

# Estudios Experimentales 1ª Parte. El Ensayo Clínico

## Experimental Studies 1st Part. Clinical Trial

Carlos Manterola<sup>\*,\*\*,\*\*,\*</sup> & Tamara Otzen<sup>\*\*\*,\*</sup>

---

MANTEROLA, C. & OTZEN, T. Estudios experimentales 1ª parte. El ensayo clínico. *Int. J. Morphol.*, 33(1):342-349, 2015.

**RESUMEN:** Los estudios experimentales, se caracterizan por la valoración del efecto de una o más intervenciones, habitualmente de forma comparativa con otra intervención, o un placebo; y el carácter prospectivo, de la recolección de los datos y el seguimiento de los grupos en estudio. Bajo la denominación de estudios experimentales, existe una diversidad de diseños, desde los ensayos clínicos (EC) y sus variantes, hasta los estudios cuasi-experimentales y los experimentos naturales. El objetivo de este manuscrito, es reportar los principios básicos, características y estructura de un EC.

**PALABRAS CLAVE:** Estudios experimentales; Ensayo clínico; Asignación aleatoria; Enmascaramiento.

---

## INTRODUCCIÓN

El primer estudio experimental en seres humanos fue realizado en el siglo XVIII por el médico escocés y miembro de la Armada británica, Mr. James Lind; quien a bordo del Salisbury ejecutó el primer esbozo de un ensayo clínico (EC) que se relacionó con el tratamiento del escorbuto. En mayo de 1747 decidió alimentar a su tripulación con frutas frescas, en especial con cítricos ricos en vitamina C; observando que la gente cuya dieta era escasa o nula en frutas y verduras desarrollaba escorbuto a diferencia de los que ingerían frutas. De forma simultánea, desarrolló los conceptos de sesgo de selección y de publicación, e hizo sugerencia de las primeras aproximaciones críticas a la eficacia de los tratamientos, en su obra "Tratado sobre la naturaleza, las causas y la curación del escorbuto", publicado en año 1753 (Domínguez, 2008).

Por otra parte, existe evidencia que vincula a Pierre Louis, en París, principios del siglo XIX; como el responsable de conducir un EC, valorando la eficacia de la sangría en 78 casos de neumonía, 33 de erisipela y 23 de faringitis; y comparando los resultados obtenidos con aquellos pacientes que tenían la misma patología y que no habían sido sometidos a este procedimiento; y verificando finalmente que no hubo diferencias entre los grupos con y sin tratamiento. Se señala, que este estudio habría contribuido fuertemente a

la erradicación de procedimientos inútiles como la sangría (Morabia, 2006).

Hubo de pasar mucho tiempo antes del siguiente reporte de un EC. Este, corresponde a Sir Austin Bradford Hill, epidemiólogo y estadístico inglés (a quien se le reconoce como "el padre de los EC con asignación aleatoria [AA]), quien, junto a Richard Doll, demostraron la conexión entre el hábito de fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón en 1948 (Farewell & Johnson, 2010). Además, publicó la metodología del EC, hecho que marcó un hito en la investigación clínica.

Se entiende como estudios experimentales a aquellos que se caracterizan porque su metodología lleva implícito la "intervención en el curso normal de los acontecimientos"; y el carácter prospectivo, es decir, la recolección de datos y seguimiento se desplaza por el eje longitudinal del tiempo hacia el futuro (Manterola & Bustos, 2001). En este tipo de estudios, se valora fundamentalmente el efecto de una o más intervenciones, habitualmente de forma comparativa con otra intervención, o con un placebo; por ende, uno de las cuestiones esenciales de planificar es la manera en que se decidirá entre los participantes del estudio, quienes van a recibir la nueva intervención; ó la que se está com-

\* Departamento de Cirugía y Traumatología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

\*\* Centro de Excelencia en estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

\*\*\* Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Temuco, Chile.

\*\*\*\* Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

\*\*\*\*\* Escuela de Psicología, Universidad Autónoma de Chile, Temuco, Chile.

parando con el placebo, o con la intervención estándar (Calva-Mercado, 2000).

En esta maniobra, que puede dejarse al azar y de forma aleatoria; los participantes se agrupan en dos o más grupos. El grupo experimental (al que se aplicará la intervención en estudio); y el o los grupos control (al o a los que se aplicará un placebo o intervención (es), cuyo efecto es (son), ya conocido (s)) (Manterola & Bustos).

Entonces, esta maniobra, denominada AA; es la que define a un estudio experimental como puro o verdadero. Por el contrario, cuando la AA no se realiza y es el equipo de investigación el que decide quienes recibirán la intervención en evaluación; el estudio se denomina “cuasi-experimental” (Segura, 2003).

El objetivo de este manuscrito, es reportar los principios básicos, características y estructura de un EC.

## EL ENSAYO CLÍNICO

**Definición.** Es un diseño de tipo experimental, que planificado y ejecutado de manera adecuada, representa una técnica de investigación poderosa para evaluar la efectividad de una intervención (Hulley & Cummings, 2000).

**Características.** Se trata de un estudio de carácter prospectivo, que se realiza en seres humanos; comparando el efecto y valor de una intervención contra otra, o contra un control.

**Objetivos.** Los posibles objetivos de un EC son estudiar: Equivalencia terapéutica, bioequivalencia, biodisponibilidad,

búsqueda de dosis, determinación de dosis-respuesta, y precisión de concentración-respuesta.

**Conducción del estudio.** Requiere (al igual que con cualquier otro tipo de diseños) de una pregunta de investigación y objetivo(s) cuidadosamente seleccionados, claramente definidos y propuestos por adelantado. Una intervención (es) manifiestamente definida y una variable de respuesta específica y adecuadamente definida (Freedman, 1995); la que debe ser sometida a una evaluación basal (antes de aplicar la(s) intervención (es)) (Fig. 1).

**Población a estudio.** Debe estar definida por adelantado, con criterios de elegibilidad claros y precisos (de tal modo que se pueda luego saber a quien se va a generalizar o extrapolar los resultados); estimación del tamaño de la muestra mínimo para conducir el estudio; y uso de técnicas de muestreo (si aplica). Deben existir procedimientos explícitos para el enrolamiento de los participantes, con múltiples estrategias, flexibilidad y estableciendo metas interinas.

**Tamaño de la muestra.** Debe ser la necesaria para dar suficiente poder estadístico para detectar diferencias entre los grupos; y por otro lado, que permita proveer los niveles de significancia adecuados. Habitualmente se requiere información respecto de probabilidad alfa ( $\alpha$ ), probabilidad beta ( $\beta$ ), presunción de diferencia (d) y desviación estándar (DE) (Stoley & Strom, 1986). La probabilidad  $\alpha$ , que define el nivel de tolerancia para el error tipo I; representado la probabilidad de aceptar la diferenciación entre los tratamientos cuando en realidad esta diferencia no exista; o bien, la de rechazar la hipótesis nula verdadera. Por otra parte, la probabilidad  $\beta$ , que representa el nivel de tolerancia para el error tipo II; determinando la probabilidad de aceptar la ausencia de una diferenciación significativa cuando en realidad esta diferencia sí existe; es decir, la de no rechazar la hipótesis

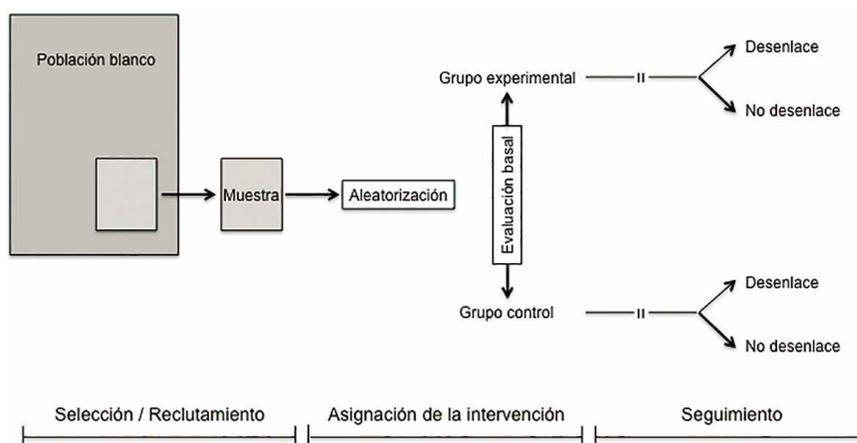


Fig. 1. Estructura de un EC.

nula falsa. Suele asignarse un valor  $\beta$  de 0,05 – 0,2 a efecto del cálculo de áreas.

La potencia (o poder) de la prueba, estima la probabilidad de detectar la diferencia cuando realmente sí existe. Esta “intención de certeza” se establece por medio de la expresión  $(1-\beta)$ , y suele ser de 0,80 a 0,95. Es frecuente su expresión en forma porcentual (80–95%).

La presunción de  $d$ , que representa la diferencia que se espera encontrar entre los grupos de tratamiento, respecto de la variable resultado. Constituye la expectativa de cambio que se espera con la nueva intervención o tratamiento. Se estima a partir de la información disponible (idealmente a partir de estudios de buen nivel de evidencia), que consideraron variables e intervenciones similares.

La DE, que es una medida de dispersión que se reporta en el informe de resultados. Su valor se puede obtener a partir de estudios anteriores y es inherente a cada variable en particular.

De tal modo, que la fórmula para estos cálculos es la siguiente:  $n \geq 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times DE_2 / d_2$

donde (n) representa el número de sujetos necesarios para la conducción del estudio, (Z) al valor crítico de decisión determinado por el área de (a) y (b), (DE) a la desviación estándar y (d) a la presunción de diferencia (Stoley & Strom; Day & Graham 1991).

**La asignación aleatoria (Random Allocation).** Es la maniobra que produce comparabilidad o “equivalencia” a los grupos de estudio, pues permite balancear los factores de riesgo conocidos y desconocidos entre los grupos; de tal modo, que la única variable que los hace diferentes, es el tipo de intervención que están recibiendo. Por ende, minimiza los sesgos en la asignación de los participantes; y garantiza que las pruebas estadísticas tendrán niveles de significancia válidos (Vickers, 2006; Viera & Bangdiwala, 2007). El procedimiento implica asignar a los sujetos en estudio a la intervención o al control a través del azar, lo que significa que cada individuo tiene la misma oportunidad de ser asignado a uno de los grupos (Doig & Simpson, 2005). A esta maniobra, también se le conoce como “generación de la secuencia aleatoria”. No basta con declarar que hubo una AA, sino que debe definirse cómo se generó la secuencia de asignación (“cara y sello”, tablas de números aleatorios, funciones generadoras de números aleatorios en programas informáticos, etc); precisar la razón de asignación (1:1 o 1:2, etc.); y eventuales restricciones impuestas en el diseño de AA (ninguna, bloques de tamaño constante o variable, estratificación, etc) (Cobos-Carbó & CONSORT group, 2005).

**Implementación de la asignación (allocation and implementation).** Para poder calificar una eventual previsibility de la asignación, además de describir el método de AA utilizado, es fundamental exponer quién y cómo se preparó la secuencia de asignación, se decidió la inclusión de los individuos y se realizó la asignación a las intervenciones (Schulz & Grimes, 2002; Viera & Bangdiwala).

**Ocultamiento de la asignación (allocation concealment).** Consiste en mantener la secuencia de asignación oculta hasta el final del estudio, estrategia que se considera fundamental para el resultado de un EC (Pandis, 2012). Si se conoce la secuencia de AA a las intervenciones en estudio, la (s) medición (es) puede (n) estar condicionada (s); es decir, de forma consciente o inconsciente, el resultado puede ser distinto a la realidad; por ende este paso reduce el sesgo de información (Schulz *et al.*, 1995).

**El enmascaramiento (blinding, masking).** Proceso a través del cual se oculta el tipo de tratamiento que el participante recibe en el estudio. Evita potenciales sesgos durante la colección de datos y su evaluación; además de permitir la reducción de sesgos remanentes (Berger, 2006). El desconocimiento de la intervención asignada puede ser por parte de quienes lo reciben, de quienes lo administran y de quienes evalúan el resultado (Gøtzsche, 1996). Si esto ocurre, se impide un potencial prejuicio que impacte en el resultado de un EC. Si el enmascaramiento no es posible (EC abierto), de deben explicitar las motivos por las que no se empleó; y en estos casos, de ha de intentar, que al menos quien mide el efecto de las intervenciones esté enmascarado (Devereaux *et al.*, 2001). Se entiende que un enmascaramiento útil debe ser al menos doble (quienes reciben y quienes administran las intervenciones).

**Reclutamiento.** Es conveniente que se reporten las fechas en que se realizó el estudio, de modo tal de poder situarlo en un contexto histórico (por ejemplo: las fechas de inicio y final del reclutamiento permiten conocer la duración del estudio). En EC en que la variable resultado es el tiempo hasta un determinado evento (por ejemplo: supervivencia), la período de seguimiento es diferente para los participante debido a que el estudio termina en una fecha predeterminada. En estos casos, debe indicarse esta fecha, como también el tiempo de seguimiento (Cobos-Carbó & CONSORT group).

**Adherencia de los participantes.** Consiste en adoptar medidas para incrementar y controlar la fidelidad a los tratamientos. Existe evidencia respecto de cómo puede afectar la validez interna de un EC una adecuada estrategia o protocolo de retención a la o las intervenciones en estudio. Por el contrario, una alta deserción requiere muestras de mayor tamaño para mantener el poder estadístico, lo que se asocia a incremento de la duración del estudio y sus costos (Atassi *et al.*, 2013).

**Potenciales sesgos.** Uno de ellos es el sesgo de selección; que puede producirse al momento de la selección de las cohortes; y que se minimiza aplicando AA y manteniéndola oculta hasta el final del estudio. Otro posible sesgo es el de co-intervención, que puede ocurrir al momento de aplicar la intervención; y que se minimiza empleando enmascaramiento. Otro, es el sesgo por pérdidas, que puede darse durante el seguimiento de las cohortes; y que se puede minimizar aplicando un análisis según intención de tratar. Otro, es el sesgo de información, que se presenta al momento de medir la “variable resultado”; y se minimiza con un enmascaramiento adecuado (Hróbjartsson *et al.*, 2013).

**Análisis por intención de tratar.** Este es un método para analizar los resultados, que considera a todos los individuos ingresados en el estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron originalmente asignados, aunque no hayan cumplido con el protocolo completo. Permite mantener el objetivo logrado con la AA, es decir, el balance de factores pronósticos conocidos y desconocidos, reduciendo la probabilidad de sesgo (Montori & Guyatt, 2001). La otra opción de análisis de resultado es la conocida como “análisis por protocolo” (per-protocol-analysis), que se basa en la inclusión en el análisis de sólo aquellos sujetos que recibieron la intervención completa asignada en la AA; lo que no es fácil de lograr en estos estudios pues la adherencia a las intervenciones nunca es del 100%. Por otra parte, es conocido el hecho que aquellos pacientes menos adherentes suelen tener peor pronóstico, lo que representa una potencial fuente de sesgo (Fouad *et al.*, 2014).

**Evaluación y reporte de reacciones adversas.** La evaluación necesita atención adecuada, análisis y reporte de los efectos adversos que permitan la evaluación válida de los potenciales riesgos de la intervención en estudio. Además del efecto deseado, la mayor parte de las intervenciones tienen efectos adversos e indeseados. El equilibrio entre beneficios y riesgos es lo que debe valorarse para decidir si una intervención es o no aceptable.

El conocimiento sobre la probabilidad de producir reacciones adversas que tiene un determinado fármaco o intervención es fundamental no sólo en el proceso de investigación en sí; sino también en la práctica clínica; sin embargo, existe evidencia que demuestra que no siempre estos hechos son reportados. Es así como un estudio que evaluó la frecuencia con que se reportan, dio los siguientes resultados: La gravedad de los efectos adversos y de toxicidad se reportó adecuadamente sólo en el 39% y 29% de los EC respectivamente; y sólo en el 46% de los EC se declaró la frecuencia de las razones específicas para la interrupción del tratamiento en estudio debido a toxicidad (Ioannidis & Lau, 2001).

### **Evaluación de calidad de vida relacionada a salud (CVRS).**

Es un componente muy importante, de hecho, se considera una variable más a estudio en los EC que se relacionen con las siguientes situaciones: Cuando se prevea que la mejoría en la CVRS va a ser el principal resultado de las intervenciones (antieméticos, tratamientos paliativos, etc.). En patologías crónicas, donde la CVRS es un aspecto importante para valorar la bondad de la intervención (oncología, cardiología, etc.). En entidades clínicas sin marcador clínico objetivo y validado que refleje la gravedad del paciente (epilepsia, asma, etc.). En enfermedades asintomáticas, cuyos tratamientos son principalmente preventivos (dislipidemias, hipertensión arterial, etc.), para asegurar que su utilización no disminuya la CVRS. En situaciones en las que se evalúan intervenciones que, a priori, van a desencadenar efectos adversos que van a influir negativamente en la calidad de vida de los pacientes. En patologías agudas (infarto al miocardio, infecciones graves, etc.) (Soto-Alvarez, 2003). Para esto, se cuenta además con una serie de instrumentos de medición generales y específicos que permiten medir el constructo CVRS (Manterola *et al.*, 2013, 2014a).

### **Análisis interino (monitoreando la variable respuesta).**

Existen diversas razones para realizarlo. Entre ellas está la posible evidencia de encontrar diferencias en la eficacia o de las intervenciones en estudio, en etapas precoces de la conducción del mismo; así como también por los aspectos éticos relacionados con que los sujetos a estudio no deben estar expuestos a una intervención no efectiva, inferior o insegura (Muñoz & Bangdiwala, 2000). Este tipo de evaluaciones debe ser practicada por personas o grupos independientes a la investigación; los que pueden (si los resultados del análisis interino lo sugieren), poner término anticipado al EC. Ahora bien, las razones para este proceder, se pueden clasificar en: consideraciones concernientes a la conducción del EC (desbalance en el proceso de asignación, pérdidas significativas en el seguimiento, falta de adherencia, etc.); consideraciones asociadas a la respuesta clínica acumulada durante el EC (diferencias en la eficacia de las intervenciones, número preocupante de efectos adversos); e información externa al EC (reportes de la literatura respecto de efectos adversos de las intervenciones en estudio, cambios en la práctica clínica que hacen el estudio inútil, etc.) (Muñoz & Bangdiwala).

**Término del estudio.** Es un proceso complejo. Requiere de una planificación cuidadosa y debe conducirse de manera ordenada. En la planificación del EC, debiera considerarse un “procedimientos de fin del estudio”; así como también un “seguimiento post-estudio”.

**Aspectos éticos.** Debe constar la adhesión a las normativas nacionales (si aplica), e internacionales (por ejemplo, la De-

claración de Helsinki con sus enmiendas); la determinación de aceptar la opinión de un “Comité de Ética independiente” que evalúe el protocolo; así como la intención de mantener la confidencialidad de los sujetos en estudio. También se debe considerar una declaración respecto a que una negativa a participar o un retiro prematuro, no conlleva menoscabo alguno en la atención médica del paciente. Debe considerar también, la información que se ofrecerá a los participantes, el formulario de consentimiento informado, etc. (Shapiro & Meslin, 2001). Ezekiel Emanuel mencionó 7 requisitos que deben guiar la evaluación del marco ético de los protocolos de investigación clínicos (valor, validez científica, selección equitativa del sujeto, proporción favorable de riesgo-beneficio, evaluación independiente, consentimiento informado y respeto a los sujetos inscrito). Estos, son fundamentales ya que los sujetos de investigación son un medio por el cual se obtiene conocimiento y en esta situación, el hombre puede ser utilizado al exponerlo a riesgos en pos del bien de otros.

**Tipos de EC (según desarrollo clínico).** Los estudios clínicos para probar nuevos tratamientos incluyen una serie de pasos denominadas fases (I, II, III y IV), que se exponen a continuación:

**Fase I ¿Es seguro?** Corresponde a la primera administración de un fármaco en humanos. Sus objetivos son: Descubrir la mejor forma de administración (oral, intravenosa etc.), detectar la dosis más alta a la que puede administrarse sin riesgo y descubrir posibles signos de toxicidad. Por ende, la orientación de este tipo de estudios es a pautas de administración y dosificación más apropiada para EC posteriores. Requiere de un número pequeño de participantes (15 a 50 sujetos). Habitualmente, se utilizan adultos jóvenes, “sanos”, y de sexo masculino.

**Fase II ¿Funciona?** Compete a la administración del fármaco en estudios a individuos con la enfermedad para la que se ha concebido su empleo. Se comienza con las dosis y método de administración que se determinaron como más adecuados en la Fase I. Sus objetivos son: Precisar la eficacia del fármaco, establecer mediciones preliminares de la relación eficacia terapéutica/toxicidad (ventana terapéutica) y determinar dosis óptima o límites de variación en la condición a tratar. Requiere de un número mayor de participantes (50 a 200 sujetos).

**Fase III ¿es más eficaz que lo que tenemos actualmente?** Es la comparación de seguridad y eficacia de un nuevo tratamiento con la del tratamiento de referencia. Por ende, permiten obtener mejor perspectiva de la relación seguridad/eficacia. Suelen ser EC controlados con AA y doble enmascaramiento. Sus objetivos son: Verificar la eficacia del medicamento y determinar manifestaciones de toxi-

cidad previamente no detectadas. Requiere de un gran número de participantes (500 a 10000).

**Fase IV ¿existen otros usos o beneficios?** Son los denominados “estudios de farmacovigilancia”; que son los responsables del seguimiento del fármaco una vez que ha sido comercializado. Sus objetivos son: Detectar toxicidad previamente insospechada, reacciones adversas raras (frecuencia menor a 1/1000); evaluar la eficacia del fármaco a largo plazo; y valorar aspectos nuevos o desconocidos del fármaco que no se probaron en fases anteriores (aplicaciones potenciales no previstas inicialmente) (Instituto Nacional del Cáncer, 2012).

**EC multicéntrico.** No es otra cosa que un EC que se lleva a cabo en dos o más centros con un mismo protocolo y un centro coordinador, que se encarga del procesamiento de datos y análisis de resultados. Son estudios muy complejos, pues entre otras cosas, requieren de un completo entendimiento, aceptación y respeto del protocolo que se ejecutará por parte de los centros participantes. Debe por ende, existir una adecuada comunicación entre los investigadores participantes, con reuniones periódicas. Su mayor indicación radica en el hecho de alcanzar tamaños de muestra suficiente para estudiar diferencias pequeñas en el comportamiento de una variable respecto de una intervención. Otra, tiene que ver con la validez externa de los resultados de un EC (por ello en ocasiones es necesario estudiar la intervención en diferentes lugares y poblaciones).

**Evaluación de la calidad de un EC.** Existen diversas formas con las que se ha intentado evaluar la calidad de un EC a través del tiempo (alrededor de 21, según una revisión sistemática (Olivo *et al.*, 2008)). La primera de ellas es obra de Alejandro Jadad, médico colombiano, quien en 1996 publicó la escala de valoración de EC más utilizada (Jadad *et al.*, 1996). Esta herramienta considera aspectos relacionados con los potenciales sesgos que pueden estar presentes en un EC (a nivel del proceso de asignación aleatoria, de enmascaramiento, y de las pérdidas de seguimiento). Es un cuestionario sencillo, rápido de aplicar, que cuenta con un proceso de validación; aunque no evalúa una serie de aspectos de gran relevancia en un EC. Tiene una puntuación total que va de 0 a 5 puntos, de tal manera que a mayor puntuación “mejor calidad metodológica” tendrá un EC. Se considera como “riguroso” un EC de 5 puntos; y de pobre calidad un EC de puntuación inferior a 3 puntos (Fig. 2). Otra que se utiliza con alguna frecuencia es la escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database), basada en la lista Delphi desarrollada por Verhagen *et al.* (1998). Consta de 10 ítems referentes a validez interna y presentación del análisis estadístico; a los que se asigna 1 ó 0 punto según cumpla o no con el ítem que se evalúa. Es relativamente sencillo y rápido de aplicar, pero no cuenta con un

proceso de validación conocido (Fig. 3). Existen otros, como la Escala de Maastricht, la SCED (Single-Case Experimental Design Scale); y las de Van Tulder, Bizzini, Chalmers, Reisch, Yates, entre otras; generadas con propósitos similares.

**Niveles de evidencia de un EC.** Según la calidad metodológica del EC (asignación aleatoria, intervalo de confianza estrecho, etc.), para un escenario de tratamiento y prevención, éstos pueden ser de nivel de evidencia 1b ó 2b; según las clasificaciones de Sacket, Oxford CEBM 2009; o de niveles 2 ó 3 según Oxford CEBM 2011; o de grado de recomendación 1a, 1b, 2a y 2b según la propuesta GRADE (Manterola *et al.*, 2014b).

**Redacción de un manuscrito cuyo diseño es un EC.** Se han desarrollado una serie de propuestas e iniciativas de distintos grupos de estudio de metodología de la investigación que funcionan como listas de comprobación o “check lists”; facilitando de este modo el trabajo de autores, revisores y editores cuando se enfrentan a un artículo cuyo diseño es un EC. La más relevante es la CONSORT (Consolidated Standadars of Reporting Trials), compuesta por 22 ítems (Moher *et al.*, 2001). Sin embargo, existen otras como TREND, que mediante 22

ítems, permite valorar EC sin asignación aleatoria (Des Jarlais *et al.*, 2004); MINCIR y MINORS (Manterola & Cortés, 2010).

**Lectura crítica de un artículo referente a procedimientos terapéuticos** (en especial, de un EC): Se han desarrollado estrategias para realizar un tamizado rápido y descartar aquellos artículos que no ameritan ser leídos, de forma tal de optimizar el poco tiempo disponible para lectura. Las guías del usuario contienen elementos que permiten objetivar la calidad de los resultados y si éstos pueden o no ser aplicados en el cuidado de nuestros pacientes. Está compuesta por 2 columnas, a la izquierda la guía propiamente tal, y a la derecha una serie de “pistas” o acotaciones que ayudan a responder en forma más apropiada la guía (Guyatt *et al.*, 1993; Guyatt *et al.*, 1994; Manterola *et al.*, 2004; Manterola & Otzen, 2014).

En resumen, el EC es un diseño complejo de planificar y conducir. Requiere de la consideración e implementación de una serie de pasos fundamentales, sin los cuales, se pierden los beneficios que le dan la denominación de un diseño robusto y de un alto nivel de evidencia para la toma de decisiones en salud.

| Ítems   | Puntuación |
|---|------------|
| ¿Se describe el estudio como con asignación aleatoria? *  |            |
| ¿Se describe el estudio como con doble enmascaramiento? * |            |
| ¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? *  |            |
| ¿Es adecuado el método de asignación aleatoria? **        |            |
| ¿Es adecuado el método de enmascaramiento? **             |            |
| <b>TOTAL</b>  |            |
| * Sí = 1 punto / No = 0 punto                             |            |
| ** Sí = 1 punto / No = -1 punto                           |            |

Fig. 2. Escala de validación de EC de Jadad. Tiene un rango de puntuación de 0 a 5 puntos. Se considera que un EC es de baja calidad, cuando tiene una puntuación menor a 3 puntos.

| Ítems  | Sí / No |
|--|---------|
| Los criterios de elección fueron especificados   |         |
| Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos  |         |
| La asignación fue oculta   |         |
| Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronostico más importantes  |         |
| Todos los sujetos estuvieron enmascarados  |         |
| Todos quienes administraron el tratamiento estuvieron enmascarados   |         |
| Todos quienes midieron al menos un resultado clave estuvieron enmascarados   |         |
| Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos   |         |
| Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar” |         |
| Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave   |         |
| El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave  |         |

Fig. 3. Escala de validación de EC PEDro. Los puntos solo se otorgan cuando el criterio se cumple. En los ítems 4 y 7 al 11, los resultados clave son aquellos que proporcionan la medida primaria de la eficacia (o ausencia de eficacia) del tratamiento.

MANTEROLA, C. & OTZEN, T. Experimental studies 1st part. Clinical trial. *Int. J. Morphol.*, 33(1):342-349, 2015.

**SUMMARY:** Experimental studies are characterized by the assessment of effect of one or more interventions, usually comparatively with other intervention, or placebo; and the prospective nature of data collection and follow-up. Included in the term experimental studies, there are a variety of designs: Clinical trials (CT) and its variants, quasi-experimental studies and natural experiments. The aim of this manuscript is to report basic principles, characteristics and CT structure.

**KEY WORDS:** Experimental studies; Clinical trials; Controlled clinical trials; Clinical trial; Publication type; Random Allocation.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atassi, N.; Yerramilli-Rao, P.; Szymonifka, J.; Yu, H.; Kearney, M.; Grasso, D.; Deng, J.; Levine-Weinberg, M.; Shapiro, J.; Lee, A.; Joseph, L.; Macklin, E. A. & Cudkowicz, M. E.. Analysis of start-up, retention, and adherence in ALS clinical trials. *Neurology*, 81(15):1350-5, 2013.
- Berger, V. W. A review of methods for ensuring the comparability of comparison groups in randomized clinical trials. *Rev. Recent. Clin. Trials*, 1(1):81-6, 2006.
- Calva-Mercado, J. J. Estudios clínicos experimentales. *Salud Pública Méx.*, 42:349-58, 2000.
- Cobos-Carbó, A. & CONSORT group. Randomized clinical trials (CONSORT). *Med. Clin. (Barc.)*, 125 Suppl. 1:21-7, 2005.
- Devereaux, P. J.; Manns, B. J.; Ghali, W. A.; Quan, H.; Lacchetti, C.; Montori, V. M.; Bhandari, M. & Guyatt, G. H. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA*, 285(15):2000-3, 2001.
- Day, S. J. & Graham, D. F. Sample size estimation for comparing two or more treatment groups in clinical trials. *Stat. Med.*, 10(1):33-43, 1991.
- Des Jarlais, D. C.; Lyles, C.; Crepaz, N. & TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am. J. Public Health*, 94(3):361-6, 2004.
- Domínguez, D. Escorbuto, la enfermedad de los marineros. 2008. Disponible en: <http://clubdeloshistoriadores.blogspot.com/2008/07/escorbuto-la-enfermedad-de-los.html>
- Doig, G. S. & Simpson, F. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers. *J. Crit. Care*, 20(2):187-91, 2005.
- Farewell, V. & Johnson, T. Woods and Russell, Hill, and the emergence of medical statistics. *Stat. Med.*, 29(14):1459-76, 2010.
- Freedman, L. S.; Simon, R.; Foulkes, M. A.; Friedman, L.; Geller, N. L.; Gordon, D. J. & Mowery, R. Inclusion of women and minorities in clinical trials and the NIH Revitalization Act of 1993--the perspective of NIH clinical trialists. *Control Clin. Trials*, 16(5):277-85, 1995.
- Fouad, M. N.; Johnson, R. E.; Nagy, M. C.; Person, S. D. & Partridge, E. E. Adherence and retention in clinical trials: a community-based approach. *Cancer*, 120 Suppl. 7:1106-12, 2014.
- Gøtzsche, P. C. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Control. Clin. Trials*, 17(4):285-90, 1996.
- Guyatt, G. H.; Sackett, D. L. & Cook, D. J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 270(21):2598-601, 1993.
- Guyatt, G. H.; Sackett, D. L.; Cook, D. J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 271(1):59-63, 1994.
- Hróbjartsson, A.; Boutron, I.; Turner, L.; Altman, D. G. & Moher, D. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4:ED000058, 2013.
- Hulley, S. B. & Cummings, S. R. *Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach*. 2ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 2000.
- Instituto Nacional del Cáncer. Fases de los estudios clínicos. 2012. Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/guia-estudios-clinicos/que-son-estudios/fases>.
- Ioannidis, J. P. & Lau, J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*, 285(4):437-43, 2001.
- Jadad, A. R.; Moore, R. A.; Carroll, D.; Jenkinson, C.; Reynolds, D. J.; Gavaghan, D. J. & McQuay, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials*, 17(1):1-12, 1996.

- Manterola, C. & Bustos, L. Estrategias de investigación IV. Diseños experimentales. Ensayo clínico. *Rev. Chil. Cir.*, 53:498-503, 2001.
- Manterola, C.; Vial, M. & Pineda, V. Revisión crítica de la literatura para artículos de terapia. *Rev. Chil. Cir.*, 56:604-9, 2004.
- Manterola, C. & Cortés, M. Cómo valorar e interpretar un artículo sobre tratamiento o procedimientos terapéuticos. *Rev. Chil. Cir.*, 62(6):639-48, 2010.
- Manterola D., C.; Urrutia, S. & Otzen H., T. Health-related quality of life. measurement tools to assessing upper gastrointestinal surgery outcomes. *Int. J. Morphol.*, 31(4):1517-23, 2013.
- Manterola, C.; Otzen, T.; Lorenzini, N.; Díaz, A.; Torres-Quevedo, R & Claros, N. Initiatives for Reporting Biomedical Research Results with Different Types of Designs. *Int. J. Morphol.*, 31(3):945-56, 2013.
- Manterola D., C.; Urrutia V. S. & Otzen, H. T. Calidad de vida relacionada con salud: instrumentos de medición para valoración de resultados en cirugía digestiva alta. *Rev. Chil. Cir.*, 66(3):274-82, 2014a.
- Manterola, C.; Asenjo-Lobos, C. & Otzen, T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. Chil. Infectol.*, 31(6):705-18, 2014b.
- Manterola, C. & Otzen, T. Critical analysis of biomedical literature. *Int. J. Morphol.*, 32(2):599-607, 2014.
- Moher, D.; Schulz, K. F.; Altman, D. G. & CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann. Intern. Med.*, 134(8):657-62, 2001.
- Montori, V. M. & Guyatt, G. H. Intention-to-treat principle. *CMAJ*, 165(10):1339-41, 2001.
- Morabia, A. Pierre-Charles-Alexandre Louis and the evaluation of bloodletting. *J. R. Soc. Med.*, 99(3):158-60, 2006.
- Muñoz N., S. R. & Bangdiwala, S. I. Análisis interino en ensayos clínicos: una guía metodológica. *Rev. Med. Chile*, 128(8):935-41, 2000.
- Olivo, S. A.; Macedo, L. G.; Gadotti, I. C.; Fuentes, J.; Stanton, T. & Magee, D. J. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys. Ther.*, 88(2):156-75, 2008.
- Pandis, N. Randomization. Part 3: allocation concealment and randomization implementation. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 141(1):126-8, 2012.
- Schulz, K. F.; Chalmers, I.; Hayes, R. J. & Altman, D. G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273(5):408-12, 1995.
- Schulz, K. F. & Grimes, D. A. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*, 359(9305):515-9, 2002.
- Segura, A. M. Diseños cuasiexperimentales. Antioquia, Universidad de Antioquia, 2003. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/renacip/disenos\\_cuasiexperimentales.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/renacip/disenos_cuasiexperimentales.pdf)
- Shapiro, H. T. & Meslin, E. M. Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries. *N. Engl. J. Med.*, 345(2):139-42, 2001.
- Soto Alvarez, J. Inclusion of health-related quality of life studies alongside clinical trials: basis and practical recommendations. Utilization of a check-list for their correct desing and evaluation. *An. Med. Interna (Madrid)*, 20(12):37-48, 2003.
- Stolley, P. D. & Strom, B. L. Sample size calculations for clinical pharmacology studies. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39(5):489-90, 1986.
- Verhagen, A. P.; de Vet, H. C.; de Bie, R. A.; Kessels, A. G.; Boers, M.; Bouter, L. M. & Knipschild, P. G. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J. Clin. Epidemiol.*, 51(12):1235-41, 1998.
- Vickers, A. J. How to randomize. *J. Soc. Integr. Oncol.*, 4(4):194-8, 2006.
- Viera, A. J. & Bangdiwala, S. I. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. *Fam. Med.*, 39(2):132-7, 2007.

Dirección para Correspondencia:

Dr. Carlos Manterola

CEMyQ

Universidad de La Frontera.

Temuco

CHILE

Email: [carlos.manterola@ufrontera.cl](mailto:carlos.manterola@ufrontera.cl)

Recibido : 08-09-2014

Aceptado: 14-12-2014