

# Ensayos clínicos aleatorizados con medicamentos: nociones básicas

## PUNTOS CLAVE

- El ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el tipo de diseño más adecuado para evaluar la eficacia de una intervención sanitaria y establecer la relación causal.
- El ECA toma su nombre porque la asignación de los participantes a los grupos a comparar se realiza al azar. Usualmente incluye dos grupos: grupo experimental (recibe la intervención) y un grupo control (no recibe la intervención) que se utiliza como referencia o comparación.
- Para su diseño hay que tener en cuenta: tipo de aleatorización, seguimiento, selección de la intervención, tamaño de la muestra, criterios de inclusión y exclusión, selección de variables (principal y secundarias) y duración.
- Para la comercialización de un nuevo fármaco se realizan estudios preclínicos (en modelos celulares y animales) y clínicos (en humanos). Los ensayos clínicos son secuenciales y se denominan fases (I, II, III y IV), considerándose indispensables los ECA en fase III para que se apruebe el fármaco para su uso en clínica.
- Según el propósito del estudio se pueden diferenciar tres tipos de ensayos clínicos: superioridad, equivalencia y no inferioridad.
- Hay dos tipos de análisis muy empleados en los ECA de fármacos. En el análisis por protocolo (PP) únicamente se incluyen a aquellos pacientes que cumplieron con la planificación del tratamiento y han seguido las instrucciones; mientras que en el análisis por intención de tratar (ITT) se analizan a todos los sujetos aleatorizados, y mantiene la distribución surgida de la aleatorización.



## INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) puede definirse como "un experimento clínico-epidemiológico en el que los sujetos se asignan aleatoriamente en grupos, generalmente llamados grupos intervención y control, para recibir un procedimiento terapéutico o una intervención". Los estudios experimentales son aquellos diseños epidemiológicos que evalúan la eficacia de una intervención y se caracterizan porque los investigadores controlan qué sujetos recibirán la intervención a evaluar y bajo qué condiciones. Por ello, el ECA es el tipo de diseño más adecuado para evaluar la eficacia de una intervención sanitaria y establecer la relación causal. Cabe destacar que, en la jerarquía de la evidencia, los ECA se sitúan por encima de los diseños observacionales (transversales, de casos y controles y de cohortes) y justo debajo de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECA, si bien los metaanálisis no generan evidencia, sino que compilan la producida por los propios ECA (1,2).

Hay que tener en cuenta que un ECA no es bueno por sí mismo, sino que como en otros diseños, se deben considerar diferentes aspectos metodológicos y clínicos, como la validez interna, validez externa, relevancia clínica de los resultados, aplicabilidad, etc. Por ello, el objetivo del presente Boletín Terapéutico Andaluz es proporcionar una introducción práctica de los aspectos metodológicos más importantes a la hora de evaluar un ensayo clínico con medicamentos.

## SUMARIO

- Introducción.
- Aspectos normativos.
- Diseño de un ensayo clínico.
- Fases clínicas para el desarrollo de fármacos.
- Tipos de ensayos clínicos según propósito.
- Otros ensayos clínicos.
- Análisis por intención de tratar y por protocolo.
- Calidad en la investigación.
- Términos habituales en los ECA.

Figura 1. Piramide de la evidencia



## ASPECTOS NORMATIVOS

A nivel  **europeo**, la realización de los ensayos clínicos viene regulada por la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (3). A nivel  **nacional**, para la realización de un ensayo clínico con medicamentos es necesaria la autorización por parte de la [Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#), el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y la conformidad de la dirección del centro participante. El [Real Decreto 1090/2015](#), de 4 de diciembre regula los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC). El objetivo del [REEC](#) es servir de fuente de información en materia de estudios clínicos a la ciudadanía. Un Comité de Ética de la Investigación es un órgano independiente y de composición multidisciplinar cuya principal finalidad es velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un proyecto de investigación biomédica y, mediante un dictamen, ofrecer garantía pública sobre la correspondiente documentación del proyecto de investigación, teniendo en cuenta los puntos de vista de los pacientes o sus organizaciones. Además, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos está acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos y en una investigación clínica con productos sanitarios. Las funciones que debe desempeñar un Comité de Ética de la Investigación en relación con los estudios clínicos con medicamentos o productos sanitarios son (4):

- Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales y emitir el dictamen correspondiente.
- Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitir el dictamen correspondiente.
- Realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final.

## DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO

En el diseño más frecuente de un ECA se incluyen dos  **grupos**: grupo experimental (recibe la intervención) y un grupo control (no recibe la intervención) que se utiliza como referencia o comparación.

La asignación de los participantes a cada uno de los dos grupos se realiza de manera aleatoria, con la finalidad de que las características de los sujetos incluidos en ambos grupos estén equilibradas, es decir, que sean lo más similares posible entre los grupos, tanto en las variables conocidas como en las desconocidas (excepto en la intervención); todo ello para asegurar la comparabilidad de los grupos (5).

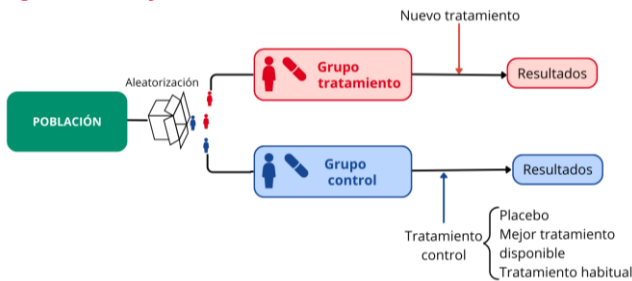
La  **aleatorización** debe realizarse de tal manera que se minimice la influencia de las preferencias, tanto del profesional sanitario como del participante, sobre la asignación del paciente a un grupo u otro, ya que una adecuada asignación de los participantes minimizará el sesgo de selección. Igualmente, es importante prestar atención a cómo se genera la secuencia de aleatorización (que se desarrolla antes de comenzar el estudio), es decir, cómo se define la secuencia que se utilizará para la asignación de los pacientes a cada rama del estudio que debe garantizarse que sea aleatoria. Cuando existe una asignación al grupo intervención y al grupo control de 1:1, la probabilidad de recibir placebo o la intervención será del 50%. En ocasiones, para favorecer el reclutamiento y poder recibir la intervención con mejor pronóstico, puede aplicarse una asignación 2:1 o más, es decir, por cada 2 o más pacientes en el grupo intervención se incluye uno en el grupo control (5).

Ambos grupos deben tener un  **seguimiento** concurrente, durante un periodo de tiempo análogo y la atención recibida por los pacientes (pruebas diagnósticas y otros tratamientos) ha de ser similar entre los grupos. Para garantizar que los participantes sean tratados de forma similar, es recomendable que tanto los pacientes, como los investigadores (clínicos y otros profesionales involucrados en el ECA) desconozcan qué tratamiento ha recibido cada paciente, lo que se conoce como cegamiento y minimizará el sesgo de realización. Igualmente, el cegamiento evitará una posible medición sesgada de las variables de resultados del ECA y minimizará el sesgo de detección. Además, si el tiempo de seguimiento de los pacientes no es similar puede producirse el sesgo de maduración diferencial debido a diferencias en la aparición de la enfermedad entre los grupos (6,7). Aquellos ensayos que no utilizan enmascaramiento o técnicas de cegado se denominan ensayos abiertos.

La selección de la  **intervención** es un aspecto importante, ya que hay que tener en cuenta el principio de incertidumbre ( *equipoise*). Así, solo deben someterse a evaluación aquellas intervenciones que sean potencialmente beneficiosas para los pacientes, es decir, que exista suficiente información sobre la intervención y su balance beneficio-riesgo. Para la selección de la intervención en el grupo control, existen tres posibles opciones (2):

- a) **Placebo:** que carece de actividad farmacológica y se utiliza para controlar el posible efecto fisiológico o psicológico que puede tener cualquier medicación. Además, favorece el enmascaramiento, ya que cuando se evalúan medicamentos, el placebo se elabora con apariencia y características similares, de tal manera que el paciente que lo recibe no puede juzgar si está recibiendo el ingrediente activo o placebo. Hay que tener presente que, cuando existe un tratamiento estándar, usar un placebo difícilmente será ético.
- b) **Mejor tratamiento disponible:** para la elección del tratamiento se pueden utilizar documentos de consenso o guías de práctica clínica.
- c) **Tratamiento habitual:** se debe prestar atención a la selección de la dosis, pauta y duración para asegurar una adecuada comparación.

**Figura 2. Ensayo clínico aleatorizado.**



En cualquier ECA, el **tamaño de muestra** debe calcularse antes de comenzar el estudio y deben justificarse los parámetros utilizados para su cálculo (medias, proporciones, supervivencia u otros parámetros). El cálculo de tamaño muestral pretende alcanzar un poder estadístico que permitan detectar diferencias difícilmente debidas al azar entre los grupos y su fórmula dependerá del tipo de variable principal (cualitativa, cuantitativa, de tiempo hasta un evento, etc.). En la realización del cálculo de tamaño muestral es recomendable considerar el rechazo a participar y las pérdidas durante el seguimiento y, compensar estas pérdidas aumentando el número de participantes. Las consideraciones utilizadas para su cálculo deben explicitarse en el protocolo y en el artículo (2). Hay disponibles varias calculadoras para el cálculo del tamaño muestral como, por ejemplo, [Granmo](#).

En cuanto a los criterios de **inclusión y exclusión** de los participantes en el ECA, la utilización de unos criterios restrictivos tendrá como resultado una muestra muy homogénea, lo que facilitará la validez interna del estudio, pero dificultará su validez externa. Por el contrario, unos criterios amplios más representativos de la población, facilitarán la extrapolación de los resultados; si bien, pueden dar lugar a resultados heterogéneos y, en el caso de variables cuantitativas, hacer que se requiera un mayor tamaño muestral, al ser más heterogéneas las respuestas, en el caso de variables cuantitativas. La valoración de la diferencia entre la población seleccionada por los criterios de inclusión/exclusión y los pacientes cotidianamente atendidos, servirá para valorar la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica habitual (5).

Un aspecto crucial es la selección de la **variable principal** que debe medir resultados importantes y relevantes, ya que evaluará la eficacia del estudio y por lo tanto servirá para dar respuesta a la hipótesis del ECA. Por otro lado, las **variables secundarias** son aquellas que responden a otras preguntas importantes en el ECA (8). Al valorar un ensayo clínico debemos tener en cuenta cómo se expresan los resultados de la variable principal, en términos de (9):

- Precisión: que viene expresada mediante el intervalo de confianza.
- Magnitud, que en aquellas variables cuantitativas se expresa generalmente como diferencia de medias o medianas (según la distribución de la variable principal) y para aquellas variables cualitativas dicotómicas se utilizarán la reducción absoluta de riesgo (RAR) o diferencia de respuesta, el riesgo relativo (RR), el *odds ratio* (OR), la reducción relativa del riesgo (RRR) y el número necesario a tratar (NNT) para evitar un evento o para conseguir una respuesta en un tiempo determinado.

En cuanto al **tiempo de seguimiento**, debe ser lo suficientemente prolongado para permitir que aparezcan eventos de la variable principal (madurez) y adaptarse a cada problema concreto. Por otro lado, cuando se realiza un seguimiento largo es más probable que se produzcan pérdidas durante el seguimiento de los pacientes en el ECA, ya sean por las complicaciones asociadas al tratamiento, complejidad del protocolo, pérdida de interés, cambios en la residencia, etc. Así, las pérdidas durante el seguimiento pueden introducir el sesgo de desgaste, especialmente si no están basadas en el azar. Las pérdidas pueden influir de dos maneras (10):

- El número de pérdidas influye en una disminución de la potencia estadística y con ello en la capacidad de encontrar diferencias significativas entre grupos.
- Si hay número o motivos desiguales de abandono entre los grupos, puede verse alterada la comparabilidad entre intervención y control.

Las **desviaciones del protocolo** son cambios que ejecutan los centros de investigación durante la ejecución del ensayo; es decir, todo lo que suceda durante el estudio que no esté dentro de lo establecido por el protocolo es considerado una desviación (11). Los motivos pueden ser más o menos justificados y variados, como adaptarse a nuevos conocimientos, responder a nuevas preguntas, facilitar la consecución de los objetivos de inclusión de pacientes, etc. El investigador/institución deberá realizar el ensayo de acuerdo con el protocolo, autorizado por la autoridad reguladora y según el dictamen favorable del Comité de Ética. El investigador, no deberá realizar ninguna desviación ni modificación del protocolo sin el permiso del promotor y la revisión previa y dictamen favorable a la modificación, por escrito, del Comité de Ética, salvo cuando sea necesario reducir un riesgo inminente para los sujetos del ensayo (12).

## FASES CLÍNICAS PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

El desarrollo de un fármaco requiere de una considerable cantidad de recursos y tiempo, antes de su salida al mercado. En primer lugar, requiere de la experimentación *in vitro* y en animales (fase preclínica) para evaluar su actividad biológica y seguridad en una determinada enfermedad. Posteriormente, se inicia la fase clínica que, en general, comienza con estudios con bajo número de participantes para determinar su seguridad y, posteriormente, se amplía a estudios más grandes para evaluar su eficacia. Los estudios en fase clínica deben realizarse en condiciones éticamente aceptables y garantizando en lo posible el balance riesgo-beneficio. Así, se pueden diferenciar 4 fases según sus objetivos y la información disponible (13,14):

- **Fase I:** Constituye la primera administración del fármaco en humanos. Se suelen realizar con seguimiento corto, sin grupo control ni aleatorización, y unos pocos participantes (entre 6 y 20) que suelen ser sujetos sanos, salvo tratamientos con muchos efectos adversos, como los empleados en pacientes oncológicos. Se evalúa la farmacocinética, la farmacodinamia y una primera percepción de la seguridad y efectos del nuevo fármaco para poder estudiar más adelante su eficacia.
- **Fase II:** son los primeros donde se incluyen a pacientes (aproximadamente 20-200) con la enfermedad sometida a estudio. En ocasiones, puede existir un grupo control para poder obtener una valoración inicial de la posible eficacia. Las medidas de eficacia suelen ser variables subrogadas (medidas subclínicas que guardan una relación directa con las variables clínicas finales). Además, se pretende recabar información sobre seguridad y dosis óptimas, su frecuencia y mejor vía de administración. Estos ensayos también son conocidos como exploratorios y se realizan bajo unas condiciones muy restrictivas.
- **Fase III:** Constituye el último paso antes de que se apruebe para su uso en clínica. Suelen incluir a una muestra amplia de pacientes (habitualmente centenas o miles), en varios centros y países, y en condiciones parecidas a la práctica habitual donde se utilizará el fármaco. En esta fase, en el ECA se incluye un grupo control y se realiza la aleatorización. Es la fase que se considera imprescindible para mostrar eficacia y se deberían emplear variables clínicas relevantes si la patología lo permite (por ejemplo, no se puede realizar en patologías bien controladas, como el VIH o el cáncer precoz).
- **Fase IV:** Ocurre tras la aprobación y comercialización del fármaco, por lo que también se denomina fase postcomercialización, con el objetivo de evaluar seguridad, y resultados de efectividad en práctica clínica habitual. Se utilizan en pacientes con condiciones de inclusión/exclusión mucho menos estrictas que en las fases anteriores.

Figura 3. Fases de los ensayos clínicos



Tomada de: Alfayate Miguélez (15)

## TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN PROPÓSITO

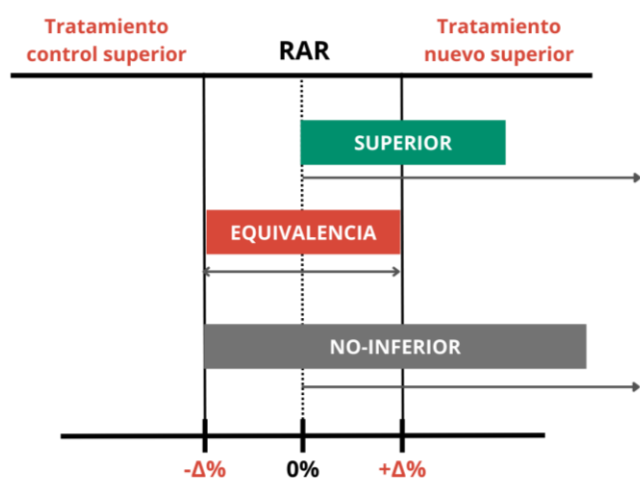
Según el propósito del estudio se pueden diferenciar tres tipos de ensayos clínicos: superioridad, equivalencia y no inferioridad. Estos ECA tienen principios metodológicos similares, aunque tienen peculiaridades en su diseño y análisis, especialmente en el cálculo de tamaño de muestra y la interpretación de los resultados.

- **Ensayo de superioridad.** Se diseña con la finalidad de detectar diferencias entre los tratamientos a evaluar, es decir, intenta responder si el tratamiento del grupo intervención es mejor que el tratamiento del grupo control (16).
- **Ensayo de equivalencia.** Busca confirmar la ausencia de una diferencia clínicamente relevante entre los tratamientos del grupo intervención y control (un tratamiento es similar al otro). Puesto que no sería posible demostrar que ambos tratamientos son exactamente equivalentes, se propone un margen de equivalencia (expresado:  $-\Delta$ ;  $\Delta$ ), según la medida de resultado primaria, basándose en aspectos clínicos. Si todo el intervalo de confianza está dentro del margen de equivalencia, se puede decir que el tratamiento del grupo intervención es equivalente al tratamiento del grupo control. Estos ensayos son útiles para aquellos fármacos que no se espera que sean más efectivos que el tratamiento estándar, pero presentan algunas ventajas como: precio, facilidad de administración, menos efectos adversos, proporcionan tratamientos alternativos, etc. Es preciso mencionar que, en los estudios de equivalencia, si el límite superior del intervalo de confianza de eficacia del nuevo fármaco supera por encima el umbral de equivalencia, el objetivo no se cumple y el ensayo fracasa. En consecuencia, estos estudios han sido desplazados totalmente por los ensayos de no inferioridad (17).



- **Ensayo de no inferioridad.** Es un tipo de ECA muy utilizado y su objetivo es mostrar que el tratamiento del grupo intervención no es menos efectivo que el tratamiento del grupo control; pudiéndose afirmar que la nueva intervención es "no inaceptablemente peor" que la intervención utilizada como control. Si el límite inferior del intervalo de confianza se sitúa por encima del margen de equivalencia inferior ( $-\Delta$ ), el nuevo tratamiento se considera no inferior, es decir, el diseño de no inferioridad debe mostrar que la diferencia de eficacia (tratamiento del grupo intervención menos tratamiento del grupo control) no es menor que un valor  $-\Delta$  considerado como el margen de no inferioridad (18-21).

**Figura 4. Comparación gráfica de los tipos de ensayos según propósito**



## OTROS ENSAYOS CLÍNICOS

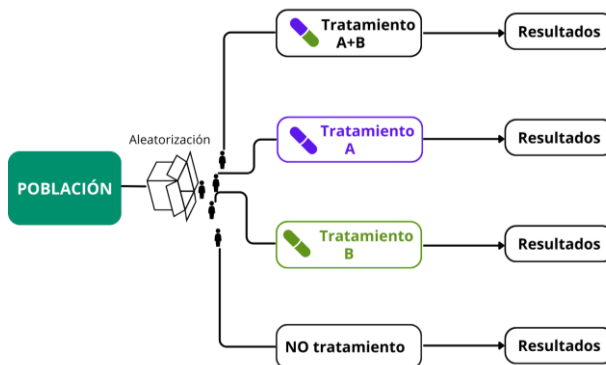
**Ensayo cruzado (Crossover):** Ensayo clínico en el que ambos tratamientos (experimental y control) son administrados a cada paciente, de tal forma que cada sujeto actúa como su propio control. La aleatorización determina el orden en el que se reciben; y entre ellos debe existir un periodo de lavado o blanqueo. El periodo de lavado debe ser lo suficientemente largo como para que hayan desaparecido los efectos de la primera intervención. Son diseños más eficientes que el ECA, ya que requieren un menor tamaño de muestra, pero precisa un mayor tiempo de seguimiento y por ello el riesgo de pérdidas es mayor. Este tipo de estudio se realiza habitualmente en patologías crónicas y se evalúan resultados que no son finales como: control de síntomas y calidad de vida (20).

**Figura 5. Ensayo cruzado (Crossover)**



**Ensayo factorial:** evalúan simultáneamente el efecto de dos o más tratamientos mediante combinaciones de esos tratamientos, que deben tener mecanismos de acción y efectos independientes. Los participantes son repartidos al azar, permitiendo la comparación entre tratamientos experimentales y con el placebo; y, además permite evaluar la existencia de posibles interacciones. Es decir, que si la suma de los efectos de A o B de forma separada, es distinta o no al efecto observado de la combinación de los dos tratamientos (A y B, conjuntamente). Adicionalmente, este diseño permite explorar sinergias o antagonismos entre tratamientos, y se considera un diseño clave en el desarrollo de combinaciones a dosis fijas (20).

**Figura 6. Ensayo factorial**



**Ensayo clínico con asignación por grupos (conglomerados):** Se caracterizan porque no se aleatorizan pacientes individuales, sino grupos de pacientes (*clusters*), establecidos por centro de salud, área geográfica, etc. Este diseño presenta la desventaja de ser vulnerable al sesgo de selección por lo que, para evitarlo, la asignación debe ser aleatoria y la captación de los pacientes similar en todos los grupos (20).

## ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR Y POR PROTOCOLO

En el **análisis por intención de tratar (ITT)**, en inglés: *intention to treat*,) se analizan todos los sujetos aleatorizados a cada rama. Así, se pretende evitar que las pérdidas, la exclusión de pacientes o cualquier suceso posterior a la asignación pueda sesgar los resultados o maximizar la eficacia aparente, al restringir la población evaluada a aquella que cumplió estrictamente el protocolo. Esto último podría suceder, por ejemplo, si las pérdidas estuvieran asociadas a ineffectividad, expectativas de tratamiento mejor con otras opciones, etc. Además, este enfoque de análisis mantiene la distribución surgida de la aleatorización y, con ella, la comparabilidad entre los grupos, y es el método de análisis más conservador en los estudios de superioridad (los eventos son contados según el tratamiento asignado) y por ello sirve de estimación de la eficacia del tratamiento (17).

En el **análisis por protocolo (PP)**, en inglés: *per protocol*,) se incluyen solamente a aquellos pacientes que cumplieron con la planificación del tratamiento y han seguido las instrucciones del protocolo del ensayo. Cabe destacar que las circunstancias o problemas por los que son excluidos los sujetos para el análisis por protocolo deben ser cuidadosamente definidas y documentadas. En algunos casos podría ser necesario mostrar también el análisis de acuerdo con los cambios de grupo o de tratamiento de los participantes, lo que se ha llamado análisis por tratamiento recibido (en inglés: *as treated*) (17).

En los estudios de equivalencia y no inferioridad, una fracción de pérdidas en ambas ramas puede diluir las diferencias en el análisis ITT, favoreciendo la hipótesis de equivalencia. En tal caso, el análisis PP puede ser más conservador. Por tanto, en este tipo de estudios se suele recurrir a ambas valoraciones, comprobando que la equivalencia o no inferioridad se manifieste en ambas (22,25).

## CALIDAD EN LA INVESTIGACIÓN

Un aspecto importante en estos diseños es considerar el **ajuste a los estándares** metodológicos y cumplimiento de los aspectos éticos. Por ello, teniendo en cuenta las características propias de la realización de los ensayos clínicos y el alcance de sus resultados, se hace necesario una alta exigencia en la calidad de su realización, llegando a ser un principio incuestionable los aspectos legales, éticos y metodológicos (buena práctica clínica). Así, en el ámbito del medicamento, antes de aprobar un nuevo fármaco para su prescripción y empleo en la población general, se debe evaluar y comprobar su eficacia, seguridad y ser comparado con los tratamientos disponibles, especialmente, con el tratamiento estándar, que debe ser empleado a la dosis más eficaz y segura, y durante el tiempo adecuado. Durante la realización del diseño del ensayo clínico, las primeras decisiones siempre serán médicas, seguidas más tarde de la experiencia de los estadísticos (23).

Las **listas de verificación** son herramientas que ofrecen directrices para facilitar la redacción y posterior publicación de los estudios. En la [red Equator](#) (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*) se pueden encontrar listas de verificación según diseño, siendo especialmente útil para los ensayos clínicos la lista [CONSORT](#) (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), que consta de 25 ítems agrupados en: título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión, registro, protocolo, financiación y diagrama de flujo.

Por otro lado, la **lectura crítica** es el proceso de evaluar e interpretar la evidencia mostrada en el artículo científico, considerando sistemáticamente los resultados presentados, su validez y su relevancia. En otras palabras, a través de la lectura crítica se verifican la validez y la aplicabilidad de los resultados publicados con el fin de poder incorporarlos a la práctica clínica (24). Para la lectura crítica de los ECA, las plantillas de grupo [CASPe](#) (*Critically Appraise Skills Program*), contienen preguntas sobre la validez, importancia y aplicabilidad, ofreciendo pistas sobre su respuesta. También el grupo del Comité Mixto de Nuevos Medicamentos ([CmENM](#)) y el grupo GÉNESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha utilizado y difundido herramientas, en su modelo de informe de evaluación (tabla 1), que son útiles para comprobar la validez interna y aplicabilidad de los ensayos clínicos y sus resultados (25).

**Tabla 1. CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento y seguimiento adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica? ¿Es una variable relevante para la práctica clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

Tomada de: Programa Madre GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0

## TÉRMINOS HABITUALES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

<b>Aleatorización</b>	La aleatorización tiene como finalidad que las características iniciales del tratamiento sean similares tanto en los pacientes tratados como en los no tratados. Una forma habitual de evaluar si la aleatorización ha sido bien realizada consiste en observar con criterios clínicos las características basales de tratados y no tratados. Los métodos más habituales de aleatorización son: aleatorización simple, aleatorización por bloques, aleatorización estratificada y aleatorización mediante minimización (10).
<b>Aplicabilidad</b>	Se refiere a los resultados de un ensayo clínico y, consiste en valorar si éstos pueden inducir cambios en la práctica clínica. Supone considerar aspectos como la validez externa, adecuación del comparador (control), tiempo adecuado de tratamiento y seguimiento, adecuación de la variable de resultado relevancia clínica de los resultados obtenidos y factibilidad de implementación en la práctica habitual (2, 10).
<b>Ocultación de secuencia de aleatorización (OSA)</b>	Está destinada a que el investigador que determina si un paciente cumple con los criterios de inclusión, desconozca a que grupo será asignado el paciente, evitando que pueda influir en la inclusión del sujeto en el ensayo. La utilización de sobres (cerrados, secuenciales y opacos), la implementación de herramienta de listas de aleatorización a distancia o la generación de la asignación al tratamiento, tras comprobar que el paciente cumple el criterio de inclusión, pueden ayudar a cumplir este requisito (10).
<b>Cegamiento</b>	<p><b>Ciego simple.</b> Los pacientes están cegados a la intervención, pero los investigadores conocen la intervención dada a los participantes. La desventaja es que no se evitará el sesgo debido a la evaluación del investigador en este tipo de diseño (10).</p> <p><b>Doble ciego.</b> Ni el investigador ni los participantes conocen la asignación de la intervención. Este cegamiento reduce los sesgos debidos a la valoración y evaluación por parte de los investigadores, ya que si el investigador conoce la asignación es posible que informe resultados favorables para esa intervención en comparación con el control (10).</p> <p><b>Triple cegamiento:</b> Se realiza además un cegamiento a los evaluadores o asesores. Los datos se presentan sin que se conozca el tipo de intervención y sólo después de que se hayan realizado los análisis de los datos se identifica el tipo de intervención (10).</p>
<b>Eficacia y efectividad</b>	La medida de efectividad de un fármaco pretende determinar el resultado alcanzado en condiciones habituales de uso, mientras que la eficacia se aplica en condiciones ideales, como las de un ensayo clínico en fase III (2).

<b>Protocolo</b>	Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. Habitualmente también proporciona los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque ambos pueden ser incluidos en otros documentos a los que haga referencia el protocolo (4).
<b>Sesgo</b>	<p>Denominación de un error sistemático, o una desviación de la verdad, en los resultados o inferencias. Así, sesgo es la falta de validez interna o evaluación incorrecta de la asociación entre una exposición y un efecto en la población objetivo. Pueden sobreestimar o subestimar el efecto de la intervención, incluso variar la dirección de la asociación, pero no se puede conocer si realmente existe influencia en los resultados (10). El ECA puede verse afectado por diferentes tipos de sesgos, entre ellos destacan (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Regresión a la media:</b> En muchas determinaciones analíticas y otras medidas de pacientes, especialmente en patologías con altibajos, cuando se le mide por primera vez –que es cuando el paciente solicita asistencia médica–, se tiende a alcanzar extremos, siendo valores más centrados, más cerca de la media, en medidas repetidas a lo largo del tiempo (27). Las diferencias pueden mostrar mejorías aparentes. Este efecto se puede anular al comparar con una rama control, que sufre el mismo efecto.</li> <li>- <b>Efecto Hawthorne:</b> se describe como los cambios en conducta y comportamiento ocurridos por efecto de que el sujeto sea consciente de que está siendo observado. Este efecto podría estar muy presente en ensayos clínicos con nuevos fármacos dado que, por estar incluido en un ensayo, el paciente y el investigador podrían comportarse de forma distinta (mayor adherencia, cumplimiento de todos los controles, revisiones y analíticas, etc.) que si recibiera el tratamiento en la práctica clínica habitual (6).</li> <li>- <b>Efecto Rosenthal:</b> se produce cuando el investigador conoce a qué grupo pertenece el paciente (experimental o control) y sus expectativas influyen de alguna manera, incluso de forma inconsciente, en los resultados obtenidos. Es la principal razón para el cegamiento (6, 27).</li> </ul>
<b>Validez interna</b>	Grado de confianza que se tiene de que los resultados del experimento se interpreten adecuadamente y sean válidos; que, a su vez se relaciona con la calidad del experimento y se logra cuando hay control, cuando los grupos difieren entre sí solamente en la exposición a la variable independiente, cuando las mediciones de la variable dependiente son confiables y válidas y cuando el análisis es el adecuado para el tipo de datos que estamos manejando (28).
<b>Validez externa</b>	Valora la fiabilidad con la que los resultados de un experimento pueden generalizarse a diferentes personas, lugares, momentos o circunstancias del escenario social y sanitario (10).



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Setia M. Methodology series module 4: Clinical trials. [Indian J Dermatol. 2016;61\(4\):393–402.](#)
- 2.- Argimon Pallás JM et al. Métodos de investigación clínica y epidemiológica, 5.ª ed. Barcelona: Elsevier.
- 3.- Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. [Boletín Oficial del Estado, número 311, \(28 de noviembre de 2001\).](#)
- 4.- Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España. [AEMPS. 2022.](#)
- 5.- Molina Arias M et al. Ensayo clínico (I). Definición. Tipos. Estudios cuasiexperimentales. [Evid Pediatr. 2014;10\(3\):52.](#)
- 6.- Delgado-Rodríguez M et al. Bias. [J Epidemiol Community Health \(1978\). 2004;58\(8\):635–41.](#)
- 7.- Ledesma Albarrán JM et al. Más allá de la clínica Estudios experimentales. Ensayo clínico aleatorizado. [Form Act Pediatr Aten Prim. 2013;6\(2\):123-32.](#)
- 8.- Arnaiz Gargallo JA. [La utilización de variables subrogadas en los ensayos clínicos.](#)
- 9.- Rubio Terrés C. Diseño estadístico de ensayos clínicos. [Med Clin \(Barc\) 1996;107:303-309.](#)
- 10.- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. [The Cochrane Collaboration, 2011.](#)
- 11.- Salud y Fármacos. Gestión de los Ensayos Clínicos, Metodología, Costos y Conflictos de Interés. Desviaciones y enmiendas al protocolo. [Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos 2022;25\(2\).](#)
- 12.- Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). [AEMPS. 2002.](#)
- 13.- Zurita-Cruz JN et al. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. [Rev Alerg Mex. 2019;66\(2\):246-253.](#)
- 14.- Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. [AEMPS. 2023.](#)
- 15.- Alfayate Miguélez S et al. Proyecto de creación de grupo de ensayos clínicos. En pediatría de atención primaria en la región de Murcia. [APERMap.](#)
- 16.- Sedgwick P. Superiority trials. [BMJ 2011;342:d2981.](#)
- 17.- Estrada Pérez C et al. Ronda clínica y epidemiológica Estudios de superioridad vs. Estudios de no inferioridad. [Revista Médica Iatreia. 2014;27:117-122.](#)
- 18.- Schumi J et al. Through the looking glass: understanding non-inferiority. [Trials. 2011;12:106.](#)
- 19.- Sedgwick P. Non-inferiority trials. [BMJ 2011;342:d3253.](#)
- 20.- González Bermejo D et al. Estudios de no inferioridad de eficacia y seguridad: revisión e interpretación de aspectos metodológicos y estadísticos en ensayos clínicos y estudios observacionales con medicamentos. [Rev Esp Salud Publica. 2022;96:e202209074.](#)
- 21.- Mulla SM et al. How to use a noninferiority trial: users' guides to the medical literature. [JAMA. 2012;308\(24\):2605-11.](#)
- 22.- Schulz KF et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. [BMJ. 2010;340:c332.](#)
- 23.- Idoate A et al. Investigación y ensayos clínicos. Farmacia Hospitalaria. [Seffn.](#)
- 24.- Díaz Portillo J. Guía práctica de lectura crítica de artículos científicos originales en Ciencias de la Salud. [Instituto Nacional de Gestión Sanitaria.](#)
- 25.- MADRE-2012. Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos. Versión 4.0. [SEFH-GENESIS. 2012.](#)
- 26.- Bland JM et al. Some examples of regression towards the mean. [BMJ. 1994;309\(6957\):780.](#)
- 27.- Rosenthal R. Experimenter modeling effects as determinants of subject's responses. [J Proj Tech Pers Assess. 1963;27:467-71.](#)
- 28.- Tejedor FJ. Validez interna y externa en los diseños experimentales. [Revista Española de Pedagogía. 1981;39\(151\):15-39.](#)

