

Revista ciencia y tecnología para la salud visual y ocular

Universidad de la Salle

publicaciones@lasalle.edu.co

ISSN (Versión impresa): 1692-8415

COLOMBIA

2006

Carlos Escalante Angulo

EL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO

*Revista ciencia y tecnología para la salud visual y ocular*, julio - diciembre, número  
007

Universidad de la Salle

Bogotá, Colombia

pp. 71-75

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



# El ensayo clínico aleatorio

**Carlos Escalante Angulo\***

En las Ciencias de la Salud, una disciplina (la Epidemiología) se consagra al estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades y deficiencias en la salud de la población. Este estudio proporciona indispensable información para facilitar la prevención y el control de esas condiciones y la promoción de la salud mediante la determinación de las causas que las producen.

Este artículo es una presentación introductoria a los conceptos básicos y características técnicas del **ensayo clínico aleatorio** y puede ser de utilidad a los optómetras interesados en la investigación experimental. Además, al final, bibliografía y notas contribuirán a extender el conocimiento de este diseño de investigación. Los ensayos clínicos aleatorios son apropiados para estudiar protocolos preventivos o terapéuticos, inclusive en la práctica clínica son muy útiles para evaluar la seguridad y eficacia de algún procedimiento, medicación y técnica quirúrgica.

Ejemplos de ensayo clínico son:

Beck, R. «A randomized controlled trial of *corticosteroids* in the treatment of acute optic neuritis», *N Engl J Med* 360. (1992): 581 - 588. Un ejemplo detallado de diseño, organización, planteamiento de hipótesis, fuentes de sesgo y de confusión, medición, análisis e interpretación de resultados.

Rosenberg, R. *et al.* «Role of Prisma Relocation in Improving Visual Performance of Patients with Macular Dysfunction». *Optometry and Vision Science* 66 11 (S.F): 747-750.

Rodríguez, P. *Visual Acuity and Lens Performance Evaluation of RD-667 Molded versus Spin-cast Contact Lens. Informe final presentado al Center for Contact Lens Research of the School of Optometry, University of Waterloo*, 1993.

Una completa y transparente presentación del proceso de la investigación y sus resultados.

Los ensayos clínicos pueden ser:

- a) Diseños **inter-grupos**, las cuales comparan los resultados experimentales entre dos o más grupos de sujetos que reciben diferentes intervenciones. Son frecuentes en clínica médica.
- b) Diseños **intra-grupo**, en los cuales se comparan los resultados experimentales obtenidos en un solo grupo, antes y después de la intervención. Son frecuentes en estudios optométricos cuando, por ejemplo, se comparan dos clases de lentes en los mismos sujetos.

\* Master of Art en sociología médica. Docente Universidad de La Salle.  
Fecha de recepción: agosto 23 de 2006.  
Fecha de aprobación: septiembre 18 de 2006.

Por otra parte, también desde un punto de vista metodológico, se pueden distinguir tres tipos de ensayos clínicos según el conocimiento que paciente e investigador tengan del tratamiento asignado:

**Tipo A.** Paciente e investigador conocen el tratamiento.

**Tipo B.** Llamado «ciego sencillo», en el cual el paciente no conoce el tratamiento pero el investigador sí.

**Tipo C.** Denominado «doble ciego», en el cual paciente e investigador no conocen el tratamiento. Este garantiza la mayor confianza en el resultado pero hay situaciones en las cuales no resulta factible.

## PASOS EN UN ENSAYO CLÍNICO

El estudio se inicia con la selección y reunión de los sujetos, esto es, identificación de la cohorte objeto del experimento y la especificación de los criterios clínicos de inclusión y exclusión apropiados. A partir de este momento se calcula: a) el tamaño de la muestra con el fin de evitar los errores estadísticos Tipo I y II; b) la magnitud del efecto y la variabilidad.

1. La muestra debe ser homogénea y representar razonablemente la población clínica escogida para el estudio. Una muestra probabilística siempre es preferible y debe tenerse por escrito un consentimiento informado.
2. Los sujetos se dividen en forma aleatoria en dos grupos, el experimental y el de control, los cuales deben ser claramente identificados y comparables entre sí.
3. Diseñar cuidadosamente los procedimientos de medición de las variables predictorias.

4. Aplicar al grupo experimental el tratamiento, utilizando para ello procedimientos que reduzcan la intromisión de factores de confusión como pueden ser los de simple o doble ciego.
5. Al igual que las predictorias, las variables resultados de la intervención deben ser medidas con exactitud en una escala de intervalo, con lo cual se reduciría el tamaño de las muestras y se incrementaría el poder del estudio. Si la medición es nominal y los datos se presentan en una tabla de 2 x 2, se usará como prueba de significación estadística el chi-cuadrado con un nivel de 0.05 o 0.01. Si la escala es de intervalo, una prueba t de Student es la indicada.
6. Finalmente, se comparan los resultados en los dos grupos teniendo en mente las hipótesis estadísticas, la teoría clínica subyacente y los errores alfa y beta.

## EL CONCEPTO DE CAUSALIDAD

Los ensayos clínicos son estudios prospectivos que buscan, por medio de abordajes analíticos, identificar relaciones de causa-efecto propuestas en las hipótesis de trabajo que orientan los estudios.

Varios son los criterios que concurren en la imputación causal:

- a) Vigor de la correlación estadística entre las variables implicadas. A mayor valor del coeficiente de correlación, mayor probabilidad de la existencia de asociación causal si se ha eliminado previamente posibles fuentes de error, tales como sesgos y de confusión. Varias medidas estadísticas suelen usarse para determinar estadísticamente esta asociación: riesgo relativo, coeficiente producto-momento, coeficiente en regresión, diferencias entre medidas y entre

proporciones al comparar grupos, entre otras. Sesgos son errores sistemáticos, vale decir, no aleatorios, en un estudio que conducen a un resultado distorsionado. Existen sesgos de selección cuando la muestra no es representativa de la población seleccionada para el estudio y, por tanto, no representa correctamente los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Existen también sesgos de medición, cuando las muestras de ambos grupos, experimental y de control, son medidas y analizadas por diferentes métodos que producen diferencias en la exactitud de ambas mediciones. Además de sesgos, pueden existir errores de confusión debidos a la presencia de un factor asociado tanto a la enfermedad como a la exposición sometida al estudio. Esta asociación distorsiona los resultados de este. Existen diferentes procedimientos para el control de estos factores de confusión.

- b) La variable que se supone causal, debe preceder en el tiempo al efecto y esta secuencia es controlada por el diseño prospectivo. Aquí resulta conveniente señalar que la relación inversa, esto es, efecto-causa, es común en estudios transversales y de casos y controles debido a su orientación retrospectiva, donde causa y efecto han ocurrido en el momento de la observación.
- c) La teoría causal que fundamenta la hipótesis de trabajo debe descansar en bases biológicas verificables. Por ejemplo, actualmente existen bases biológicas que apoyan la teoría según la cual los antioxidantes administrados en altas dosis disminuyen el riesgo de degeneración macular asociados a la edad.
- d) La teoría causal que se proponga, debe ser consistente con estudios previos por medio de las

cuales se ha sometido a prueba la teoría. Teoría y verificación son los dos aspectos fundamentales en la construcción del conocimiento epidemiológico.

- e) Especial atención debe prestarse a la posibilidad de errores producidos por factores al azar, de confusión y de sesgo. Los primeros, al azar, pueden controlarse prestando atención a la escogencia de muestras rigurosamente representativas, esto es, escogidas al azar y con números de casos suficientes. Los dos últimos, de confusión y sesgo, pueden controlarse durante las etapas del diseño y el análisis de los resultados.
- f) Es necesario tener en cuenta el estudiar una posible asociación causal que la significación estadística de la diferencia entre los grupos experimental y de control no es en si misma una prueba de asociación causal, pues no significa otra cosa que la probabilidad de que dicha asociación ocurra al azar, probabilidad que es seriamente condicionada por el numero de casos en la muestra. Debido a esta consideración, conviene tener en cuenta las diferencias entre significación estadística y significación clínica. La primera es un concepto matemático derivado de la teoría de la probabilidad; la segunda es un concepto derivado de la teoría clínica.

## **ERRORES TIPO I Y II Y POTENCIA DEL ESTUDIO**

Los resultados de un ensayo clínico se obtienen cuando se comparan los valores estadísticos (por ejemplo, medidas o proporciones) de los grupos experimental y de control y se observan las diferencias. Si el estudio revela una diferencia (atribuible a un error de muestreo) cuando en la realidad (población) no existe y, en consecuencia, el investigador

decide rechazar la hipótesis nula, se ha producido un **error alfa o Tipo I** y se dice que el resultado es **falsamente positivo**. Si el estudio no encuentra diferencia entre los grupos cuando en la realidad (en la población) si las hay y se acepta la hipótesis nula, se ha cometido un **error beta o Tipo II** y se dice que los resultados son **falsamente negativos**. Ambos tipos de errores, I y II, pueden ser debidos a la metodología de estudio y pueden controlarse en algún grado, y también puede ocurrir por casualidad, al azar, y no pueden evitarse del todo pero puede estimarse. El control estadístico de los errores Tipo I y Tipo II puede hacerse respectivamente al establecer niveles al asumir de 0,05 o 0,01 de cometer un error alfa, o un riesgo de 0,20 - 0,10 de cometer un error beta. Finalmente se puede determinar la **fuerza o potencia del estudio**, que suele definirse como la capacidad de este para detectar una diferencia verdadera entre los grupos. Con un nivel beta de 0,20 esa capacidad es igual a  $1 - 0,20$  esto es, 80%.

Resuelto el problema de los niveles de error que el investigador esta dispuesto a incurrir al aceptar o rechazar una hipótesis nula y fijado sobre estas bases el tamaño muestral, queda por determinar anticipadamente la magnitud de la diferencia clínicamente significativo aceptable entre los grupos, la cual es llamada **magnitud del efecto**. Por ejemplo, 3 mmHg en la disminución a la presión intraocular pueden no significar un efecto terapéutico clínicamente significativo, pero si la muestra es suficientemente grande, la significación estadística de esta diferencia puede ser considerable. Así las cosas, hay que considerar ambas significaciones en el momento de diseñar el estudio.

## GUÍA BIBLIOGRÁFICA COMENTADA

Colimon, K. *Fundamentos de Epidemiología*. Medellín, 1978.

Es recomendable todo el libro y, de modo particular, el Capítulo 5 sobre fuentes de error, y el Capítulo 10 sobre experimento clínico vale la pena leerlo.

Daubs, J, «Post profesional Training in Bioestatistic and Epidemiology for Clinical Research Optometry». *American Journal of Optometry* 58. 2 1981: 163 - 170.

Argumenta la necesidad de fortalecer la profesión en esas materias para mejorar sus contribuciones a la investigación clínica y a la salud pública.

Ederer, F. «Referencing Clinical Research Papers for Statistical Content», *American Journal of Ophthalmology* 100. 5 (1995): 735 - 737.

Este editorial de la revista recomienda la consulta de un bioestadístico en la fase de diseño del estudio y proporciona las razones estadísticas para hacerlo.

Escalante, C. *Investigación científica: lecciones preliminares para optómetras*. Bogotá: Universidad de La Salle, 2002.

Una breve introducción al método científico de cara a la epidemiología.

Greenberg, R. *et al. Epidemiología Médica*. México: El Manual Moderno, 1995.

El Capítulo 7 es excelente y contiene una muy útil lista de verificación para pruebas clínicas y tres apéndices sobre metodología estadística, excelente complemento del texto de Hulley Cummings citado.

Hatch, S. *Ophthalmic Research Epidemiology*. Boston: Butterworth - Heinemann, 1978.

Este excelente manual de investigación es una autorizada introducción a los conceptos básicos, diseños y procedimientos de análisis estadístico de uso

en optometría y medicina de la visión. De consulta insoslayable.

Hulley, S. y Steven, C. (Ed.) *Designing Clinical Research*. Baltimore: William and Wilkins, 1988.

Este excelente texto universitario expone con meridiana claridad los conceptos fundamentales y las técnicas de muestreo y análisis estadístico utilizado en los ensayos clínicos aleatorios. Un libro fascinante, de extraordinario valor didáctico, producto de varios años de enseñanza epidemiológica a nivel graduado y posgraduado, escrito por 16 colaboradores.

Javitt J, «¿When Does the Failure to Find a Difference Mean That There is None?». *Archives Ophthalmology* 107. (1989): 1034 - 1040.

Este artículo trata de las técnicas estadísticas para cálculo del tamaño muestral y el poder de una prueba estadística para determinar la existencia o no existencia de diferencias en los resultados de un ensayo clínico.

Lilienfeld, A. y Lilienfeld, D. *Fundamentos de Epidemiología*. México: Fondo Educativo Interamericano, 1983.

El Capítulo 10 es una excelente visión de conjunto del diseño experimental aplicado a la investigación clínica.

Ophthalmology: Study Design Scheme, Structured Abstract Sections and Study Design Worksheets». *American Academy of Ophthalmology* 108. 7 (2001): 1341 - 1362.

Estas hojas de trabajo son guías muy útiles para evaluar manuscritos sobre diferentes tipos de diseños para la investigación clínica: estudios clínicos de intervención (ensayos clínicos), estudios de observación y otros tipos.

Ruiz, A.; Gómez C. y Londoño D. (Ed.) *Investigación clínica: Epidemiología Clínica Aplicada*. Bogotá: Centro Editorial Javeriano, 2002.

El Capítulo 10, «El experimento clínico» es excelente y contiene una tabla de componentes del protocolo de un experimento clínico controlado y una bibliografía muy útil.

Susser, M. *Causal Thinking in the Health Sciences. Concepts and Strategies in Epidemiology*. Oxford University Press, 1973.

La mejor exposición disponible sobre las relaciones de causalidad en epidemiología.

Tomlinsos, A. y Deland, P. «Clinical Research Methodology and Statistics» Bennett E, Weissman R, *Clinica Contact Lens Practice*. Philadelphia: 1991.

Extenso capítulo de un famoso tratado que expone en toda su extensión, con abundantes ejemplos clínicos y referencias bibliográficas, la metodología de la investigación en lentes de contacto.