



CONFERENCIA

DISEÑOS EXPERIMENTALES: APLICACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS

Autores: DrC. Dr. Javier Cruz Rodríguez¹ y MSc. Lic. María Margarita Ríos Cabrera²

¹ Doctor en Medicina. Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Cirugía General. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Investigador Auxiliar. Servicio Cirugía General. Hospital Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara. Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: javiercruzr@infomed.sld.cu

² Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Investigación y desarrollo de medicamentos. Investigador Auxiliar. Departamento de docencia e investigaciones. Coordinadora de investigación clínica. Hospital Clínico-Quirúrgico «Arnaldo Milián Castro». Santa Clara. Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: mariamrc@infomed.sld.cu

ASPECTOS A TRATAR

1. Experimento y ensayo clínico. Conceptos fundamentales. 1.1 Experimento. 1.1.1 Ensayo clínico. 1.2 Variables independiente, dependiente y ajena. 1.2.1 Formas de manipulación de la variable independiente. 1.2.2 Formas de clasificación de las variables dependientes (de resultado) en ensayos clínicos. 1.3 Grupos experimental y de control. 1.4 Contextos, alcance y enfoque de los experimentos.
2. Diseños experimentales. 2.1 Simbología a emplear en los diseños experimentales. 2.2 Requisitos de los experimentos. 2.3 Validez externa. 2.4 Clasificación. 2.4.1 Pre-experimentos. 2.4.2 Experimentos puros. 2.4.3 Cuasi-experimentos. 2.5 Tipos de diseños en ensayos clínicos. 2.6 Ejemplos de diseños experimentales en estudios reales de aplicación en ensayos clínicos. 2.7 Pasos de un experimento.



INTRODUCCIÓN

Motivación: *Posiblemente la experiencia del año 1537 del famoso cirujano Ambroise Paré sea el primer estudio experimental de una nueva terapia en seres humanos. Este fue realizado accidentalmente al tratar a soldados heridos en el campo de batalla en Piamonte. En presencia de un elevado número de heridos y con insuficiente disponibilidad del tratamiento convencional, tuvo que recurrir a un tratamiento no convencional. Se creía que los disparos de arcabuz estaban envenenados y para prevenir el daño y eliminar el supuesto veneno, los márgenes de la herida se cauterizaban con aceite caliente. Paré describió: «...me faltaba el aceite y me vi obligado a aplicar en su lugar un digestivo hecho de yemas de huevo, aceite de rosas y trementina. Esa noche no pude dormir con facilidad, temiendo que por falta de cauterización encontrara a los heridos sobre los que no había usado dicho aceite muertos por el veneno. Me levanté temprano para visitarlos, cuando, más allá de mi esperanza, encontré a aquellos a quienes les había aplicado el medicamento digestivo sintiendo poco dolor, sus heridas no estaban hinchadas ni inflamadas y habían dormido toda la noche. Los otros a quienes les había aplicado el aceite hirviendo tradicional estaban febriles con mucho dolor e hinchazón sobre sus heridas. Entonces decidí nunca más volver a quemar con tanta crueldad a los pobres heridos por los arcabuces»¹. Al culminar esta conferencia, aún el lector neófito en investigaciones, será capaz de identificar en la experiencia presentada elementos característicos de los diseños experimentales y los ensayos clínicos. Les invitamos a continuar la lectura.*

Actualmente los ensayos clínicos (EC) tienen amplia difusión internacional, se integran de forma compleja con los sistemas de salud y contribuyen a la calidad de la atención en el contexto asistencial. Específicamente en Cuba su impulso ha estado marcado por el desarrollo de la industria farmacéutica y biotecnológica nacional surgida a inicios de la década de los años 80 del pasado siglo. Esta industria es un sector de la economía donde se generan productos con un alto valor agregado basados en el conocimiento y desarrollo de la ciencia.

En las investigaciones aplicadas en salud no siempre se pueden ejecutar los diseños experimentales clásicos. Razones éticas, logísticas, conceptuales, circunstanciales, experiencia de los investigadores o políticas en muchas ocasiones inciden en la decisión sobre el diseño a emplear y repercuten en una mayor complejidad en la interpretación de sus resultados.

Cuando el investigador plantea el problema de investigación, define su alcance inicial, formula la o las hipótesis (si corresponde hacerlo) y planteado los objetivos, debe visualizar la mejor manera de contestar las preguntas de investigación que lo conduzcan al cumplimiento de estos últimos. Esto implica seleccionar o desarrollar uno o más diseños de investigación y aplicarlos al contexto particular de su estudio. El término diseño se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con la finalidad de responder al planteamiento del problema.

Un diseño cuidadosamente concebido debe contribuir a la obtención de resultados positivos aunque se debe tener en cuenta que ocasionalmente estos deben ser modificados por cambios eventuales en los procesos investigativos. La precisión, amplitud y profundidad de la información obtenida varía en función del diseño. Cada

¹ Hernández Botero JS. Sepsis, armas de fuego y microscopios: implicaciones de la sepsis en las revoluciones de la Medicina de los siglos XVI y XIX. Biosalud. 2010; 9(2): 96-111.



diseño tiene sus propias características distintivas por lo que no es lo mismo seleccionar un tipo de diseño que otro. Como se conoce, existe gran variedad de diseños para los procesos de investigación cuantitativa, cualitativa y mixta, sin embargo con la presente intervención se procura un acercamiento a los diseños cuantitativos experimentales, con un particular acercamiento a su aplicación en EC.

- Objetivos:**
1. Caracterizar a los diseños experimentales de investigación.
 2. Exponer aspectos particulares de los ensayos clínicos.
 3. Ejemplificar diseños experimentales de aplicación frecuente en ensayos clínicos mediante estudios reales.

DESARROLLO

1. Experimento y ensayo clínico. Conceptos fundamentales. 1.1 Experimento. 1.1.1 Ensayo clínico. 1.2 Variables independiente, dependiente y ajena. 1.2.1 Formas de manipulación de la variable independiente. 1.2.2 Formas de clasificación de las variables dependientes (de resultado) en ensayos clínicos. 1.3 Grupos experimental y de control. 1.4 Contextos, alcance y enfoque de los experimentos.

1.1 Experimento

El experimento, en el ámbito investigativo, se puede definir como la experiencia científica en la cual se provoca intencionalmente algún cambio y se observa e interpreta su resultado con una finalidad cognoscitiva.

También el término experimento se ha conceptualizado como un estudio en el que se manipulan intencionalmente una o más variables independientes (supuestas causas) para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre una o más variables dependientes (supuestos efectos) dentro de una situación de control para el investigador. Los aspectos relacionados con las variables que se mencionan se tratan a continuación.

1.1.1 Ensayo clínico

El concepto sobre ensayos clínicos (EC) ha sufrido transformaciones. La mayoría de las definiciones sobre este término tienen como limitaciones referirse fundamentalmente a EC controlados. La definición que sobre estos estudios ofrece las Conferencias Internacionales de Armonización (conocida como ICH, por sus siglas en inglés) es más abarcadora y conceptualiza un EC/estudio clínico como cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto en investigación, con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Este concepto es aceptado en Cuba para esta actividad.

1.2 Variables independiente, dependiente y ajena.

El método experimental se caracteriza por el control de variables. Estas son propiedades, atributos o características de los objetos o sujetos de estudio. Las variables se clasifican teniendo en cuenta diversos criterios que son ampliamente tratados en cursos de metodología de la investigación y estadística. Atendiendo a los



propósitos de la presente conferencia se muestran las variables que el investigador ha de tener en cuenta en su experimento, las que según Nocedo (2001) se clasifican en:

- Variable independiente (VI): factor manipulado por el investigador; se entiende como la causa. En los experimentos se manipulan tratamientos, estímulos, influencias o intervenciones.
- Variable dependiente (VD): factor sobre el cual ejerce su efecto la VI. Esta variable se mide.
- Variable ajena o extraña (VA): factor que puede contaminar la relación causa – efecto que el investigador debe evidenciar entre las VI y VD. Si no se conoce su efecto o no se controla, el experimento puede invalidarse.

En ensayos clínicos estas variables pueden ser nombradas respectivamente de exposición, de resultado o desenlace y de control.

Un elemento al que debe prestar especial atención el investigador al plantear su diseño experimental es el planteamiento de la definición operacional de la VI. En algunas ocasiones tratar de llevar un concepto teórico o abstracto a un estímulo experimental puede resultar complejo por lo que es necesario que especifique de forma clara qué se va a entender por esa variable en el experimento.

Artiles (2008) y Hernández-Sampieri (2014) hacen mención (además de la VI y la VD) a otro tipo de variable que nombran *variable interviniente* y que definen como moderadora de la relación causal o puente entre la VI y la VD cuyo desconocimiento o falta de control puede conducir a la invalidación del experimento. También Hernández-Sampieri (2014) se refiere a la *variable de control*, la que influye en la VD, pero es neutralizada por el diseño o por los procedimientos estadísticos.

En la figura 1 se muestran ejemplos sencillos sobre la relación entre la VI y la VD en posibles situaciones experimentales que pudieran representar EC.

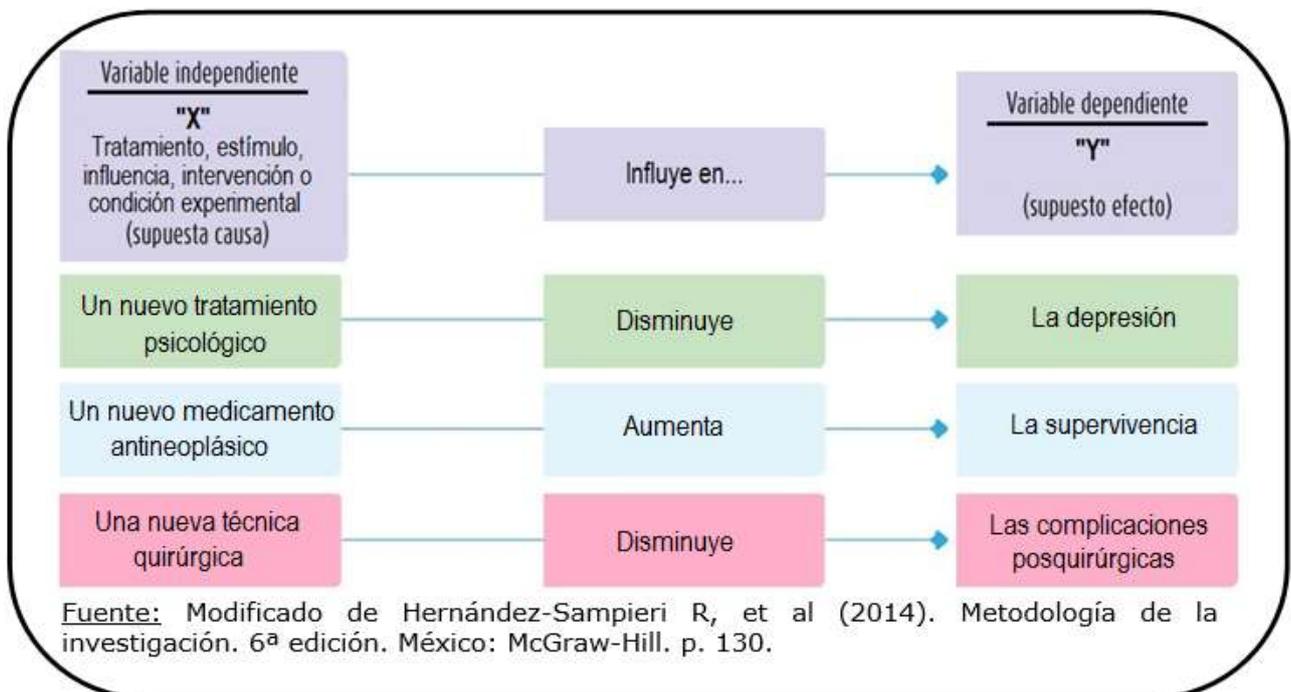


Figura 1. Ejemplos sobre la relación entre variables independientes y dependientes.



1.2.1 Formas de manipulación de la variable independiente.

Es importante definir la forma en la que se manipulará la VI. La manipulación de la VI puede realizarse en dos o más grados y por modalidades. El nivel mínimo de manipulación es de *presencia o ausencia*. Esto implica que un grupo se expone a la presencia de la VI y el otro no. En otras ocasiones es posible, deseable y necesario manipular la VI en cantidades o *más de dos grados*. Esto implica que varios grupos son expuestos a la presencia de la VI (con diferentes intensidades o cantidades) y generalmente otro grupo no. Esta forma de manipulación de la VI tiene la ventaja de que además de determinar si el tratamiento experimental tiene un efecto, también permite conocer si la magnitud del efecto depende de la intensidad del estímulo. Otra forma de manipular una VI consiste en exponer varios grupos a *diferentes modalidades* de la variable (sin que implique cantidad). En ocasiones, la manipulación de la VI conlleva una combinación de cantidades y modalidades de esta.

Para esclarecer más lo anteriormente planteado se propone como ejemplo el caso de la aplicación de un nuevo medicamento. Para probar su efecto, dos niveles de manipulación de la VI (*presencia o ausencia*) pueden ser suficientes. Se administraría a todos los individuos de un grupo la misma dosis del medicamento por la misma vía, mientras que el otro grupo no se sometería al tratamiento. Si lo que se quisiera evaluar fueran los efectos de distintas dosis de un medicamento se requeriría de *más de dos grados* de manipulación y tendríamos tantos grupos como dosis distintas (a administrar por la misma vía) y, además, el grupo en el que no se aplicaría dosis del producto. Pero, también podrían exponerse varios grupos a *diferentes modalidades* de la VI y administrar la misma dosis del medicamento por diferentes vías; de ese modo, por ejemplo, se crearía un grupo para la administración oral, otro para la sublingual y otro para la rectal.

Conviene aclarar que sobre los niveles de manipulación de la VI que deben utilizarse en un experimento no existe una regla general; estos estarán determinados por el planteamiento del problema y los recursos disponibles. Los estudios previos y la experiencia del investigador juegan un importante papel ya que cada nivel o grado implica un grupo más en el experimento.

1.2.2 Formas de clasificación de las variables dependientes (de resultado) en ensayos clínicos.

Las variables de resultado son consideradas el desenlace de la investigación, o sea, el evento clínico, médico, quirúrgico o de cualquier índole, que busca medir la efectividad y seguridad del tratamiento o intervención que se desea evaluar en un EC. El uso de una amplia gama de desenlaces tiende a ser más informativo que la determinación de uno único.

Fletcher (2008) agrupa los desenlaces en seis categorías (6D) en referencia a:

- Death (muerte): un mal resultado inoportuno.
- Disease (enfermedad): un conjunto de signos, síntomas y pruebas de laboratorio anormales.
- Discomfort (malestar): síntomas como dolor, náuseas, disnea, prurito o tinnitus.
- Disability (discapacidad): incapacidad para realizar las actividades habituales en la casa y en el trabajo.



- Dissatisfaction (insatisfacción): reacción emocional a la enfermedad (depresión o irritabilidad) y su importancia.
- Destitution (miseria): pertenece a la lista porque el costo financiero de la enfermedad (para los pacientes y para la sociedad) es una consecuencia importante de la misma.

Hincapié (2019) clasifica los diferentes tipos de desenlaces en nueve categorías no excluyentes:

- Eficacia y seguridad: el objetivo de estos estudios es obtener conocimiento adicional de la eficacia y seguridad de un medicamento o intervención. El Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) es el mejor diseño para evaluar cualquier intervención, debido a que permite valorar si es segura (seguridad) y si verdaderamente funciona (eficacia).
- Primario, co-primario, secundario y terciario: el desenlace primario debe ser el principal o más importante que represente el beneficio del tratamiento. Este puede ser generalmente de eficacia o de seguridad, es esencial para la toma de decisiones y debe cumplir con tres criterios: relevancia clínica, sensibilidad a los efectos del tratamiento y ser medibles e interpretables. Los desenlaces co-primarios son aquellos que presentan igual importancia terapéutica que los primarios. Los EC suelen tener varios resultados secundarios que proporcionan información sobre efectos terapéuticos de menor importancia, efectos adversos o tolerabilidad; su propósito es brindar mayor credibilidad a la interpretación de los hallazgos sobre el desenlace primario, dándoles soporte o apoyo. Los desenlaces terciarios son de menor importancia; usualmente son mediciones paraclínicas que se realizan durante el EC o desenlaces simples que conforman uno compuesto.
- Simple y compuesto: un desenlace simple se obtiene al medir un solo resultado. Los desenlaces compuestos constan de dos o más simples o únicos; sus componentes también se evalúan individualmente como simples para brindar mayor claridad al interpretar los resultados de los estudios.
- Positivo y negativo: los desenlaces deseables corresponden a los positivos (supervivencia, curación o remisión) mientras que los negativos hacen referencia a efectos no deseados (mortalidad, morbilidad, recaídas o fallas terapéuticas).
- Clínicamente significativo y subrogado: un desenlace clínicamente significativo es la medida directa de cómo un paciente se siente, funciona o vive y del cual se espera que prediga el efecto de la terapia; uno subrogado es una medida de laboratorio o un signo físico que se usa en los EC como un sustituto para el desenlace de interés clínico. Estas variables deben ser interpretadas con cautela. Para calificar su utilidad es importante considerar su plausibilidad biológica, es decir, la racionalidad científica del vínculo entre la variable y los eventos clínicos posteriores que se pretenden predecir y la consistencia con otros estudios.
- Objetivo y subjetivo: se basa en la medida en que la valoración de un resultado sea influenciada por el juicio de los investigadores. Los desenlaces evaluados objetivamente incluyen mediciones y cuantificaciones. Las medidas de resultados evaluadas subjetivamente incluyen los desenlaces reportados por el paciente o cuidador, tales como disnea, dolor, función y discapacidad.
- Medidas únicas, repetidas y conteos (sucesos): los resultados de medidas únicas se refieren a situaciones en las que el suceso se valora una sola vez, como el



estado vital o la incidencia de diferentes enfermedades. Otros sucesos pueden ocurrir más de una vez en una persona, por ejemplo: exacerbaciones de EPOC, crisis asmáticas o ingresos hospitalarios. Pudiera requerirse abordar el número de veces que ocurren en lugar de determinar si cada persona presentó alguno, es decir, en vez de tratarlos como datos de medida única, tratarlos como medidas repetidas (a estos últimos se les denomina datos de recuento o conteo).

- Dicotómico y continuo: los resultados dicotómicos (binarios) surgen cuando cada participante solo tiene una de dos posibilidades (vivo o muerto, presencia o ausencia de enfermedad, mejoría clínica o recaída). Los continuos se refieren a los datos que pueden tomar cualquier valor en un rango específico, cuando se trata de datos numéricos (peso, talla, niveles de colesterol, etcétera).
- Tiempo fijo y tiempo calendario: se hace referencia al horizonte temporal en el que se van a medir los desenlaces (minutos, horas, días, meses o años). Se trata de tiempo fijo cuando este se mide en todos los sujetos en el mismo período (a 30 días, 60 días, 90 días y 1 año), sin embargo, los participantes pueden ingresar en cualquier momento al estudio, por lo cual el tiempo de medición siempre será el mismo, pero se cumplirá en diferentes fechas para cada uno. El resultado de tiempo calendario es en el que los individuos ingresan al estudio y no se establece un lapso predeterminado, por lo que el desenlace se mide cuando el paciente lo presente durante un período preestablecido.

1.3 Grupos experimental y de control.

Otro aspecto a tener en cuenta es el de los grupos que participan en el experimento y se clasifican como:

- Grupo experimental (GE) es el que está expuesto a la VI o sea, es el que recibe el tratamiento, estímulo o intervención experimental.
- Grupo de control (GC), también conocido como grupo testigo, es en el que la VI está ausente.

Es importante tener presente que ambos grupos participan en el experimento y pese a que el GC no se expone al tratamiento experimental no significa que su participación pueda descuidarse; todo lo contrario, en ese grupo se realizan las mismas actividades que en el GE, excepto someterlo a la influencia de la VI. Posteriormente se observa si hubo o no alguna diferencia entre los grupos. Si la única diferencia que distingue al GE y al GC es la VI las diferencias que se detecten entre los grupos pueden atribuirse a esta última pero, si hay otras diferencias, no se podría hacer tal afirmación.

En relación a los EC para la clasificación del GC, las guías E10 de las Conferencias Internacionales de Armonización utilizan dos criterios: el tipo de control y el método para determinar este tipo de grupo. Existe la aleatorización (para los controles concurrentes) y el método externo o control histórico (para los controles no concurrentes y que no pertenecen a la población elegida para el grupo estudio). Otros autores además plantean la existencia de otros métodos externos como los controles reportados por la literatura y los ensayos autocontrolados. A continuación se caracterizan brevemente los métodos externos:

- Control histórico: serie o grupo de pacientes que actúan como grupo de comparación con la misma condición médica diagnosticados con anterioridad al inicio del estudio actual. Presenta varias limitaciones, tales como la no



homogeneidad de los grupos al no controlarse al inicio las variables confusoras en el GC y variabilidad en la sensibilidad diagnóstica de la enfermedad.

- Control con estudios reportados en la literatura: presenta mayores limitaciones que el anterior, al contarse únicamente con los resultados publicados, lo que dificulta aún más la comparabilidad de los grupos.
- Ensayos autocontrolados: este tipo de estudio realiza una comparación “antes-después” en el mismo paciente (se considera al paciente como su propio control), lo que conduce a un debilitamiento de la causalidad que se establece al usar GC.

Los GC más aceptados son los sugeridos por las guías E10 de las Conferencias Internacionales de Armonización, que propone cuatro variantes de GC concurrente:

- Grupo sin tratamiento: los pacientes se asignan al azar al grupo tratado y al grupo sin tratamiento, no puede aplicarse cegamiento y es alta la aparición de sesgos.
- Grupo placebo: los pacientes se asignan al azar al grupo tratado y al grupo placebo, con lo que se obtiene evidencia interna de sensibilidad, se puede identificar la magnitud del efecto farmacológico y la ocurrencia de reacciones adversas atribuibles al estudio y se minimizan sesgos, sin embargo, no siempre pueden generalizarse sus resultados, y no debe usarse este tipo de control cuando la enfermedad que se estudia ya tiene un tratamiento establecido.
- Grupo de diferentes dosis: estos estudios se clasifican en ensayos a dosis fijas, donde las dosis fijas ascendentes se asignan de manera aleatoria y se comparan con un grupo placebo o un grupo de tratamiento activo asignados también de forma aleatoria, y ensayos de dosis-respuesta que evalúan la relación entre una dosis única de producto en estudio administrada y la respuesta farmacológica obtenida igualmente en comparación con placebo o tratamiento activo.
- Grupo con tratamiento activo: en estas investigaciones, el grupo tratado se compara con la mejor propuesta de tratamiento existente en la práctica médica y se realiza asignación aleatoria en ambos grupos, de ser posible con cegamiento. En este tipo de estudios puede esperarse demostrar que el medicamento en estudio es superior al control (estudios de superioridad), o que los tratamientos no son diferentes (estudios de no inferioridad o equivalencia).

1.4 Contextos, alcance y enfoque de los experimentos.

En la literatura sobre la investigación se distinguen dos contextos generales en los que llega a tomar lugar un diseño experimental y como tal se clasifican en experimentos de laboratorio y experimentos de campo. Los experimentos de laboratorio se efectúan en condiciones controladas, en las cuales el efecto de las fuentes de invalidación interna (aspecto que será tratado más adelante) es eliminado, así como el de otras posibles variables independientes que no son manipuladas o no interesan. Los experimentos de campo se efectúan en situaciones reales en las que se manipulan una o varias variables independientes en condiciones tan cuidadosamente controladas como lo permite la situación. La diferencia esencial entre ambos contextos generales es la medida en que el ambiente es natural para los sujetos. Los experimentos de laboratorio generalmente logran un control más riguroso que los experimentos de campo pero estos últimos suelen tener mayor validez externa (aspecto a tratar más adelante). Las preferencias de los investigadores pueden favorecer el uso de uno de estos tipos de experimentos pero ambos han mostrado sobrada utilidad.

Aunque la clasificación de los experimentos se desarrollará más adelante conviene señalar que los experimentos propiamente dichos o puros (atendiendo a su alcance en



la investigación) se tratan de estudios explicativos, los cuasi-experimentos pueden ser explicativos o correlacionales y los pre-experimentos descriptivos o exploratorios.

Estos diseños se fundamentan en el enfoque cuantitativo y en el paradigma deductivo en los que el investigador debe procurar la validez, el rigor y el control de la situación de investigación.

La investigación clínica de un nuevo medicamento previamente no evaluado se divide generalmente en cuatro fases (numeradas de I a IV), aunque puede realizarse una fase inicial a estas (fase 0) que permite la eliminación temprana de variantes del producto con pobres resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos. Más detalles sobre ellas se muestran en el cuadro 1. Aunque las fases pueden ser conducidas secuencialmente, en algunas situaciones se pueden traslapar.

Estudios	Características
Fase 0	No tienen intencionalidad terapéutica ya que los participantes reciben durante un período de tiempo muy corto un número limitado de dosis muy bajas del producto de investigación. Sujetos: pequeño número de pacientes (de 6 a 12 como promedio). Objetivos: el principal radica en la determinación de la actividad farmacológica del medicamento en humanos. Tipo de estudio: exploratorio.
Fase I	Estudios de farmacología humana. Primera administración en humanos si no se han realizado estudios Fase 0. Sujetos: número reducido (decenas). Voluntarios sanos excepto en oncología o, si se trata de fármacos con toxicidad inaceptable en personas sanas, se estudian pacientes. Objetivos: evaluar seguridad y tolerancia. Definir dosis máxima tolerada. Tipo de estudio: exploratorio. Oncología: identificar la dosis con toxicidad limitante y llegar a una dosis recomendada para los estudios fase II. Conocer farmacocinética y farmacodinámica en el humano.
Fase II	Pequeños ensayos para evaluar la nueva terapia. Sujetos: número bajo de sujetos (decenas a cientos). Objetivos: primera evaluación de la eficacia. Ampliar conocimientos sobre la seguridad (determinar incidencia de efectos adversos), farmacocinética y farmacodinámica. Evaluar la dosis-respuesta e identificar la dosis que será evaluada en los ensayos fase III. Tipo de estudio: exploratorio.
Fase III	Grandes ensayos. Comparar la nueva terapia con la <i>standard</i> . Sujetos: número elevado de pacientes (cientos a miles). Objetivos: confirmar la eficacia comparada (frente a placebo o frente al fármaco <i>gold standard</i>). Detección de efectos adversos frecuentes y poco frecuentes (uno por mil). Tipo de estudio: confirmación terapéutica.
Fase IV	Ensayos clínicos en condiciones de uso autorizadas. Sujetos: número amplio de pacientes (miles). Criterios de selección lo más amplios posibles. Objetivos: Determinación de eficacia y seguridad (reacciones adversas muy poco frecuentes) en determinadas condiciones de uso o comparadas frente a otras terapias existentes. Tipo de estudio: uso terapéutico. Son frecuentes los diseños observacionales.

Cuadro 1. Fases clínicas del desarrollo de un medicamento



Los EC de fases tempranas en el desarrollo de nuevos medicamentos (fases 0, I y II), así como los realizados en la fase III, se consideran experimentos de laboratorio. En la fase I se comprueba si el fármaco es seguro, son el punto en los que por primera vez se involucra a personas, generalmente sanas y son llamados ensayos de farmacología humana según las ICH de 1996. En los EC fase II (exploración terapéutica según ICH) la evaluación se realiza en personas con la enfermedad o entidad clínica de interés y se persigue demostrar actividad farmacológica del producto de investigación, así como iniciar estudios de dosificación. Los ensayos fase III (confirmación terapéutica, ICH) constituyen la fase más extensa del desarrollo de un fármaco, donde se determina, comprueba y confirma su eficacia y seguridad frente a otro tratamiento de eficacia demostrada. Los EC fase IV (uso terapéutico según ICH) se consideran generalmente experimentos de campo, son estudios de post comercialización a gran escala, que a menudo permiten evaluar el impacto del tratamiento en indicadores de salud, como morbilidad y mortalidad.

En las especialidades quirúrgicas es posible distinguir tres variedades de EC. Aunque los EC farmacológicos realizados en pacientes quirúrgicos son los más frecuentes, en otros se compara una técnica quirúrgica con un tratamiento farmacológico y, en la variedad más característica del EC en el ámbito quirúrgico, se comparan dos técnicas quirúrgicas. Este último constituye el paradigma del "EC quirúrgico" y es la variante más compleja de todas.

2. Diseños experimentales. 2.1 Simbología a emplear en los diseños experimentales. 2.2 Requisitos de los experimentos. 2.3 Validez externa. 2.4 Clasificación. 2.4.1 Pre-experimentos. 2.4.2 Experimentos puros. 2.4.3 Cuasi-experimentos. 2.5 Tipos de diseños en ensayos clínicos. 2.6 Ejemplos de diseños experimentales en estudios reales de aplicación en ensayos clínicos. 2.7 Pasos de un experimento.

2.1 Simbología a emplear en los diseños experimentales.

A continuación se presenta en el cuadro 2 la simbología básica para diseños experimentales que generalmente se emplea en los textos especializados:

R	Asignación de los sujetos al grupo de manera aleatoria o al azar. Proviene del inglés randomization (aleatorización) por lo que no sería incorrecto representarlos con "A"
E	Asignación de los sujetos a los grupos por emparejamiento.
G	Grupo de sujetos o casos (G ₁ , grupo 1; G ₂ , grupo 2; etcétera).
X	Tratamiento, estímulo, influencia o condición experimental (presencia de algún nivel o modalidad de la variable independiente).
O	Una medición de los sujetos de un grupo (prueba, cuestionario, observación, etcétera). Si aparece antes del estímulo o tratamiento, se trata de una preprueba (previa al tratamiento). Si aparece después del estímulo se trata de una posprueba (posterior al tratamiento).
-	Ausencia de estímulo (nivel "cero" en la variable independiente). Indica que se trata de un grupo de control o testigo.

Cuadro 2. Simbología básica para diseños experimentales.



Como se verá a continuación, la secuencia horizontal (de izquierda a derecha) de las mediciones indica tiempos distintos y cuando en los grupos aparecen los símbolos correspondientes alineados verticalmente, esto indica que tienen lugar en el mismo momento del experimento.

En el cuadro 3 se representan diseños experimentales de EC hipotéticos teniendo en cuenta las formas de manipulación de la VI ejemplificadas en el epígrafe 1.2.1 y la simbología aquí presentada. En todos los casos los grupos están compuestos por 30 individuos; en los casos los individuos fueron asignados a los grupos al azar. Se puede observar que todas las pruebas se efectuaron con posterioridad a la administración del tratamiento experimental. En el caso III se puede observar que las mediciones O_1 - O_4 , O_5 - O_8 y O_9 - O_{12} se efectuaron en tiempos distintos, hipotéticamente buscando el efecto de la administración del producto a las 4, 8 y 12 horas respectivamente.

I.	R G_1 (n=30)	X (Dosis 1 del nuevo medicamento, vía oral)	O_1		
	R G_2 (n=30)	-	O_2		
II.	R G_1 (n=30)	X_1 (Dosis 1 del nuevo medicamento, vía oral)	O_1		
	R G_2 (n=30)	X_2 (Dosis 2 del nuevo medicamento, vía oral)	O_2		
	R G_3 (n=30)	-	O_3		
III.	R G_1 (n=30)	X_1 (Dosis 1 del nuevo medicamento, vía oral)	O_1	O_5	O_9
	R G_2 (n=30)	X_2 (Dosis 1 del nuevo medicamento, vía sublingual)	O_2	O_6	O_{10}
	R G_3 (n=30)	X_3 (Dosis 1 del nuevo medicamento, vía rectal)	O_3	O_7	O_{11}
	R G_4 (n=30)	-	O_4	O_8	O_{12}

Cuadro 3. Diseños experimentales hipotéticos.

2.2 Requisitos de los experimentos.

Los experimentos han de cumplir con tres requisitos. Estos son:

- **Primer requisito:** *la manipulación intencional de una o más VI.* Cuando en realidad existe una relación causal entre una VI y una VD, al variar intencionalmente la primera, la segunda también variará.
- **Segundo requisito:** *la medición del efecto que la VI tiene en la VD.* Esto es igualmente importante y como en la VD se observa el efecto, la medición debe ser adecuada, válida y confiable.
- **Tercer requisito:** *el control o la validez interna de la situación experimental.* Lograr control en un experimento implica contener la influencia de otras variables extrañas en las variables dependientes para conocer en realidad si las variables independientes que nos interesan tienen o no efecto en las dependientes. Cuando hay control es posible determinar la relación causal; cuando no se logra el control, no se puede conocer dicha relación. Las principales fuentes de amenazas a la validez interna se muestran en la tabla 1.

El control en un experimento logra la validez interna y se alcanza mediante:

1. Varios grupos de comparación (dos como mínimo).
2. Equivalencia de los grupos en todo, excepto en la manipulación de la o las VI.



Tabla 1. Principales fuentes de invalidación interna.

Fuente o amenaza a la validez interna	Descripción de la amenaza	En respuesta, el investigador debe:
Historia	Eventos o acontecimientos externos que ocurran durante el experimento e influyan solamente a algunos de los participantes.	Asegurarse de que los participantes de los grupos experimentales y de control experimenten los mismos eventos.
Maduración	Los participantes pueden cambiar o madurar durante el experimento y esto afectar los resultados.	Seleccionar participantes para los grupos que maduren o cambien de manera similar durante el experimento.
Inestabilidad del instrumento de medición	Poca o nula confiabilidad del instrumento.	Elaborar un instrumento estable y confiable.
Inestabilidad del ambiente experimental	Las condiciones del ambiente o entorno del experimento no sean iguales para todos los grupos participantes.	Lograr que las condiciones ambientales sean las mismas para todos los grupos.
Administración de pruebas	Que la aplicación de una prueba o instrumento de medición antes del experimento influya las respuestas de los individuos cuando se vuelve a administrar la prueba después del experimento (por ejemplo, recuerden sus respuestas).	Tener pruebas equivalentes y confiables, pero que no sean las mismas y que los grupos que se comparen sean equiparables.
Instrumentación	Que las pruebas o instrumentos aplicados a los distintos grupos que participan en el experimento no sean equivalentes.	Administrar la misma prueba o instrumento a todos los individuos o grupos participantes.
Regresión	Seleccionar participantes que tengan puntuaciones extremas en la variable medida (casos extremos) y que no se mida su valoración real.	Elegir participantes que no tengan puntuaciones extremas o pasen por un momento anormal.
Selección	Que los grupos del experimento no sean equivalentes.	Lograr que los grupos sean equivalentes.
Mortalidad	Que los participantes abandonen el experimento.	Reclutar suficientes participantes para todos los grupos.
Difusión de tratamientos	Que los participantes de distintos grupos se comuniquen entre sí y esto afecte los resultados.	Durante el experimento mantener a los grupos tan separados entre sí como sea posible.
Compensación	Que los participantes del grupo de control perciban que no reciben nada y eso los desmoralice y afecte los resultados.	Proveer de beneficios a todos los grupos participantes.
Conducta del experimentador	Que el comportamiento del experimentador afecte los resultados.	Actuar igual con todos los grupos y ser "objetivo".

Fuente: Hernández-Sampieri R, et al (2014). Metodología de la investigación. 6ª edición. México: McGraw-Hill; 2014. p. 137.



Debe disponerse siempre de un grupo de comparación porque si solamente se tiene un grupo no es posible saber con certeza si influyeron las fuentes de invalidación interna u otras causas ajenas a la VI manipulada.

Es conveniente insistir en que los grupos deben ser similares en todo excepto en la manipulación de la o las VI, lo que asegurará que las diferencias entre los grupos se atribuyan a su influencia y no a otros factores. El investigador ha de asegurar que los grupos sean equivalentes al inicio del experimento y durante su desarrollo y que les sean aplicados los mismos instrumentos de medición de la misma manera.

La equivalencia inicial puede lograrse mediante dos métodos: la asignación al azar o aleatoria y el emparejamiento o apareo.

La asignación al azar asegura probabilísticamente que los grupos sean equivalentes con lo que impide que las VA (conocidas o desconocidas) afecten de manera sistemática los resultados del estudio al distribuirse aproximadamente de la misma manera en todos los grupos del experimento, por lo que no pueden ejercer ninguna influencia diferencial en las variables dependientes. Se puede realizar la asignación de individuos a los grupos del experimento de diferentes formas: el lanzamiento de una moneda para cada participante (previa designación de un grupo a un lado específico de la moneda), el lanzamiento de dados, la extracción de fichas o papeles con los nombres de los grupos o de los participantes escritos, o mediante programas para computadoras que generan números aleatorios. La asignación aleatoria funciona mejor cuanto mayor sea el tamaño de los grupos. Se recomienda que para cada grupo se tengan por lo menos 15 personas. En la Figura 2 se muestra una forma de asignar aleatoriamente los individuos a los grupos del experimento.

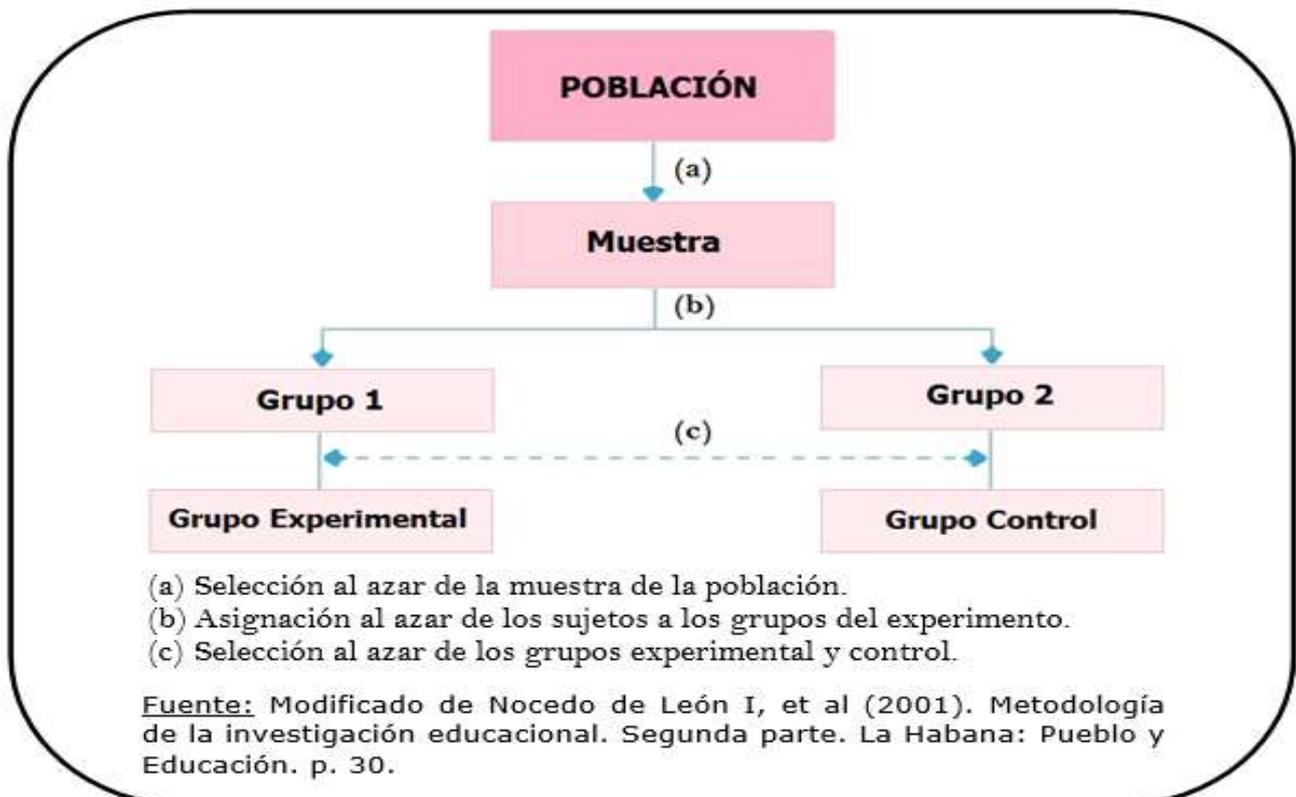


Figura 2. Asignación de los individuos a los grupos del experimento.



En estudios clínicos multicéntricos los procedimientos de aleatorización deben centralizarse. Esto puede conllevar a la generación de esquemas aleatorios específicos para cada centro o la implementación de la aleatorización telefónica en la que cada unidad colaboradora se comunica por esa vía con la oficina coordinadora para la siguiente asignación.

A veces no es posible asignar individuos a tratamientos sino que se debe asignar un grupo de sujetos en un estudio aleatorizado por grupos. Además de conocer los métodos que se usan, también es importante establecer cómo se implementará la secuencia aleatoria: concretamente, quién generará la secuencia de asignación, quién reclutará los participantes y quién asignará a los participantes a los grupos del estudio. Cualquiera sea la calidad metodológica del proceso de aleatorización, si no se logra separar la creación de la secuencia de asignación de la asignación al grupo de estudio es probable que se produzca un sesgo.

Otra de las estrategias que se deben establecer eficientemente para definir relaciones causa-efecto es el enmascaramiento o cegamiento de los grupos de estudio. Esta permite minimizar los posibles sesgos de información y posibilita la comparabilidad de los resultados, particularmente cuando la variable de resultado principal se mide con datos que dependen de la percepción del paciente (dolor, efectos adversos, calidad de vida) o de la participación del equipo de salud (identificación de signos y síntomas como dificultad respiratoria, medición de presión arterial que pueden modificarse, entre otras cosas, por la experiencia). Sin embargo, aun cuando la variable de desenlace se mida de manera dura u objetiva (como los resultados de exámenes de laboratorio, la sobrevida, la morbilidad), lo ideal es que todo EC siempre sea cegado. Según el tipo de cegamiento, se clasifican los EC aleatorizados en:

- Abierto o no ciego: el investigador y el paciente conocen el grupo al que ha sido asignado el paciente, y por tanto la intervención que recibe.
- Simple ciego: solo el investigador conoce el grupo al que ha sido asignado el paciente. En este caso existe un posible sesgo de información debido a una evaluación diferencial de un paciente respecto a otro según el interés del investigador.
- Doble ciego: el investigador y el paciente desconocen el grupo al que ha sido asignado el paciente. Al desconocer la intervención recibida por cada paciente se evitan posibles sesgos.
- Triple ciego: el investigador, el paciente y una tercera persona involucrada (el que analiza los datos, el que evalúa la variable de resultado) desconocen el grupo al que ha sido asignado el paciente.

Cuando no es posible efectuar la asignación al azar puede recurrirse al emparejamiento. El proceso consiste en igualar a los grupos en relación con alguna variable específica que puede influir de modo decisivo en la o las variables dependientes. El primer paso es elegir la variable concreta de acuerdo con algún criterio teórico. El segundo paso consiste en obtener una medición de la variable elegida (que puede existir o efectuarse antes del experimento) para emparejar a los grupos. El tercer paso es ordenar a los participantes en relación a la variable sobre la cual se va a efectuar el emparejamiento (en atención a los valores obtenidos en la medición). El cuarto paso consiste en buscar un equilibrio entre los grupos mediante la formación de parejas, ternas, cuartetos, etcétera de participantes según la variable de apareamiento y asignar a cada integrante de estos conjuntos a los grupos del experimento. También es posible el emparejamiento de los grupos en atención a dos o



más variables, pero deben estar sumamente relacionadas porque de lo contrario resultaría muy difícil el emparejamiento. Conforme más variables se utilizan para aparear grupos, el procedimiento es más complejo. No siempre es posible hacer un emparejamiento exacto pero siempre se debe procurar la mayor rigurosidad posible. No es usual la aplicación de este método en los EC.

2.3 Validez externa.

En un experimento el investigador debe preocuparse por lograr la validez interna del mismo, es decir, la confianza en los resultados. Pero la validez interna es sólo una parte de la validez del experimento porque además, es deseable que tenga validez externa. La validez externa se refiere a la posibilidad de generalizar los resultados de un experimento a situaciones no experimentales, así como a otras personas, casos y poblaciones. Hay diversos factores que llegan a amenazar la validez externa; los más comunes se mencionan en la tabla 2.

Tabla 2. Principales fuentes de invalidación externa.

Fuente o amenaza a la validez externa	Descripción de la amenaza
Efecto reactivo o de interacción de las pruebas	Cuando la preprueba aumenta o disminuye la sensibilidad o reacción de los participantes a la variable experimental y los resultados obtenidos para una población con preprueba no pueden generalizarse a quienes forman parte de esa población pero sin preprueba.
Efecto de interacción entre los errores de selección y el tratamiento experimental	Elegir personas con una o varias características que hagan que el tratamiento experimental produzca un efecto, que no se daría si las personas no tuvieran esas características. A veces este factor se presenta cuando se reclutan voluntarios para la realización de los experimentos.
Efectos reactivos de los tratamientos (Hawthorne)	“Artificialidad” de las condiciones que puede hacer que el contexto experimental resulte atípico respecto a la manera en que se aplica regularmente el tratamiento.
Interferencia de tratamientos múltiples	Que algunos tratamientos nulifiquen el efecto de otros.
Imposibilidad de replicar los tratamientos	Cuando los tratamientos son tan complejos que no pueden replicarse en situaciones no experimentales.
Efectos de novedad e interrupción	Un nuevo tratamiento puede tener resultados positivos simplemente por ser percibido como novedoso, o bien, lo contrario: tener un efecto negativo porque interrumpe las actividades normales de los participantes.
El experimentador	Que genere alteraciones o cambios que no se presentan en situaciones no experimentales. Es decir que el tratamiento solamente tenga efecto con la intervención del experimentador.
Interacción entre la historia o el lugar y los efectos del tratamiento experimental	Imposibilidad de duplicar un experimento conducido en un contexto en particular (tiempo y lugar) o que los resultados del experimento no pueden generalizarse a otros lugares o ambientes.

Fuente: Hernández-Sampieri R, et al (2014). Metodología de la investigación. 6ª edición. México: McGraw-Hill; 2014. p. 149.



Para lograr una mayor validez externa conviene: tener grupos lo más parecidos posible a la poblaciones a las que se desea generalizar, repetir el experimento varias veces con diferentes grupos o en distintos ambientes, tratar que el contexto experimental semeje lo más posible al contexto específico al que se pretende generalizar y que quienes participan sientan lo menos posible que se está experimentando con ellos.

2.4 Clasificación.

Existen varias clasificaciones para los diseños experimentales en la literatura especializada, sin embargo en la presente conferencia se prefiere presentar la tipología de Campbell y Stanley (1966), también asumida por Hernández-Sampieri (2014), quienes los dividen en tres clases: pre-experimentos, experimentos puros o verdaderos[§] y cuasi-experimentos.

2.4.1 Pre-experimentos.

En estos estudios el investigador sólo trabaja con grupos experimentales y no hay manipulación de la VI por lo que no son adecuados para el establecimiento de relaciones causales al mostrar vulnerabilidad en cuanto a su control y validez interna, por lo que sus resultados deben observarse con precaución. Algunos autores consideran que deben usarse sólo como estudios exploratorios previos a otros experimentos con mayor control. Estos diseños se presentan y diagraman a continuación:

- Pre-experimento con una sola medición (posprueba):

G X 0

En este diseño se administra un estímulo o tratamiento a un grupo y después se aplica una medición de la o las VD en ese grupo. Además de lo planteado al inicio del epígrafe no hay una referencia previa de cuál era el nivel que tenían la o las VD en el grupo antes del estímulo experimental. No es posible establecer causalidad con certeza ni se controlan las fuentes de invalidación interna.

- Pre-experimento con dos mediciones (preprueba y posprueba):

G 0₁ X 0₂

A un grupo se le aplica una prueba previa al tratamiento experimental y otra con posterioridad a este. La ventaja de este diseño sobre el anterior radica en la existencia de un punto de referencia inicial que permite conocer el nivel que tenía el grupo en la o las VD antes del estímulo. No obstante, tampoco es conveniente para establecer causalidad ya que no hay manipulación de la VI, ni grupo de comparación; es posible que actúen fuentes de invalidación interna como la historia (entre 0₁ y 0₂ podrían ocurrir otros acontecimientos causantes de cambios además del tratamiento experimental). Además existe el riesgo de elegir a un grupo atípico o que en el momento del experimento no se encuentre en su estado normal.

2.4.2 Experimentos puros.

Los experimentos propiamente dichos o "puros" son aquellos que reúnen los dos requisitos para lograr el control y la validez interna: la presencia de grupos de comparación para la manipulación de la VI y la equivalencia entre ellos. Estos diseños

[§] Se prefiere utilizar el término "experimentos puros" a "experimentos verdaderos" (que es el término original) porque puede generar confusión entre los principiantes y conducir a criterios erróneos de que los otros diseños experimentales son falsos o de poco valor.



pueden incluir una o más VI y una o más VD. A continuación se presentan y diagraman estos diseños:

- Diseño con posprueba únicamente y grupo de control:

$$RG_1 \quad X \quad 0_1$$

$$RG_2 \quad - \quad 0_2$$

Esta es una representación para dos grupos pero de forma más general (atendiendo a varios niveles o modalidades de manipulación de la VI) se representa:

$$RG_1 \quad X_1 \quad 0_1$$

$$RG_2 \quad X_2 \quad 0_2$$

• • •

$$RG_k \quad X_k \quad 0_k$$

$$RG_{k+1} \quad - \quad 0_{k+1}$$

Este diseño incluye dos o más GE y un GC. Los sujetos se asignan a los grupos de manera aleatoria (siempre que sea posible) o por emparejamiento, se aplica el estímulo experimental y cuando concluye la manipulación en todos los grupos se aplica una medición (con el mismo instrumento, al mismo tiempo y en las mismas condiciones) sobre la o las VD en estudio. Con el diseño generalmente se logra eliminar el impacto de todas las fuentes de invalidación interna.

La comparación entre las pospruebas de ambos grupos (0_1 y 0_2) nos indica si hubo o no efecto de la manipulación. Si ambas difieren ($0_1 \neq 0_2$), esto indica que el tratamiento experimental tuvo un efecto a considerar. Si no hay diferencias ($0_1 = 0_2$), ello indica que no hubo un efecto del tratamiento experimental.

- Diseño con preprueba-posprueba y grupo de control:

$$RG_1 \quad 0_1 \quad X \quad 0_2$$

$$RG_2 \quad 0_3 \quad - \quad 0_4$$

Esta es la representación para el diseño con dos grupos pero de forma más general (atendiendo a varios niveles o modalidades de manipulación de la VI) se representa:

$$RG_1 \quad 0_1 \quad X_1 \quad 0_2$$

$$RG_2 \quad 0_3 \quad X_2 \quad 0_4$$

• • • •

$$RG_k \quad 0_{2k-1} \quad X_k \quad 0_{2k}$$

$$RG_{k+1} \quad 0_{2k+1} \quad - \quad 0_{2(k+1)}$$

Este diseño incluye dos o más GE y un GC. Los sujetos se asignan a los grupos de manera aleatoria (siempre que sea posible) o por emparejamiento y se les aplica una medición (preprueba) simultáneamente, luego se administra el estímulo experimental y cuando concluye la manipulación en todos los grupos se aplica una posprueba (con el mismo instrumento, al mismo tiempo y en las mismas condiciones) sobre la o las VD en estudio. Con el diseño generalmente se logra eliminar el impacto de todas las fuentes de invalidación interna. Si el GC es excluido, el diseño se nombraría "diseño de preprueba-posprueba con grupos distribuidos aleatoriamente".



La adición de la preprueba ofrece dos ventajas: primera, sus puntuaciones sirven para fines de control en el experimento (al comparar las prepruebas se evalúa qué tan adecuada fue la asignación aleatoria, lo cual es particularmente conveniente al trabajar con grupos pequeños) y, la segunda, reside en que es posible analizar el puntaje-ganancia de cada grupo (la diferencia entre las puntuaciones de la preprueba y la posprueba).

- Diseño de cuatro grupos:

RG ₁	0 ₁	X	0 ₂
RG ₂	0 ₃	-	0 ₄
RG ₃		X	0 ₅
RG ₄		-	0 ₆

Este diseño consiste en la mezcla de los dos diseños anteriores y fue propuesto en 1949 por Solomon. La ventaja de este diseño es que el experimentador tiene la posibilidad de verificar los posibles efectos de la preprueba sobre la posprueba, puesto que a unos grupos se les administra un test previo y a otros no. Con el diseño generalmente se logra eliminar el impacto de todas las fuentes de invalidación interna.

- Diseños experimentales de series cronológicas.

Los tres diseños experimentales anteriormente presentados se emplean para analizar efectos inmediatos o a corto plazo. Cuando es interés del experimentador analizar los efectos en el mediano o largo plazos, porque supone que la influencia de la VI sobre la VD tarda en manifestarse, es conveniente que adopte diseños con varias pospruebas. Estos diseños pueden aplicarse en casos de evaluar programas de difusión de innovaciones, tratamientos médicos, métodos educativos, procesos industriales, introducción de tecnologías o estrategias psicoterapéuticas.

Estos diseños funcionan con dos o más grupos y los participantes son asignados al azar. Como transcurre mucho más tiempo entre el inicio y la terminación del experimento, el investigador debe tener cuidado con sucesos o situaciones que afecten de forma diferente a los grupos. Igualmente puede suceder cuando el estímulo tiene larga duración porque con el paso del tiempo es más difícil mantener la equivalencia inicial de los grupos.

Las pospruebas pueden ser tantas como se requiera y sea posible aplicar. Estos son los *diseños experimentales de series cronológicas múltiples* y un diagrama, ejemplificando con el diseño preprueba-posprueba y GC, podría resultar así:

RG ₁	0 ₁	X	0 ₃	0 ₅	0 ₇
RG ₂	0 ₂	-	0 ₄	0 ₆	0 ₈

En el caso de que se requiriese analizar la evolución de los *grupos* antes y después del tratamiento experimental se pudiesen aplicar varias prepruebas y pospruebas como se ejemplifica a continuación:

RG ₁	0 ₁	0 ₄	0 ₇	X ₁	0 ₁₀	0 ₁₃	0 ₁₆
RG ₂	0 ₂	0 ₅	0 ₈	X ₂	0 ₁₁	0 ₁₄	0 ₁₇
RG ₃	0 ₃	0 ₆	0 ₉	-	0 ₁₂	0 ₁₅	0 ₁₈

También, en otras situaciones el investigador quiere conocer el efecto sobre las VD que tiene la administración en varias oportunidades del estímulo experimental.



Estos son los *diseños de series cronológicas con repetición del estímulo* que se diagraman a continuación:

RG₁ 0₁ X₁ 0₄ X₁ 0₇ X₁ 0₁₀ X₁ 0₁₃
 RG₂ 0₂ X₂ 0₅ X₂ 0₈ X₂ 0₁₁ X₂ 0₁₄
 RG₃ 0₃ - 0₆ - 0₉ - 0₁₂ - 0₁₅

En algunos casos se podría prescindir de las prepruebas y el experimentador, por alguna justificación teórica o empírica, podría aplicar pospruebas a intervalos regulares como se presenta a continuación:

RG₁ X₁ 0₁ X₁ X₁ X₁ 0₄ X₁ X₁ X₁ 0₇
 RG₂ X₂ 0₂ X₂ X₂ X₂ 0₅ X₂ X₂ X₂ 0₈
 RG₃ - 0₃ - - - 0₆ - - - 0₉

O bien, aplicar las pospruebas a intervalos irregulares:

RG₁ X₁ X₁ 0₁ X₁ 0₄ X₁ X₁ X₁ 0₇ X₁ 0₁₀
 RG₂ X₂ X₂ 0₂ X₂ 0₅ X₂ X₂ X₂ 0₈ X₂ 0₁₁
 RG₃ - - 0₃ - 0₆ - - - 0₉ - 0₁₂

Cuando se desea analizar el efecto de la aplicación de distintos tratamientos experimentales a todos los grupos o participantes es posible utilizar los *diseños con tratamientos múltiples*.

La aplicación de tratamientos puede ser a varios grupos. La secuencia de los tratamientos experimentales puede o no ser la misma para todos los grupos y es posible administrar una o más pospruebas con posterioridad a cada tratamiento experimental.

A continuación se diagraman dos ejemplos de este tipo de diseño de tratamientos múltiples con la misma secuencia:

RG₁ X₁ 0₁ X₂ 0₄ X₃ 0₇
 RG₂ X₁ 0₂ X₂ 0₅ X₃ 0₈
 RG₃ X₁ 0₃ X₂ 0₆ X₃ 0₉

Y con secuencia diferente:

RG₁ X₁ 0₁ X₂ 0₄ X₃ 0₇
 RG₂ X₂ 0₂ X₃ 0₅ X₁ 0₈
 RG₃ X₃ 0₃ X₂ 0₆ X₁ 0₉

Otra modalidad de aplicación de tratamientos múltiples es la que se efectúa en un solo grupo. En dependencia del momento de la investigación el grupo hace las veces de GE o de GC. Este diseño se diagrama así:

G (único) X₁ 0₁ X₂ 0₂ - 0₃ X₃ 0₄ - ... - 0_j X_k 0_m

- Diseños factoriales.

Hasta ahora se ha considerado que en la investigación se pretendiese analizar experimentalmente el efecto que sobre las VD tendría la manipulación de una VI, pero con mucha frecuencia se requiere medir el efecto que produce la manipulación de más de una VI. En los diseños factoriales se manipulan dos o más VI e incluyen dos o más niveles o modalidades de presencia en cada una de ellas. La preparación



básica de un diseño factorial consiste en que todos los niveles o modalidades de cada variable independiente son tomados en combinación con todos los niveles o modalidades de las otras variables independientes.

En el diseño factorial más simple se manipulan dos variables (cada una con dos niveles). A este diseño se le conoce como "diseño factorial 2×2 ". Si se presentara un "diseño factorial $4 \times 3 \times 2$ ", se estaría haciendo mención a un diseño con tres VI con cuatro, tres y dos niveles de manipulación respectivamente.

El número de grupos o condiciones que se forman en un diseño factorial es igual a todas las posibles combinaciones que surgen cuando se cruzan los niveles de una VI con los niveles de las otras variables del mismo tipo. Así, en un diseño 2×2 tendremos cuatro grupos, en un diseño 3×2 resultarán seis grupos y en un diseño $3 \times 3 \times 3$ se requerirán 27 grupos. Debe observarse que el resultado de la multiplicación es el número de grupos resultante. También se debe tener en cuenta que es posible añadir además GC en estos diseños.

Los diseños factoriales son sumamente útiles porque permiten al investigador evaluar los efectos de cada VI sobre la VD por separado, así como los efectos de las VI de manera conjunta. Por medio de estos diseños se observan los efectos de interacción entre las variables independientes.

Un ejemplo de diseño factorial 2×2 sería determinar el efecto de dos medicamentos distintos (medicamentos A y B) que constituyen las dos VI, sobre la consecución de un determinado efecto que podría ser la eliminación de un síntoma específico, lo que constituye la VD. Los niveles de manipulación de ambas VI serían sus dosis (dosis 1 y dosis 2). En este caso si se añadiera un GC fuese necesario contar con cinco grupos. Este ejemplo podría ser diagramado de la siguiente forma:

		Variable independiente A - Medicamento A	
		A ₁	A ₂
Variable independiente B - Medicamento B	B ₁	A ₁ B ₁	A ₂ B ₁
	B ₂	A ₁ B ₂	A ₂ B ₂
Grupo de Control			

Como se puede apreciar los números colocados en los subíndices representan los niveles de manipulación (dosis 1 y dosis 2) de las VI y cada combinación de A y B implica la correspondencia de un GE.

2.4.3 Cuasi-experimentos.

Los cuasi-experimentos son muy parecidos a los experimentos propiamente dichos o puros. En estos diseños también se manipula, al menos, una VI para observar su efecto sobre una o más VD. Sólo difieren de los experimentos puros en el grado de seguridad que puede tenerse sobre la equivalencia inicial de los grupos, ya que a ellos no hay asignación al azar de los sujetos ni emparejamiento porque los grupos ya



están conformados antes del experimento (son grupos intactos); las razones por la que surgen y el modo en que se integran esos grupos es independiente del experimento. Se puede afirmar que existen tantos diseños cuasi-experimentales como experimentales puros. Estos pueden ser deducidos de los correspondientes diseños experimentales puros anteriormente tratados con solo quitarles la "R" o las "E" de asignación al azar o emparejamiento. Las comparaciones, interpretaciones y los análisis son prácticamente equiparables.

Estos diseños se nombran de ese modo porque su validez es menor que la de los experimentos puros y se utilizan cuando no es posible la asignación aleatoria o por emparejamiento de los participantes a los grupos. El investigador que emplea estos diseños debe luchar con problemas de la selección (y su interacción con otros factores) como posible fuente de interpretación equivocada, así como con posibles efectos de la regresión. El investigador debe intentar establecer la semejanza entre los grupos, para lo que debe considerar las características o variables que estén relacionadas con las variables estudiadas. También debe prestar mucha atención a la interpretación de los resultados para no caer en conclusiones erróneas. Las limitaciones deben ser identificadas con claridad, la equivalencia de los grupos debe discutirse y la posibilidad de generalizar los resultados, así como la representatividad, deben argumentarse con basamento lógico. Cuando el investigador no cuente con grupos equiparables no debe plantear una investigación con fines explicativos, sino limitarla a propósitos descriptivos y/o correlacionales.

2.5 Tipos de diseños en ensayos clínicos.

El diseño de un EC es muy importante en el establecimiento de la integridad de los datos y la credibilidad de la información en el estudio. Estos diseños se clasifican en *tradicionales* y *adaptativos*.

Los diseños tradicionales generalmente se aplican en las distintas fases del desarrollo de una nueva alternativa terapéutica. En estos, el tamaño de la muestra es calculado con anterioridad y el análisis se realiza después que todos los individuos son incluidos y evaluados. Incluyen a los diseños *paralelos*, *cruzados* o *crossover* y *factoriales* (estos últimos ya expuestos en el epígrafe 2.4.2). En la figura 3 se muestra la representación gráfica de los diseños paralelos y cruzados.

Los diseños adaptativos son aquellos que permiten modificar o adaptar uno o más aspectos específicos del estudio después de su inicio en base al análisis interino de los datos sin socavar su validez e integridad. Constan de múltiples etapas y en cada una se realizan análisis de datos y adaptaciones basadas en la información actualizada para maximizar las opciones de éxito del estudio. Las modificaciones son prospectivas y planificadas y pueden llevarse a cabo de manera totalmente ciega o no y con diferentes aproximaciones estadísticas. No se consideran como tal las enmiendas al protocolo o revisiones no previstas independientemente de la causa que las motive.

En función de la etapa de desarrollo clínico se admiten diferentes tipos de adaptaciones que se pueden resumir en:

- Escalado / desescalado de dosis.
- Terminación temprana por toxicidad, éxito o no utilidad.
- Cierre o apertura de nuevos grupos de tratamiento.
- Combinación de etapas.
- Aleatorización ajustada a la respuesta, covariables o marcadores biológicos.
- Reestimación del tamaño de la muestra.

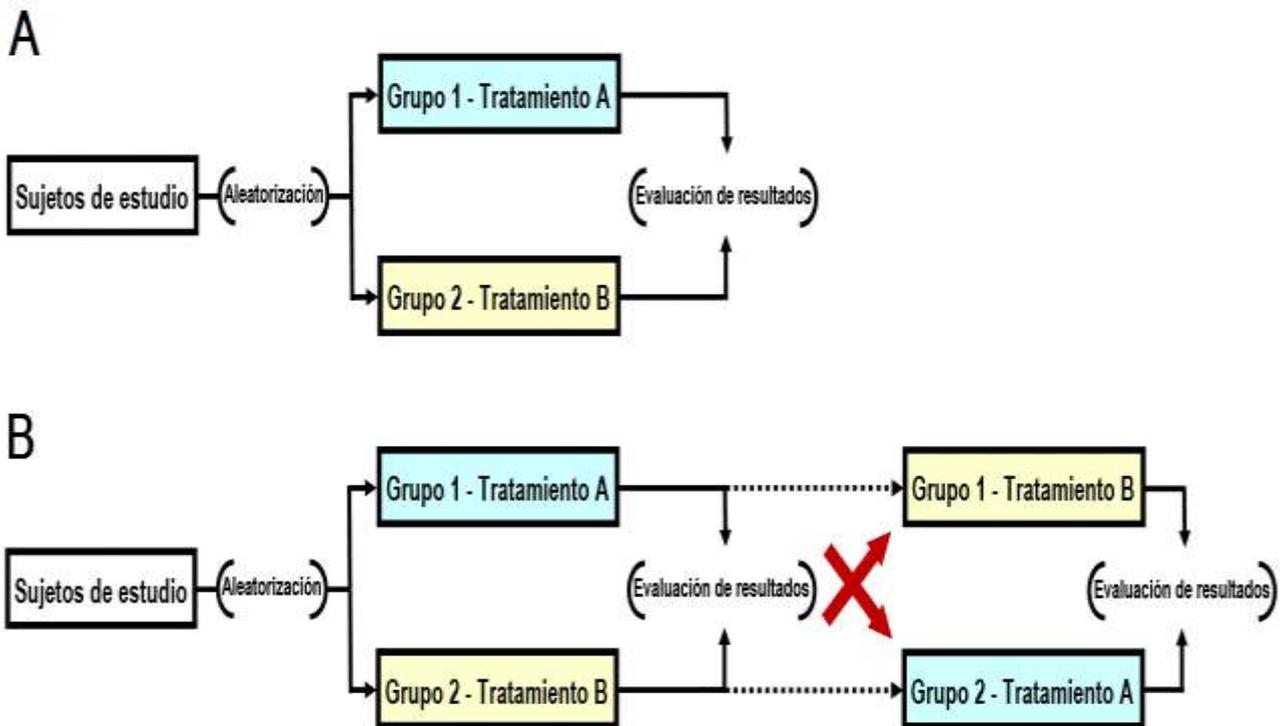


Figura 3. Diseños tradicionales para ensayos clínicos. A - Paralelo. B - Cruzado.

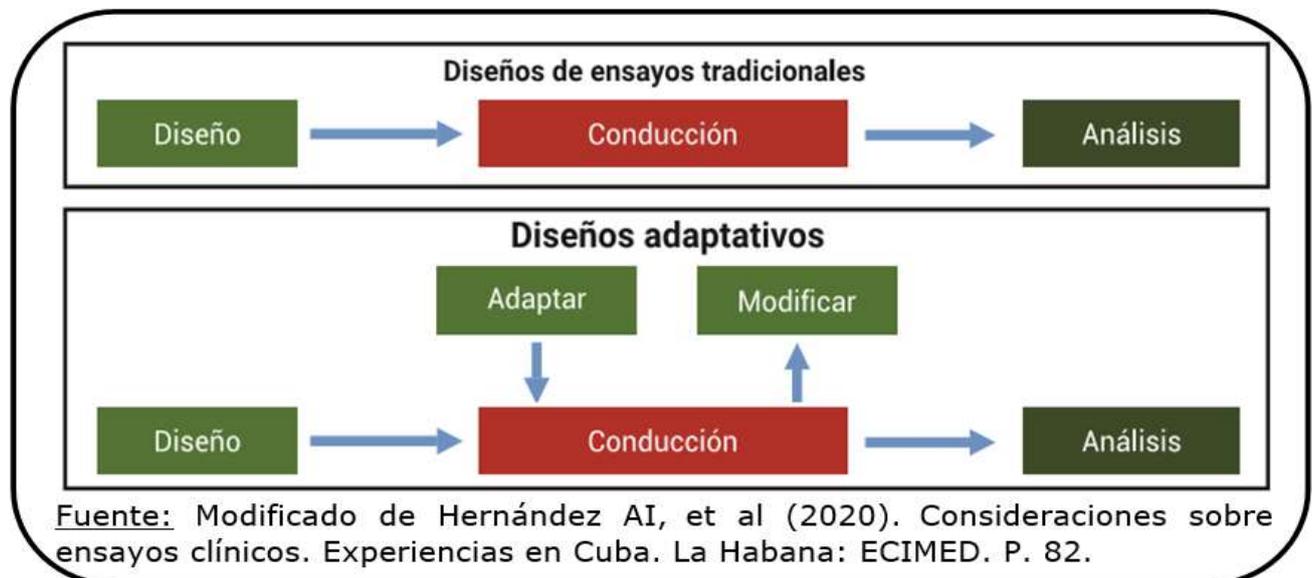


Figura 4. Tipos generales de diseños.

Es importante señalar que según la finalidad de los EC, estos pueden ser clasificados en tres grupos como: ensayos de superioridad, de equivalencia terapéutica y de no inferioridad. Sobre las particularidades de estos estudios y en relación a los diseños tradicionales y adaptativos invitamos a los investigadores a profundizar en su estudio mediante la literatura recomendada en esta intervención.



2.6 Ejemplos de diseños experimentales en estudios reales de aplicación en ensayos clínicos.

A continuación se presentan estudios clínicos que se diagraman acorde a lo expuesto en el epígrafe 2.4. Es necesario aclarar que en un EC, como puede suceder en otro tipo de investigación experimental, pueden aplicarse varios diseños en dependencia de sus particularidades. Los ejemplos que se presentan pertenecen a investigaciones complejas de las que se diagrama en función de la variable escogida por los ponentes.

Ejemplo 1: Estudio "Dermofural-PD".²

Se realizó un EC fase II, abierto, monocéntrico y no controlado en el servicio de Angiología del Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro", con el objetivo de evaluar el efecto y seguridad terapéutica de la aplicación tópica del producto en investigación (Dermofural® 0.15% en ungüento) en el tratamiento de la infección leve asociada a las úlceras del pie diabético.

Los pacientes recibieron siete aplicaciones (una diaria) del medicamento, posterior a la cura de las lesiones. La variable principal fue la respuesta clínica transcurridas 24 horas de la última aplicación del tratamiento teniendo en cuenta la severidad de la infección. Los exámenes microbiológicos y las determinaciones sanguíneas de laboratorio se efectuaron antes de iniciar el tratamiento y un día después de finalizado el mismo.

Este es un ejemplo de estudio clínico sin GC, que se corresponde con un pre-experimento con preprueba y posprueba que se diagrama así:

G 0₁ X 0₂

En este caso, X representa las siete aplicaciones de Dermofural®, 0₁ las mediciones clínica y de laboratorio previas a la aplicación del tratamiento y 0₂ las del octavo día.

Ejemplo 2: Estudio "Lipotransferencia por centrifugación asistida con células madre".³

Se realizó un EC fase III, simple ciego, aleatorizado, con dos grupos en paralelo, en pacientes con signos de envejecimiento facial atendidos en el Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". El objetivo general del estudio fue evaluar la eficacia de la lipotransferencia por centrifugación asistida con células madre (LCACM) derivadas del tejido adiposo en los pacientes con envejecimiento facial. Se comparó un GE en el que se efectuó la lipotransferencia por centrifugación asistida con células madre, mientras que en el GC se le realizó lipotransferencia convencional (LC).

La variable primaria estudiada fue la evaluación del resultado final, que se evaluó en Bueno, Regular o Malo y el tiempo de medición fue a los 12 meses de la intervención.

Este estudio, en dependencia de la metodología seguida por los investigadores, se pudo concebir de varias formas, entre ellas la variante sólo con posprueba que se diagrama:

RG₁ (LCACM) X 0₁
RG₂ (LC) - 0₂

En ese caso solo se realizaría a cada paciente la medición (evaluación posquirúrgica a los 12 meses) con la correspondiente comparación entre ellas (0₁ y 0₂). La X representa la aplicación del nuevo método de tratamiento.

² Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [página en internet]. La Habana: CENCEC - MINSAP; c2014 [citado 2021 Ago 13]. Efecto y seguridad del Dermofural® 0.15 % ungüento en el tratamiento antibacteriano de pacientes con infección leve en úlceras del pie diabético; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000211-Sp>

³ Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [página en internet]. La Habana: CENCEC - MINSAP; c2014 [citado 2021 Ago 13]. Eficacia de la lipotransferencia por centrifugación asistida con células madre derivadas del tejido adiposo en el rejuvenecimiento facial; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000362-Sp>



No obstante se hubiese podido concebir también un diseño con preprueba y posprueba, que se diagramaría de esta forma:

RG ₁ (LCACM)	O ₁	X	O ₃
RG ₂ (LC)	O ₂	-	O ₄

Este tipo de diseño implica tres comparaciones: O₁ y O₂ (entre las prepruebas) para comprobar equivalencia inicial entre los grupos, O₁ y O₃ (entre preprueba y posprueba) para constatar el cambio atribuido a la nueva terapia en el GE y O₃ y O₄ (entre las pospruebas) para constatar las posibles diferencias entre los grupos.

Ejemplo 3: Estudio "THERESA-4".⁴

Se realizó un EC fase III, abierto, multicéntrico nacional, con un control positivo (con mejor terapia médica establecida) y aleatorización centralizada, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y la seguridad de la Proctokinasa® en el tratamiento de la crisis hemorroidal. Se desarrolló con tres grupos de tratamiento: Proctokinasa® – SK 200 000 UI – Esquemas A o B (*desarrollada por Heber Biotec S.A., La Habana*) y Anusol-HC® (*desarrollado por Salix Pharmaceuticals, Inc., Morrisville, USA*). Los productos se administraron en supositorios: Esquemas A y B con Proctokinasa® (con distintas dosis totales) y Anusol-HC® según posología establecida por el fabricante. Los pacientes cumplieron el tratamiento y fueron evaluados al tercer, quinto y décimo días después de iniciado el tratamiento.

La variable principal fue la respuesta clínica al quinto día de iniciado el tratamiento (*total, parcial o no respuesta, según la reducción del tamaño de la lesión hemorroidal, así como la evolución del edema y el dolor anal*) y las variables secundarias fueron: la respuesta clínica al tratamiento a las 72 horas y al décimo día, la necesidad de tromboectomía, así como la evolución del dolor, el edema y el tamaño de la lesión hemorroidal. Se registraron los eventos adversos durante la ejecución del ensayo.

Este es un ejemplo de EC en paralelo con tres grupos, de series cronológicas múltiples, con preprueba y pospruebas, que puede diagramarse de la siguiente forma:

RG ₁ (Proctokinasa®)	O ₁	X ₁ (Esquema A)	O ₄	O ₇	O ₁₀
RG ₂ (Proctokinasa®)	O ₂	X ₂ (Esquema B)	O ₅	O ₈	O ₁₁
RG ₃ (Anusol-HC®)	O ₃	-	O ₆	O ₉	O ₁₂

La medición inicial de las lesiones hemorroidales, que se efectúan en la consulta inicial, se representan con O₁₋₃; las mediciones al tercer, quinto y décimo días después de iniciado el tratamiento se representan como O₄₋₆, O₇₋₉ y O₁₀₋₁₂ respectivamente.

Ejemplo 4: Estudio "EPOCIM en hiperplasia prostática".⁵

Se realizó un EC fase III, multicéntrico nacional, abierto, con dos grupos paralelos, aleatorizado, en pacientes programados para cirugía electiva por Hiperplasia Benigna de la Próstata (HBP), con hemoglobina basal entre 10 y 13 g/dl. El objetivo general fue evaluar la eficacia y seguridad de la Eritropoyetina Humana Recombinante ior® EPOCIM en el paciente quirúrgico electivo en la HBP con respecto al proceder convencional para disminuir las transfusiones de sangre homólogas.

Los pacientes del GE recibieron una dosis semanal de ior® EPOCIM (40 000 UI), por

⁴ Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [página en internet]. La Habana: CENCEC - MINSAP; c2014 [citado 2021 Ago 13]. Supositorios de Estreptoquinasa recombinante y de Anusol-HC en el tratamiento de la fluxión y la trombosis hemorroidal; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000122-Sp>

⁵ Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [página en internet]. La Habana: CENCEC - MINSAP; c2014 [citado 2021 Ago 13]. Eficacia y seguridad del ior EPOCIM en la disminución de requerimientos transfusionales en pacientes quirúrgicos electivos con Hiperplasia prostática benigna; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000092-Sp>



vía subcutánea, los días 21, 14, siete y el día previo a la intervención quirúrgica; además recibieron suplemento oral con una tableta diaria de fumarato ferroso (200 mg), ácido fólico (5 mg) y polivit. Los pacientes del GC recibieron suplemento oral con esquema similar al descrito para el CE.

La variable principal de respuesta evaluada fueron los requerimientos transfusionales; las variables secundarias, relacionadas con la eficacia, fueron el número de requerimientos transfusionales, el estado hematológico (Hemoglobina y Hematocrito) y el estado hemodinámico (frecuencia cardíaca y presión arterial) del paciente.

La evaluación previa de los pacientes se efectuó los días 21, 14, siete y el día anterior a la intervención quirúrgica. Con posterioridad al acto quirúrgico fueron seguidos el día posterior a la intervención y al tercer día (evaluación final).

Este es un ejemplo de EC en paralelo con dos grupos, de series cronológicas con repetición de estímulo, prepruebas y pospruebas, que puede diagramarse también de la siguiente forma:

RG ₁ (ior® EPOCIM + suplemento oral diario)	0 ₁	X	0 ₃	X	0 ₅	X	0 ₇	X	0 ₉	0 ₁₁
RG ₂ (suplemento oral diario)	0 ₂	-	0 ₄	-	0 ₆	-	0 ₈	-	0 ₁₀	0 ₁₂

Las evaluaciones previas al acto quirúrgico se representan 0₁ y 0₂ (21 días), 0₃ y 0₄ (14 días), 0₅ y 0₆ (siete días) y 0₇ y 0₈ (el día anterior); las evaluaciones posquirúrgicas se representan 0₉ y 0₁₀ (día posterior) y 0₁₁ y 0₁₂ (tercer día). Las cuatro aplicaciones de ior® EPOCIM se representan con X.

Ejemplo 5: Estudio "Evaluación de eficacia y seguridad en pacientes con tumores sólidos avanzados tratados con mezcla de interferones alfa 2b recombinante y gamma". Se realizó una investigación clínica unicéntrica en el Hospital Cínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro" de la provincia Villa Clara (Cuba) desde mayo de 2009 hasta diciembre de 2020 para evaluar supervivencia y seguridad del tratamiento con una mezcla de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores sólidos avanzados renales y cerebrales. Consistió en un estudio cuasi-experimental en los que los grupos experimentales y de control fueron conformados por casos consecutivos, con controles históricos en ambos. A continuación sólo se detalla el estudio que involucró a pacientes con tumores cerebrales por ser su diseño muy semejante al que involucró a pacientes con tumores renales.

En el estudio de los pacientes con tumores cerebrales en el GE se aplicó tratamiento con la mezcla de interferones y en el GC se aplicó la terapia establecida con el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab. Se incluyeron los pacientes en el GE desde Octubre de 2011 hasta Diciembre de 2012. Para la comparación se utilizó un GC histórico en el que se incluyeron los pacientes desde Mayo de 2009 hasta Septiembre de 2011.

La mezcla de interferones se aplicó dos veces por semana hasta la aparición de algún criterio de exclusión o fallecimiento. Se realizó una fase de inducción durante un mes y posteriormente se mantuvo la terapia con la mitad de la dosis de inducción. El paciente fue evaluado mensualmente.

G ₁ (Mezcla de interferones, 2011-2012)	0 ₁	X ₁	0 ₃	X ₂	0 ₅	X ₂	...	0 _n
G ₂ (Nimotuzumab, 2009-2011)	0 ₂	-	0 ₄	-	0 ₆	-	...	0 _{n+1}

En este ejemplo, como se puede apreciar, no se coloca en el diagrama la R ya que no hubo aleatorización, X₁ representa la dosis total de inducción con la mezcla de interferones y X₂ las dosis sucesivas del producto de investigación.



Ejemplo 6: Estudio clínico ABDALA.⁶

Se realizó un EC fases I-II, monocéntrico nacional en el Hospital Provincial "Saturnino Lora", factorial con seis grupos con grupo placebo y aleatorizado. El objetivo general fue evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la administración intramuscular del candidato vacunal CIGB-66 en la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Fue diseñado para la aplicación de dos concentraciones distintas del producto de investigación (25 y 50 mcg) y dos esquemas de aplicación uno corto (0, 14 y 28 días) y otro largo (0, 28 y 56). Se concibieron dos grupos placebo (uno para cada esquema de inmunización). En todos los casos se aplicaron 0,5 ml del candidato vacunal o el placebo por vía intramuscular en la región deltoidea.

El EC tuvo dos variables primarias: 1.- seguridad y 2.- seroconversión (proporción de sujetos con seroconversión de anticuerpos IgG anti-RBD del SARS-CoV-2).

La primera se midió antes de la administración de cada dosis del producto de investigación, en la primera hora siguiente a la inoculación del producto (en cada dosis), a las 24, 48 y 72 horas, y al séptimo día.

La segunda se midió en los días 28 y 42 (para el esquema corto 0-14-28) y 28, 56 y 70 (para el esquema largo 0-28-56), con respecto a la medición basal.

Este ejemplo podría ser diagramado de la siguiente forma:

Variable independiente B - Esquema de tratamiento	Variable independiente A - Medicamento (CIGB-66)			
		A₁ (RBD* 25 mcg)	A₂ (RBD 50 mcg)	Grupos de control
	B₁ (esquema corto)	A₁ B₁ Grupo 1	A₂ B₁ Grupo 2	Grupo 3
B₂ (esquema largo)	A₁ B₂ Grupo 4	A₂ B₂ Grupo 5	Grupo 6	

Como se puede apreciar los números colocados en los subíndices representan los niveles de manipulación (dosis 1 y dosis 2) de las VI y cada combinación de A y B implica la correspondencia de un GE. A continuación se diagrama el estudio por grupos para la variable "seguridad":

Esquema corto (0-14-28 días)

RG₁(CIGB-66, RBD 25 mcg) 0₁ X₁ 0₄ 0₇ 0₁₀ 0₁₃ 0₁₆ 0₁ X₁ 0₄ 0₇ 0₁₀ 0₁₃ 0₁₆ 0₁ X₁ 0₄ 0₇ 0₁₀ 0₁₃ 0₁₆
 RG₂(CIGB-66, RBD 50 mcg) 0₂ X₂ 0₅ 0₈ 0₁₁ 0₁₄ 0₁₇ 0₂ X₂ 0₅ 0₈ 0₁₁ 0₁₄ 0₁₇ 0₂ X₂ 0₅ 0₈ 0₁₁ 0₁₄ 0₁₇
 RG₃(Placebo) 0₃ - 0₆ 0₉ 0₁₂ 0₁₅ 0₁₈ 0₃ - 0₆ 0₉ 0₁₂ 0₁₅ 0₁₈ 0₃ - 0₆ 0₉ 0₁₂ 0₁₅ 0₁₈

Esquema largo (0-28-56 días)

RG₄(CIGB-66, RBD 25 mcg) 0₁ X₁ 0₄ 0₇ 0₁₀ 0₁₃ 0₁₆ 0₁ X₁ 0₄ 0₇ 0₁₀ 0₁₃ 0₁₆ 0₁ X₁ 0₄ 0₇ 0₁₀ 0₁₃ 0₁₆
 RG₅(CIGB-66, RBD 50 mcg) 0₂ X₂ 0₅ 0₈ 0₁₁ 0₁₄ 0₁₇ 0₂ X₂ 0₅ 0₈ 0₁₁ 0₁₄ 0₁₇ 0₂ X₂ 0₅ 0₈ 0₁₁ 0₁₄ 0₁₇
 RG₆(Placebo) 0₃ - 0₆ 0₉ 0₁₂ 0₁₅ 0₁₈ 0₃ - 0₆ 0₉ 0₁₂ 0₁₅ 0₁₈ 0₃ - 0₆ 0₉ 0₁₂ 0₁₅ 0₁₈

⁶ Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [página en internet]. La Habana: CENCEC - MINSAP; c2014 [citado 2021 Ago 13]. Evaluación de la seguridad e inmunogenicidad del candidato vacunal CIGB-66 contra SARS-CoV-2. (COVID-19); [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000346-Sp>

* Receptor Binding Domain (RBD) o dominio de unión al receptor es la estructura proteica por la cual los coronavirus se unen a los receptores de la célula hospedera en el organismo para infectarla. La vacuna Abdala se encuentra formulada a partir de la proteína RBD, producida de manera recombinante en células de levadura Pichia pastoris, con hidróxido de aluminio como adyuvante.



Como se puede apreciar se representan las 18 mediciones efectuadas a cada paciente; también fueron 18 las mediciones por cada dosis para los tres grupos del esquema correspondiente. Las mediciones anteriores a la administración de cada dosis se representan 0_{1-3} , las de la primera hora siguiente a la inoculación del producto 0_{4-6} , a las 24 horas 0_{7-9} , a las 48 horas 0_{10-12} , a las 72 horas 0_{13-15} y al séptimo día 0_{16-18} . Optamos por representar las mediciones 0_{1-18} por dosis y esquema para facilitar la comprensión.

La representación anterior sólo es válida para la variable "seguridad" por lo que a continuación se diagrama el estudio por grupos para la variable "seroconversión":

Esquema corto (0-14-28 días)

RG₁(CIGB-66, RBD 25 mcg) $0_1 X_1 X_1 0_4 X_1 0_7$

RG₂(CIGB-66, RBD 50 mcg) $0_2 X_2 X_2 0_5 X_2 0_8$

RG₃(Placebo) $0_3 - - 0_6 - 0_9$

Esquema largo (0-28-56 días)

RG₄(CIGB-66, RBD 25 mcg) $0_1 X_1 0_4 X_1 0_7 X_1 0_{10}$

RG₅(CIGB-66, RBD 50 mcg) $0_2 X_2 0_5 X_2 0_8 X_2 0_{11}$

RG₆(Placebo) $0_3 - 0_6 - 0_9 - 0_{12}$

Como se puede apreciar se representan las tres mediciones efectuadas a cada paciente en el esquema corto y las cuatro del esquema largo. Las mediciones basales anteriores a la administración de la primera dosis se representan de 0_{1-3} , en los seis grupos. En el esquema corto a continuación se representan las dos primeras administraciones de del producto de investigación o el placebo (días 0 y 14), luego las mediciones 0_{4-6} (día 28), seguido de la última dosis de producto de administración o placebo (día 28) y finalmente las mediciones finales 0_{7-9} (día 42).

En el esquema largo después de las mediciones basales se aplica la primera dosis (día 0), luego se realizan las mediciones 0_{4-6} (día 28), se administra segunda dosis (día 28), después se realizan mediciones 0_{7-9} (día 56), se administra la dosis final (día 56) y para culminar se realiza la última medición 0_{4-6} (día 70).

2.7 Pasos de un experimento.

Hernández-Sampieri (2014) recomienda los pasos que han de tenerse en cuenta para la ejecución satisfactoria de un diseño experimental y que se relacionan a continuación:

- Paso 1: Decidir cuántas VI y VD deberán incluirse. No necesariamente el mejor experimento es el que incluye el mayor número de variables por lo que deben incluirse solo las variables que sean necesarias para probar las hipótesis, alcanzar los objetivos y responder las preguntas de investigación.
- Paso 2: Elegir los niveles o modalidades de manipulación de las VI y traducirlos en estímulos experimentales.
- Paso 3: Desarrollar el instrumento o instrumentos para medir las VD.
- Paso 4: Seleccionar una muestra de casos o personas del tipo o perfil que nos interesa.
- Paso 5: En el caso de que sean individuos se procede a reclutarlos. Esto implica obtener su consentimiento y darles las explicaciones necesarias (procurando no introducir fuentes de invalidación del experimento). Es conveniente proporcionarles facilidades para que participen (si se les puede brindar transporte, entregarles un mapa con los señalamientos precisos, etcétera). También puede ser importante



informar a la institución a la que pertenezcan para facilitar el apoyo y recordarles su participación el día anterior a la realización del experimento. Los individuos pueden ser motivados mediante estímulos morales o materiales.

- Paso 6: Seleccionar el diseño experimental o cuasi-experimental apropiado para las hipótesis, objetivos y preguntas de investigación.
- Paso 7: Planear cómo vamos a manejar los casos o a los participantes. Con personas, elaborar una ruta crítica sobre qué van a hacer desde que llegan al lugar del experimento hasta que se retiran.
- Paso 8: En el caso de experimentos "puros", dividirlos al azar o emparejarlos; en el caso de cuasi-experimentos, analizar cuidadosamente las características de los grupos intactos.
- Paso 9: Aplicar las prepruebas (cuando las haya), los estímulos experimentales y las pospruebas.

También se recomienda a los investigadores llevar un libro donde sistemáticamente registren las incidencias o detalles de interés durante el desarrollo del experimento. Asimismo, por razones éticas, se recomienda que si por medio del tratamiento experimental se beneficia a un grupo, una vez concluido el experimento (siempre que sea posible) se administre a los demás grupos, para que también gocen de sus beneficios.

Se recomienda a los investigadores, al optar por un diseño y al decidir la cantidad de variables y grupos a utilizar, tener en cuenta los recursos materiales, económicos y el tiempo disponible. Estos factores, si son pasados por alto, pueden influir negativamente en el desarrollo del experimento. No obstante, han de tener presente que tal decisión, en última instancia, está determinada por la lógica particular del proceso investigativo.

El equipo de investigación debe tener previstas alternativas viables en caso que se requiera efectuar modificaciones en los diseños por la ocurrencia de eventualidades.

CONCLUSIONES

El conocimiento profundo acerca de las características de los diseños experimentales y de EC es una importante premisa al acometer su selección en el estudio clínico a realizar. Asimismo, la comprensión plena del investigador sobre la realidad que estudia y la claridad y exactitud al definir los objetivos y formular la hipótesis son esenciales para evitar errores en el empleo de un determinado diseño experimental los que, generalmente, son causantes de problemas de contenido transcendentales e irreversibles en el proceso investigativo.

La selección del tipo de diseño, la cantidad de variables a considerar, los grados o modalidades de manipulación de la o las variables independientes, la cantidad de grupos y contexto en el que se efectuará, aunque pueden estar influenciados por los recursos materiales, económicos y el tiempo disponible, han de obedecer a la lógica particular de la investigación.



BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4^{ta} edición. Barcelona (España): Elsevier. 2013.
- Artiles Visbal L, Otero Iglesias J, Barrios Osuna I. Metodología de la Investigación para las Ciencias de la Salud. La Habana: Ciencias Médicas; 2008.
- Calva Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. Salud Pública de México. 2000; 42(4): 349-58.
- Campbell DT, Stanley JC. Diseños experimentales y cuasiexperimentales en la investigación social. Chicago: Rand McNally Company; 1966.
- Cerezal Mezquita J, Fiallo Rodríguez J. Cómo investigar en Pedagogía. La Habana: Pueblo y Educación; 2004.
- Creswell JW. Métodos cuantitativos. En: Creswell JW. Proyecto de pesquisa: métodos qualitativo, quantitativo e misto. 3^a edição. Porto Alegre: Artmet; 2010. P. 177-205.
- Cubadebate. Contra el Terrorismo Mediático. [página en internet]. La Habana: UCI - Círculo de Periodistas Cubanos contra el Terrorismo; c2014 [citado 2021 Ago 13]. Extremera San Martín D. Dr. Luis Herrera sobre las vacunas: "Cuba buscó una apuesta segura, con base en las posibilidades y en tecnología dominada"; [aprox. 10 pantallas]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2021/04/12/dr-luis-herrera-sobre-las-vacunas-cuba-busco-unaapuesta-segura-con-base-en-las-posibilidades-y-en-tecnologia-dominada/>
- Delgado Parra I. Identificación, descripción y análisis crítico de ensayos clínicos controlados publicados en revistas odontológicas de habla hispana. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2017.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Sales Roselló X, Rafart de Nadal O, Ovid Technologies I. Epidemiología clínica. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Revista Cubana de Salud Pública. 2012; 38(5): 771-80.
- Fors López MM, Valenzuela Silva C. Diseños de ensayos clínicos. En: Hernández Rodríguez AI, García Fariñas A, Torres Pombert A, Pérez Hernández BG, González Delgado CA, Viada González CE, et al. Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencias en Cuba. La Habana: ECIMED. 2020. P. 79-98.
- Hernández Rodríguez AI. Grupo control en los estudios comparados. En: Hernández Rodríguez AI, García Fariñas A, Torres Pombert A, Pérez Hernández BG, González Delgado CA, Viada González CE, et al. Consideraciones sobre ensayos clínicos. Experiencias en Cuba. La Habana: ECIMED. 2020. P. 99-108.
- Hernández Rodríguez AI, Marrero Faz E, Fernández Limia O, Orta Hernández SD, Rodeiro Guerra I, Menéndez Soto del Valle R, et al. Guía metodológica de investigación para el desarrollo de un fitomedicamento. La Habana: ECIMED. 2017.
- Hernández-Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Concepción o elección del diseño de investigación. En: Hernández-Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación. 6^a edición. México: McGRAW-HILL; 2014. P. 126-69.
- Hincapié Tabares D, Pérez Carrillo V, Donado Gómez JH. Clasificación de los desenlaces en los ensayos clínicos. Medicina UPB. 2019; 38(2): 147-57.



- ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH E8 General considerations for clinical trials. Geneva: ICH Steering Committee; 1997. [citado 2021 julio 12]; Disponible en: <https://www.ich.org/>
- Iraurgi Castillo I. Cuestiones metodológicas en la evaluación de resultados terapéuticos. *Trastornos Adictivos*. 2000; 2(2): 99-113.
- Lazcano Ponce E, Salazar Martínez E, Gutiérrez Castellón P, Angeles Llerenas A, Hernández Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*. 2004; 46(6): 559-84.
- López Roldán P, Fachelli S. Perspectivas metodológicas y diseños mixtos. En: López Roldán, Fachelli S. *Metodología de la Investigación Social Cuantitativa*. Bellaterra. (Cerdanyola del Vallès): Dipòsit Digital de Documents, Universitat Autònoma de Barcelona. 2015. Disponible en: <http://ddd.uab.cat/record/163565>
- Martínez Franco M, Nirta Pérez AR, Donado Gómez JH. Tipos de ensayos clínicos con asignación aleatoria publicados en PubMed durante 40 años. *Acta Médica Colombiana*. 2021; 46(2): 1-8.
- Nocedo de León I, Castellanos Simons B, García Batista G, Addine Fernández F, González Dosil C, Gort Sánchez M, et al. El método experimental. En: Nocedo de León I, Castellanos Simons B, García Batista G, Addine Fernández F, González Dosil C, Gort Sánchez M, et al. *Metodología de la investigación educacional*. Segunda parte. La Habana: Pueblo y Educación. 2001. P. 27-37.
- Pérez Machín M, Méndez Triana R, Rodríguez Rivas M. Los ensayos clínicos fase 0 como estrategia para acelerar el descubrimiento de nuevas dianas contra el cáncer. *Acta Médica del Centro*. [serie en Internet]. 2011 Ene-Mar [citado 2020 Jun 24]; 5(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/560>
- Resolución Ministerial No. 435. Reglamento de los ensayos clínicos en Cuba. 4 de octubre de 2017. La Habana: Ministerio de Salud Pública.
- Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud Colectiva*. 2011; 7(2): 135-48.
- Zurita Cruz JN, Márquez González H, Miranda Novales G, Villasís Keever MA. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Revista Alergia México*. 2018; 65(2): 178-86.