesgar la recolección del dato de resultado, es decir, tener mejor información de la ocurrencia del resultado en una rama y no en otra.

Si la proporción de pérdida es similar en ambos grupos y además es baja, también será baja la posibilidad de sesgos.

El sesgo de observación

El sesgo de observación ocurre cuando el conocimiento por parte del participante de qué tto le asignaron puede conciente o no, influir en el reporte del resultado. Cuanto más subjetivo es el resultado, más riesgo hay de que se presente este error sistemático.

El doble ciego se realiza para disminuir el sesgo de observación por parte del paciente y del médico.

Estudios Ciegos y doble ciegos

Como hemos dicho una forma de evitar el sesgo de observación es cegar a los pacientes participantes en el estudio (estudio simple ciego) y/o a los investigadores (doble ciego) del tipo de intervención que recibe cada participante hasta que la recolección de datos se ha completado.

Por ello es que en los ensayos clínicos con intervenciones, especialmente de drogas, se utiliza el placebo, que es un agente inerte indistinguible del tratamiento activo. Esto hace

extremadamente difícil, si no imposible, tanto para el que recibe el tratamiento como para el que lo administra o evalúa los resultados diferenciar entre los grupos de tratamiento. Esto disminuye los sesgos de recolección de resultados y de efectos adversos. Es bien conocido el efecto favorable que produce la sola administración de un medicamento o una terapéutica en los pacientes, independientemente de su verdadera eficacia fisiológica. Este efecto es conocido como el efecto placebo, y si un estudio no utiliza placebo en la rama control, mucho del efecto beneficioso del medicamento activo podría deberse a este efecto, y no a la eficacia del mismo.

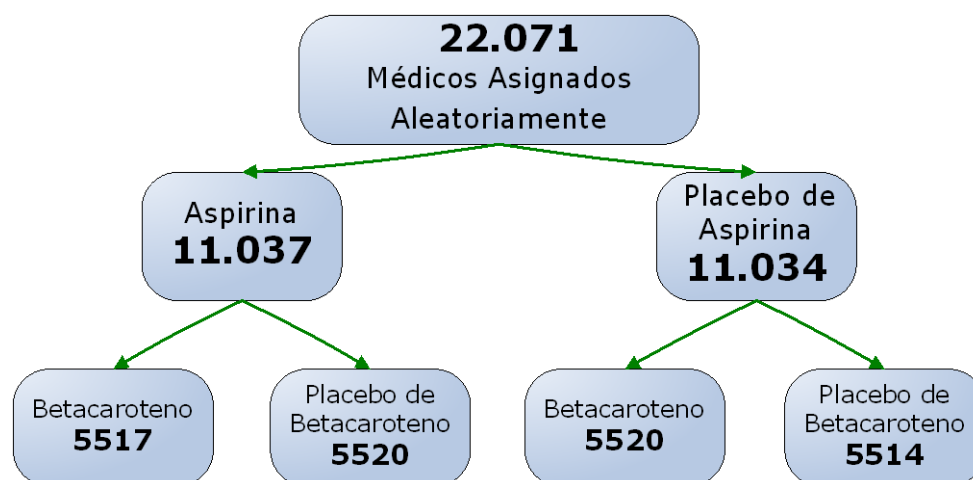
Por el otro lado también es conocido que el recibir un medicamento sensibiliza a los pacientes de sus padecimientos físicos y tienden a atribuir al medicamento cualquier síntoma u ocurrencia de eventos inusuales. De igual modo entonces si no se administra placebo a la rama control, podrían reportarse muchos mas efectos adversos en la rama de medicamentos atribuibles a este efecto.

También es altamente recomendable y de practica habitual que el que analiza los datos este ciego a que tipo de intervención recibió cada participante (triple ciego).

DISEÑO FACTORIAL

Este Diseño se da cuando por cuestiones de costo y factibilidad se testean dos hipótesis en un mismo trabajo (two by two factorial design).

Ejemplo: El [Physicians'health study](#) asignó aleatoriamente primero aspirina placebo y luego en cada rama betacarotenos placebo. Ver figura



De esta forma habrá un grupo de pacientes que recibirá solo aspirina (y placebo de betacaroteno), un grupo de pacientes que recibirán solo betacaroteno (y placebo de aspirina), un grupo de pacientes que recibirá placebo de ambos, y un grupo de pacientes que recibirá ambos tratamientos activos.

REGLAS DE FINALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO

Estas reglas se deben confeccionar en el momento del protocolo. Son para asegurar el bienestar de los pacientes. Se realizan análisis intermedios de los datos cuando los periodos de inclusión son largos y se tiene información de los primeros pacientes. Habitualmente este análisis es realizado por un monitor externo y si es posible, ciego a la identificación de las ramas.

CONSIDERACIONES SOBRE EL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muchos ensayos clínicos llegan a la conclusión de que una intervención no tiene efecto cuando en realidad es que el tamaño de la muestra no es suficiente para demostrar que la diferencia no se debe al azar.

Un aspecto importante a tener en cuenta al considerar el tamaño muestral es la *compliance* esperada.

Asegurarse la ocurrencia del resultado.

Lo ideal es realizar el trabajo sobre una población de alto riesgo y realizarlo con un largo período de seguimiento.

La tasa del evento suele ser menor a la calculada, por varios motivos: por ejemplo, los voluntarios a participar suelen ser más sanos.

Se debe tener en cuenta la fisiopatología de la exposición sobre el evento, sobre todo en el tiempo. **No se deben diseñar estudios muy cortos cuando los eventos tardan mucho en producirse.**

También considerar que la tasa de la enfermedad puede variar en el tiempo. Por ejemplo las tasas de infección después de una cirugía son diferentes en distintos momentos después de la misma.

ASPECTOS DEL ANÁLISIS Y DE LA INTERPRETACIÓN

El análisis básico es similar a los estudios de cohorte, es decir, se busca comparar ambas tasas de ocurrencia del evento.

Y al igual que en los estudios analíticos observacionales, se debe controlar el azar, sesgos y confundidores.

Si el tamaño muestral es lo suficientemente grande, y se utilizó la asignación aleatoria para la asignación, es probable que la comparabilidad de los grupos esté garantizada.

Un primer paso es ver si las características basales son similares más allá de la asignación aleatoria y esta comparación debe ser siempre reportada en la tabla 1.

Si ocurriese que la asignación aleatoria falló para controlar algún confundidor, dicha discrepancia podrá ser controlada en análisis posteriores.

El segundo punto a tener en cuenta es qué sujetos incluir en el análisis.

Algunos investigadores no incluyen aquellos pacientes que fueron considerados inelegibles luego de la asignación aleatoria o que no completaron el protocolo. Esto puede llevar a sesgos.

No es aconsejable realizar análisis de subgrupo entre los cumplidores y los que no cumplen, dado que factores asociados al no cumplimiento también pueden asociarse al aumento de riesgo del evento.

Ejemplo: Un estudio sobre clofibrate y mortalidad, mostró mayor mortalidad en los que no tomaron la medicación. Esto podría interpretarse como que el que toma la droga tiene menor mortalidad. Sin embargo, también fue mayor la mortalidad en los que no tomaron la medicación en el grupo placebo.

Como se dijo con respecto a cumplimiento tampoco se deben analizar solo aquellos que tomaron la medicación, al menos como análisis inicial. Se debe considerar que si un tratamiento es muy poco tolerable y que entonces son muchas personas las que no lo van a tomar, no sería práctico recomendarlo por más efectivo que sea.

CLASIFICACIÓN

En el tiempo se han ido creando muchas maneras de llamar a los RCT, y suelen ser difícil de entender en un inicio. Algunos términos se aplican sólo a los RCT mientras otros también a otros diseños. Algunos términos son excluyentes y otros tienen sobreposiciones. A continuación se detalla la clasificación sugerida por Jadad ([Randomized Controlled Trials: A user's guide/ Alejandro R Jadad. BMJ Books, 1998](#))

Los RCT se pueden clasificar de acuerdo con:

1- Qué aspecto de la intervención evalúan

- a. Explicativos o pragmáticos
- b. Eficacia o efectividad
- c. Fase I, II o III

2- Cómo los participantes son expuestos a la intervención

- a. Ensayos paralelos
- b. Crossover trial
- c. Con diseño factorial

3- Al número de participantes

- a. $n = 1$ triales
- b. megatrials

4- Cuánto conocen los médicos, participantes, etc. acerca de cuál intervención se está evaluando?

- a. Ensayo abierto
- b. Simple ciego
- c. Doble ciego
- d. Triple ciego.

1- ¿Qué aspecto de la intervención evalúan?

a. Estudios explicativos vs estudios pragmáticos

Los **estudios explicativos** evalúan si la intervención sirve y en qué modo. Se diseñan de la manera más "limpia"; para esto se piden criterios de inclusión estrictos y los participantes son lo más homogéneos posibles.

Ejemplo: si se desea conocer el efecto de una nueva droga antihipertensiva, el investigador puede elegir pacientes entre 40 y 50 años, sin otra enfermedad y excluir los que reciben además otras drogas.

Suelen comparar contra placebos como grupo control, con periodos de *washout* largos, usan análisis por intención de tratar y se focalizan en resultados duros, como sería disminuir la presión arterial.

Los **estudios pragmáticos** también son llamados "*management trials*" y no se diseñan sólo para determinar si la intervención sirve, sino también para describir las consecuencias de su uso bajo circunstancias similares a la práctica diaria. Para alcanzar esto, los participantes deben tener características heterogéneas, similares a las que los clínicos ven diariamente. Es decir, los criterios de inclusión son más laxos, y además el grupo control suele ser activo, es decir también reciben medicación y el análisis es de los pacientes que reciben medicación.

Estos dos ejemplos son los extremos del espectro siendo la mayoría de los ensayos clínicos una combinación de elementos de estas definiciones para lograr contestar a la pregunta de la mejor manera.

b. Diferencias entre estudios de eficacia y efectividad

Eficacia se refiere a si la intervención funciona en la gente que la recibe. Estos trials suelen ser explicativos porque tratan de hacer una evaluación "limpia" del efecto de la intervención. Incluyen pacientes que tienen alto cumplimiento del tratamiento y adherencia a seguir las instrucciones dadas.

Efectividad se refiere a si la intervención funciona en la gente a la cual se le ofreció. Suelen ser pragmáticos, dado que intentan evaluar los efectos de la intervención en circunstancias similares a las encontradas en la práctica diaria.

c. Fase I, II, III o IV.

Fase I	Son los primeros estudios realizados en humanos para evaluar una nueva droga. En las fases experimentales en animales se evaluó eficacia y seguridad. El objetivo principal es evaluar la seguridad con dosis incrementales y cómo la droga es metabolizada. Se lleva a cabo en voluntarios sanos, o enfermos de enfermedades que no tienen cura. No son aleatorizados ni tienen grupo control, suelen ser de pocos participantes.
Fase II	Evalúan en pocos pacientes (n20) la eficacia a diferentes dosis y frecuencias de administración. También aportan información sobre la seguridad de la droga. Tampoco son randomizados.
Fase III	Se lleva a cabo cuando se ha demostrado la suficiente seguridad y eficacia de la droga en las fases previas. Se compara contra el tratamiento standard en estudio aleatorizado, suelen ser de efectividad.
Fase IV	Representan los "large studies" o grandes estudios que monitorizan efectos adversos de las nuevas drogas que se han aprobado para el mercado. (postmarketing surveillance studies). No suelen ser aleatorizados.

2- ¿Cómo son expuestos los participantes a la intervención?

a. Diseño en paralelo

Es el diseño más común, cada grupo es expuesto a una de las intervenciones del estudio. Por ejemplo, si se está evaluando el efecto de una droga para la migraña y se testea contra

placebo, a un grupo se le administra la droga y al otro el placebo. La comparación es entre los dos grupos de participantes, "between participants".

b. Cross over design, diseño cruzado

Es cuando cada participante recibe todas las intervenciones en forma sucesiva. El orden en el que recibe cada intervención se determina por asignación aleatoria. Así se realiza una comparación antes y después en cada paciente, "dentro del paciente" ("within participants"). Siguiendo el ejemplo anterior, los investigadores asignan aleatoriamente a cada paciente a recibir primero el nuevo analgésico o el placebo o viceversa: primero el placebo y luego el analgésico. Para hacer este diseño se requiere que:

- La enfermedad sea crónica, es decir incurable.
- El efecto de la intervención sea de inicio rápido y corta duración para minimizar el riesgo de arrastrar el efecto de la intervención previa (carry over effects).
- La enfermedad sea estable, para evitar que la inclusión de pacientes en distintos momentos influya en los resultados. En el ejemplo del tratamiento de la migraña los resultados serán más válidos si se incluyen pacientes que sufrieron episodios similares por año a que si se incluyen con diferencias marcadas entre el número y forma de los episodios de migraña. Las diferencias entre los periodos del estudio causadas por la progresión, regresión o fluctuación de la enfermedad se llaman efectos del periodo (period effects).

Carry over effects y period effects pueden ser removidos con técnicas estadísticas.

3- Clasificación de acuerdo con el número de participantes

a. Trials de 'n de 1'

¿Es posible hacer un trial de **un paciente**?

Sí, son **Trials de 'n de 1'** son con diseño de *crossover* en el que un solo participante recibe la intervención y luego la rama control en forma sucesiva repetidos en forma aleatoria. En este tipo de ensayos la unidad de aleatorización es la secuencia de tratamiento para cada paciente individual, y cada ciclo de tratamiento incluye una exposición a cada tratamiento. Típicamente el número de ciclos varía entre dos y siete. Los datos son analizados para cada paciente en forma individual. A diferencia de los estudios aleatorizados con diseño cruzado (cross over) los individuos son asignados aleatoriamente a un grupo u otro de tratamiento y los datos son analizados por grupos. La pregunta que intenta contestar las n de 1 trial es ¿cuál terapia es mejor para este paciente?, a diferencia de los ensayos cruzados que intentan saber: ¿en la población x cual tratamiento es mejor?. Este tipo de estudios puede ayudar a la decisión clínica del tratamiento individual en pacientes con enfermedades raras, o donde los tratamientos han sido evaluados en pacientes muy diferentes.

b. Los Mega-trial:

suelen ser pragmáticos, incluyen miles de pacientes, requieren la participación de muchos investigadores y centros de distintos países. El objetivo principal es aumentar el poder estadístico para obtener generalización de los resultados.

4- ¿Cuánto conocen los médicos, participantes, etc. acerca de cuál intervención se está evaluando?

a. *Ensayo abierto*

Es un estudio aleatorizado en el que todos los involucrados conocen que intervención recibe cada uno de los participantes. Esto no es recomendable y solo se hace cuando por las características de la intervención (una cirugía por ejemplo), es imposible mantener ciego el tipo de tratamiento recibido.

b. *Simple ciego*

Simple ciego es cuando uno de los grupos involucrados no conoce el tratamiento que recibieron los pacientes. Usualmente ese grupo son los mismos pacientes, o los investigadores que evalúan y recogen los resultados.

c. *Doble ciego*

Este es el tipo más habitual de ensayo. En este los pacientes participantes y los investigadores que evalúan y recogen los resultados desconocen el tratamiento recibido por cada uno (esto fue comentado más arriba)

d. *Triple ciego*

En este caso son tres los grupos que desconocen el tratamiento recibido y estos son: los pacientes participantes, los investigadores que evalúan y recogen los resultados y los investigadores que analizan los mismos.

CONCLUSIÓN:

Los ensayos clínicos son la “*niña bonita*” de los diseños epidemiológicos. Son considerados como los que brindan la mayor evidencia sobre la relación entre una exposición o factor de protección (tratamiento) y un resultado (outcome). Esto es probablemente cierto, pero para que ocurra se debe prestar especial atención a los detalles de su diseño y sobre todo su ejecución. La relación entre la población de referencia y la población del estudio es fundamental, ya que muchas veces para asegurar la validez interna del estudio se pierde generalizabilidad, y finalmente se invierte mucho dinero en obtener datos solo aplicables a una población muy reducida. Cuando se llevan los tratamientos probados en ensayos clínicos a la población general los resultados son mucho peores, por que un menor control sobre los pacientes conlleva una menor tasa de cumplimiento, por lo que se debe ser cuidadoso con las expectativas puestas en los nuevos tratamientos.

Los ensayos clínicos son extremadamente caros de realizar y en la actualidad la enorme mayoría son solventados por la industria farmacéutica, que tiene especial interés en demostrar la eficacia de los nuevos (y caros!!) tratamientos. Los diseños de los estudios son generalmente desarrollados por los *sponsors* sin intervención de los investigadores, que tampoco tienen acceso a los resultados.

Se puede sin embargo planear ensayos clínicos de intervenciones no farmacológicas que pueden no ser tan caros, o ensayos de tipo pragmáticos más factibles de realizar sin soporte económico.

Este diseño enormemente depurado y sofisticado sigue siendo fundamental para el avance de la medicina, aunque idealmente debiera no estar en manos casi exclusivas de un participante con intereses tan claros y no necesariamente alineados con la mejora de la salud.