

## ETAPA DE CONCEPCIÓN

La primera etapa para investigar la eficacia y seguridad de una intervención es concebir la idea de la investigación. Es en esta etapa donde los investigadores identifican la existencia de una problemática, a raíz de una necesidad social o el estado del conocimiento actual, que necesita ser resuelta mediante el método científico. Es decir, se requiere la planificación de un estudio sistemático y organizado, que permita llegar a una conclusión objetiva. En esta etapa se define la pregunta que se desea responder, expresada como el objetivo de la investigación, se plantean las hipótesis de trabajo, se elige el diseño de estudio más apropiado y, además, se analiza la factibilidad del estudio.

### CONCEPCIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En general, las preguntas que se plantean para el desarrollo de un ensayo clínico deben cumplir los siguientes criterios:

**F: Posible** (“*Feasible*”). Con los recursos disponibles es posible responder la pregunta que se plantea. En este aspecto debe considerarse, por ejemplo: contar con un número apropiado de sujetos que participarán en el estudio; contar con el tiempo y los recursos financieros suficientes para realizar la investigación; el investigador y su equipo deben tener una adecuada experiencia técnica para hacer el estudio.

**I: Interesante.** El tema planteado debe tener interés tanto para el investigador como para futuras investigaciones sobre el tema.

**N: Novedosa.** Extiende, confirma o refuta el conocimiento previo en torno al tema, es original e innovadora.

**E: Ética.** El planteamiento debe cumplir con los criterios de las buenas prácticas y códigos éticos tanto para los sujetos que serán sometidos a estudio como el manejo de los datos, análisis y reporte de los resultados que se obtengan.

**R: Relevante.** Debe plantear un tema de importancia para el conocimiento científico y, eventualmente, aportar a la mejoría o implementación de políticas clínicas y de salud pública. Se espera, además, que los resultados que buscan obtenerse, sirvan como base para planteamientos de investigaciones futuras. Una forma simple de evaluar si se cumple este criterio es preguntarse ¿“para qué” se emprenderá esta investigación?

Una vez formulada la pregunta que motiva el ensayo clínico debe aportarse la información requerida por el formato PICO-TS:

**P: Población.** Definir la población “blanco” (“diana” o *target*) a la que se aplicará el estudio.

**I: Intervención.** Identificar la intervención que se considera para el estudio.

**C: Comparador.** Explicar contra qué será comparada la intervención y quiénes se considerarán como grupo control.

**O: Resultado (Outcome).** Definir los resultados finales (*endpoints*) que se medirán en los participantes, referidos al propósito y objetivo principal del estudio.

**T: Tiempo de estudio.** Establecer el tiempo de seguimiento que tendrán los participantes en el estudio.

En los ensayos clínicos de fase III las preguntas de investigación son relativamente fijas: ¿Cuál es la eficacia de una terapia en comparación con otra, en el manejo de pacientes con la enfermedad z? Según la fase del ensayo clínico que nos estemos planteando, puede variar el comparador o el *outcome* o resultado, ya sea seguridad, efectividad o toxicidad tardía. Los criterios de inclusión establecidos para definir la población de estudio deben ser amplios para conseguir una mayor validez externa; es decir, que los resultados obtenidos en la investigación puedan ser extrapolables a una mayor parte de la población cuyas características sean similares a los sujetos evaluados.

## PLANTEAMIENTO Y PRUEBA DE HIPÓTESIS

Una vez que se ha establecido la pregunta de investigación, en los ensayos clínicos de fase III es esencial plantear las hipótesis de trabajo. Para ello, el investigador deberá profundizar los conceptos de hipótesis nula ( $H_0$ ) y alternativa ( $H_1$ ), prueba de una y dos colas, los errores asociados al contraste de hipótesis (Tipo I y Tipo II<sup>1</sup>); el nivel de significación estadística, la potencia del estudio, el tipo de variable y la función de distribución del *endpoint* (*outcome*); este último determinará si la hipótesis científica de un ensayo clínico será aceptada o no.

Para un diseño de igual asignación aleatoria, que compara paralelamente un *outcome* de tipo continuo  $\mu$  entre dos tratamientos o intervenciones (A y B), el planteamiento de  $H_0$  y  $H_1$  está en función del objetivo del ensayo clínico. (El término “asignación aleatoria” indica asignación al azar; frecuentemente se le reemplaza por el anglicismo “randomizado”, derivado de los términos *at random* y *randomized*).

### Estudios de superioridad

Si el objetivo del ensayo clínico es probar que el efecto del tratamiento o intervención A es superior a la intervención B, corresponde a una hipótesis de superioridad a una cola:

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

$$H_1: \mu_A > \mu_B$$

En otra situación, el objetivo del ensayo es determinar la superioridad del tratamiento A por sobre B o viceversa; es decir si hay evidencia de una diferencia estadística, entonces  $H_1$  a dos colas es de la forma:

$$H_0: \mu_A = \mu_B$$

$$H_1: \mu_A \neq \mu_B$$

---

<sup>1</sup> Error tipo I: Rechazar  $H_0$  cuando ésta es realmente verdadera. Error tipo II: No rechazar  $H_0$  cuando ésta es falsa.

Cabe mencionar que este último tipo, no es muy usual, dado que el esfuerzo y recurso de conducir un ensayo clínico, generalmente persigue abandonar el *status quo* en favor de nuevo conocimiento.

### **Estudios de equivalencia**

En los estudios de equivalencia el objetivo es probar que dos tratamientos o intervenciones (A y B) no tiene una diferencia clínicamente relevante con respecto a su  $\mu$ , es decir son equivalentes; en este contexto  $H_0$  y  $H_1$  se plantean en términos de una “diferencia clínica  $d$ ”:

$$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d \text{ o } \mu_A - \mu_B \geq +d$$

$$H_1: -d < \mu_A - \mu_B < +d$$

Para concluir equivalencia, es necesario rechazar cada componente de  $H_0$  a un nivel de significación  $\alpha$ , para lo cual se requiere construir intervalos de confianza para la diferencia de medias a  $(1 - 2\alpha)$  100%.

### **Estudios de no inferioridad**

En el caso de los ensayos de no-inferioridad, el objetivo es demostrar que un determinado tratamiento A no es clínicamente inferior comparado con el tratamiento B. Como ocurre con los estudios de equivalencia,  $H_0$  y  $H_1$  se expresan en términos de una “diferencia clínica  $d$ ”:

$$H_0: \mu_A - \mu_B \leq -d$$

$$H_1: \mu_A - \mu_B > -d$$

Para concluir no-inferioridad se debe rechazar  $H_0$ , y desde que esta representa un solo componente de la  $H_0$  de equivalencia implica que la prueba de hipótesis es de una cola. Operacionalmente se construye el intervalo de confianza al  $(1 - 2\alpha)$  100%, pero se concluye no-inferioridad cuando el límite inferior de éste está por encima de  $-d$ .

Una forma práctica, que permite concluir igualmente en ensayos de equivalencia o no inferioridad es pensar de la siguiente forma:

Suponer que las eficacias del tratamiento activo y del tratamiento control son  $\theta_1$  y  $\theta_0$ , respectivamente, si planteamos como margen de equivalencia “ $a$  %”, los tratamientos son similares si el intervalo de confianza es a lo más:

$$1 - \frac{a}{100} < \frac{\theta_1}{\theta_0} < 1 + \frac{a}{100}$$

Habrà “no inferioridad” o equivalencia en la medida que el intervalo de confianza obtenido esté contenido en el propuesto, notar que de haber “no inferioridad” o equivalencia el intervalo de confianza contiene al 1. Si esto último no se cumpliera, la evidencia obtenida irá en contra de la “no inferioridad” o equivalencia.

Se puede profundizar sobre este punto en el ICH E10 (2000), adicionalmente ICH E9 (1998) e ICH E3 (1996), donde se explica detalladamente el análisis apropiado para estos estudios.

## CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El propósito de calcular un tamaño de muestra adecuado en un ensayo clínico, es contar con la suficiente potencia (*power*) para rechazar  $H_0$  cuando  $H_1$  es verdadera. La potencia de un estudio es el complemento de la probabilidad del error tipo II ( $1-\beta$ ); es decir, es la probabilidad de no rechazar  $H_0$  cuando esta es realmente falsa.

Pese a que las guías de ICH E3 e ICH E9 (1996 - 1998) establecen los lineamientos generales para el cálculo del tamaño de la muestra, es esencial la participación activa de un bioestadístico para su cálculo. En esta etapa, de forma general, se deben seguir los siguientes pasos:

- i. Definir el tipo de ensayo: superioridad, no-inferioridad o equivalencia.
- ii. Seleccionar el *endpoint* principal del estudio, el cual debe ser acorde al objetivo principal de éste. En este mismo contexto, el cálculo del tamaño de la muestra dependerá de la escala de medición del *endpoint*; esto es: continua/discreta, binaria, ordinal y tiempo al evento (continua).
- iii. Determinar el tamaño del efecto (*effect size*). El tamaño de la muestra se basa en cuál es el tamaño del efecto (atribuible a la intervención) que se desea encontrar; de manera que el tamaño de la muestra calculado tenga la suficiente potencia para rechazar  $H_0$  cuando  $H_1$  es verdadera. En este sentido, la elección del tamaño del efecto es uno de los pilares para este punto y para el contraste de hipótesis, de manera de obtener resultados concluyentes. Es altamente deseable que la elección del tamaño del efecto esté sustentada en hallazgos de estudios clínicos de fases previas o en otros ensayos clínicos. Cuando se dispone de varios ensayos, es posible estimar *a priori* una medida de efecto combinada ponderada por la variabilidad intra e inter estudio.
- iv. Evaluar la variabilidad en la población.
- v. Definir el tamaño del error Tipo I ( $\alpha$ ).
- vi. Definir el tamaño del error Tipo II ( $\beta$ ).

## SELECCIÓN DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Los diseños de la investigación biomédica pueden clasificarse en 2 grandes grupos:

1. **Estudios observacionales:** son aquellos en los que la intervención no es asignada por el investigador. Este grupo a su vez puede clasificarse según el uso o no de un grupo de comparación. Así, son **estudios descriptivos** aquellos que no tienen un comparador, sino que se limitan a describir los hallazgos de la muestra estudiada y son **estudios analíticos** aquellos que utilizan un grupo de comparación. Estos últimos a su vez, según la temporalidad de la exposición, pueden ser de tres tipos:
  - a. **Estudios de cohorte**, en los que la exposición antecede al evento respuesta.
  - b. **Estudios de caso-control**, en los que se estudian antecedentes de exposición en individuos con la enfermedad o evento.
  - c. **Estudios de corte transversal**, en los que la exposición y el evento se estudian al mismo tiempo.
2. **Estudios experimentales:** son aquellos en los que la intervención es asignada por el investigador. Según los sujetos de investigación se distribuyan en grupos al azar (aleatorio) o no se distribuyan al azar, los estudios pueden ser:

- a. **Estudios controlados no aleatorizados** (“no randomizados”), en los que la asignación de la intervención no es aleatoria.
- b. **Estudios controlados aleatorizados** (“randomizados”), en los que la asignación de la intervención es aleatoria. Se les conoce como “Ensayos clínicos controlados aleatorizados” (*Randomized Controlled Trials*). **Sobre este tipo de estudios está enfocado este Manual.**

Existen varios diseños para realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado. Algunos de ellos son:

1. **Diseño de grupos paralelos:** emplea la comparación entre grupos. En este diseño, los participantes son asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento o de intervención durante el periodo de estudio. Es un diseño fácil de entender, implementar y analizar, en el que además se permite que los grupos de intervención tengan un número distinto de participantes. Entre sus principales desventajas se resalta que requiere, por lo general, tamaños de muestra grandes, por lo que demanda mayores recursos financieros y humanos; cuando se establece como comparador un grupo que recibe placebo, se dificulta el reclutamiento de pacientes y, por efectos de diseño, no es posible estimar el efecto de la variabilidad de respuesta intra paciente e inter grupos.
2. **Diseño factorial:** es un diseño que permite responder simultáneamente dos o más preguntas en un mismo estudio. Los participantes son aleatorizados dos o más veces (según el número de terapias en estudio) a uno de los grupos de intervención. Por ejemplo, al estudiar las terapias A y B, se aleatoriza la asignación de un individuo al grupo de tratamiento A o placebo y luego se hace una nueva asignación aleatoria para el grupo de intervención B (tratamiento o placebo). La principal ventaja de este diseño es que permite optimizar el tiempo y el uso de los recursos para la investigación pues permite realizar dos o más estudios en uno; así, requiere una menor cantidad de participantes que si se intentara responder las preguntas a través de estudios separados. En este diseño es fundamental estar seguro de que no existen interacciones entre las terapias en estudio para evitar resultados con confusión.
3. **Diseño Cross-Over:** los pacientes reciben la terapia en estudio y el comparador en una secuencia pre determinada, mediante asignación aleatoria. Así los participantes actúan como su propio comparador. Requieren un tamaño de muestra más pequeño que el diseño de grupos paralelos y los resultados obtenidos pueden ser influidos solamente por la variabilidad intra paciente. Por lo general, es el diseño de elección en los ensayos clínicos fase I. Un aspecto importante a considerar es que requieren que la enfermedad en estudio sea crónica y estable a lo largo de la observación, para asegurar que la condición basal del paciente es igual al inicio de ambas intervenciones. Otro requisito fundamental, es un tiempo adecuado de lavado entre intervenciones (*wash out*), que depende de la vida media de los fármacos en estudio. Para este diseño se recomienda un tiempo de seguimiento mayor que en el estudio de grupos paralelos.

## **ALEATORIZACIÓN**

La aleatorización es el proceso esencial de un ensayo clínico, consiste en la asignación al azar de los sujetos a las diferentes ramas del estudio, donde la probabilidad de que el sujeto ingrese a alguna de ellas es la misma. El objetivo de la aleatorización es obtener grupos comparables en las distintas ramas, respecto a características tales como edad, género, así como otras desconocidas que pudieran alterar la comparación entre grupos.

En búsqueda de la eficacia de la aleatorización, se requiere:

1. Que el tamaño de muestra sea suficientemente grande.
2. Que se utilice un método de asignación verdaderamente aleatorio, no predecible.
3. Que la secuencia de asignación sea oculta.

Llevar a cabo la aleatorización:

1. Permite controlar el sesgo de confusión de manera que la diferencia en el resultado pueda ser atribuible a la intervención y no a otros factores.
2. Facilita que el proceso de evaluación pueda ser ciego.

Tipos de aleatorización:

1. Simple: es el método de asignación más simple y potente cuando el tamaño de muestra es grande. Todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser asignados a una de las ramas de estudio. Para esta se puede utilizar una tabla de números aleatorios o una secuencia de números aleatorios generada por un software.
2. En Bloque: consiste en asignar grupos de participantes a bloques armados según todas las permutaciones posibles del tratamiento. Por ejemplo: En un estudio de 2 ramas, tratamiento A y B, se forman grupos de 4 participantes cada uno, entonces el resultado de todas las permutaciones posibles para la asignación del tratamiento para cada grupo resulta en 6 bloques: AABB, BBAA, ABAB, ABBA, BABA y BAAB. Con este procedimiento se consiguen grupos balanceados cuando el tamaño de muestra es pequeño.
3. Estratificada: se estratifica la población de estudio según la(s) variable(s) que pueden afectar el resultado de interés. Dentro de cada estrato, se realiza una asignación aleatoria simple o en bloque.

La ocultación de la secuencia aleatoria (OSA), se define previo a la aleatorización y es factible en todo tipo de ensayo clínico. Evita de mejor manera las preferencias del participante o del investigador en la asignación de la intervención y contribuye al control del sesgo de confusión al inicio del estudio.

## **CIEGO O ENMASCARAMIENTO**

Es el conjunto de medidas que se toman para evitar sesgos de información que pueden inducir los investigadores y/o los participantes a lo largo del estudio, además protege la secuencia de la asignación aleatoria al tipo de tratamiento. Un ensayo clínico se puede clasificar según su grado de enmascaramiento:

1. Abierto: no tiene cegamiento, las personas involucradas en el estudio conocen la intervención que está recibiendo el participante.
2. Simple ciego: el participante o el personal que conduce el estudio, desconoce el tipo de intervención que recibe el sujeto.
3. Doble ciego: tanto el participante como el personal que conduce el estudio, desconocen la intervención que recibe el sujeto.
4. Triple ciego: el participante, el personal que conduce el estudio y el personal que analiza los resultados, desconocen la intervención que recibe el sujeto.

## **ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO**

Esta etapa es altamente recomendada y depende del grado de incertidumbre que exista respecto a ciertos elementos claves que, de persistir, llevarían al fracaso del objetivo perseguido. Es necesario estandarizar los puntos críticos de este procedimiento y cumplir con los requisitos mínimos. La realización de un sondeo para evaluar la factibilidad de hacer o no el proyecto,

implica medir aspectos técnicos, recursos humanos y financieros adecuados para el éxito del proyecto.

En el caso de los ensayos clínicos multicéntricos, esta etapa es fundamental para definir los centros de investigación que podrán cumplir con las exigencias del protocolo.

Es muy probable que no se cuente aún con un protocolo final, pero sí debe existir una **Sinopsis del Protocolo Clínico** que puede ser entregada a investigadores de otros centros, previo acuerdo de confidencialidad, cuando ello sea necesario. El acuerdo de confidencialidad es un documento de índole legal, en que las partes se comprometen a mantener la confidencialidad del tema a tratar, y que se hace necesario y requerido cuando se establece la Buena Práctica Clínica de los ensayos clínicos.

La Sinopsis del Protocolo Clínico (*Clinical Protocol Synopsis*) es un documento de unas 2 a 3 páginas que resume los principales elementos de un eventual futuro protocolo. Los elementos pueden desarrollarse siguiendo el esquema conocido por su acrónimo EPICOTS <sup>2</sup>, diseñado para orientar la formulación de recomendaciones, pero que también puede ser útil para redactar la Sinopsis del Protocolo Clínico. Los elementos del protocolo abreviado, adaptando los elementos de EPICOT a los ensayos clínicos, serían:

**E: de Evidencia:** Abreviar la evidencia acumulada respecto al producto en desarrollo, en particular respecto a su indicación terapéutica y su tolerancia y eficacia estimada hasta este momento.

**P: de Población.** Describir la población objetivo (de donde derivarán los criterios de inclusión).

**I: de Intervención.** Describir el uso propuesto para el producto de investigación (formulación, vía de administración, posología(s) a estudiar).

**C: de Comparación.** Describir el producto de referencia contra el cual se comparará el producto en desarrollo. Este se debe usar según las instrucciones autorizadas en el registro sanitario de dicho producto.

**O: del inglés “Outcome”:** Resultado o desenlace, en español. Definir precisamente el resultado principal (cómo se mide, quien y cuándo se mide).

**T: de Tiempo.** Determinar claramente cuánto dura la participación de los voluntarios indicando cuánto tiempo dura el periodo de tratamiento y cuánto dura el periodo de seguimiento. Indicar cuántas veces el paciente visitará el centro de investigación. Es útil presentar el flujograma de visitas en un dibujo (ver más adelante en Capítulo 8.0: Fase preparatoria,

---

<sup>2</sup> Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, et al. How to formulate research recommendations. *BMJ*. 2006 Oct 14;333(7572):804-6.

sección *Redacción del protocolo de ensayo clínico siguiendo BPC ICH-E6*).

**S: del inglés “Study Type”:** Tipo de Estudio, en español. Elemento opcional de EPICOT que es esencial en un ensayo clínico. Indicar aquí si se plantea un estudio aleatorizado de ramas paralelas o un estudio cruzado u otro tipo. En el caso que sea un estudio “*add on*”, donde se continúa tratando a los pacientes con la “*terapia habitual*” y luego se asigna aleatoriamente el tratamiento en investigación a un grupo y no-tratamiento o placebo al otro grupo, se debe describir en qué consiste la “*terapia habitual*” e indicar también el tipo de ciego o enmascaramiento que se implementará y para quién. En general, indicar cualquier otra técnica propuesta para evitar introducir sesgos en el ensayo clínico.

Otro aspecto a considerar en este ítem es el cálculo del tamaño de muestra. En un ensayo clínico, debe considerarse la probabilidad de pérdidas de participantes, así el número de sujetos incluidos en el análisis ( $n'$ ), podría ser menor al número calculado inicialmente ( $n$ ) y, por tanto, afectar los resultados obtenidos.

Con una Sinopsis del Protocolo Clínico en mano, se pueden iniciar estudios de factibilidad en los centros pre-seleccionados. Los estudios de factibilidad pueden abordar diferentes aspectos:

- El elemento clave que debe ser evaluado en esta etapa es la capacidad de reclutamiento de los centros pues, si no se alcanza el tamaño de muestra proyectado, el estudio no tendrá la potencia estadística necesaria para demostrar la eficacia esperada y todo el esfuerzo desplegado habrá sido en vano.
- Un punto derivado del anterior es determinar si las expectativas de reclutamiento de cada centro están basadas en datos duros o en opiniones del equipo investigador. En el pasado se aplicaba un cuestionario al investigador del centro y había pocas maneras de verificar la exactitud de su opinión. En la actualidad, con el uso de fichas clínicas electrónicas y el fácil manejo de bases de datos es posible obtener estimaciones más precisas. No obstante, esta exploración de las fichas clínicas debe ser realizada por las personas autorizadas, resguardando así la confidencialidad de la información (ver más sobre este punto en *Normativas nacionales relativas a la investigación con seres humanos*). Existen patologías de notificación obligatoria en las que la obtención de datos para conocer la magnitud del problema es sencilla. Sin embargo, para otras patologías se recomienda realizar reuniones con especialistas, obtener datos desde los egresos hospitalarios, desde las consultas por causas definidas y de los GRD (Grupos Relacionados Diagnósticos).
- En algunos casos, el estudio de factibilidad puede hacerse a través de un estudio piloto donde se comprueban supuestos claves para el éxito del estudio. Por ejemplo, se puede medir la aceptabilidad del protocolo por los pacientes (tasa de rechazo del consentimiento informado, tasa de abandono temprano, tasa de adherencia a las visitas, etc.)



- Los estudios de la eficacia de vacunas suelen estar anteceditos por un estudio epidemiológico de campo que permite contar con tasas de incidencia más precisas, entre otras informaciones, para la planificación del ensayo clínico definitivo.

La factibilidad puede depender de muchos factores, los cuales deben ser abordados antes de emprender inútilmente acciones que demandan esfuerzo, gastos y tiempo, y expondrían a un riesgo innecesario a los sujetos de investigación. El investigador principal es el responsable de verificar cada uno de estos factores. Se recomienda hacer consultas sobre el interés o reparos éticos del estudio a las autoridades sanitarias o a cualquier otra instancia que intervendrá en la aprobación del protocolo del ensayo clínico, **antes de iniciar el resto de las actividades.**