

Antecedentes, definiciones y clasificación de los ensayos clínicos controlados

■
YOLANDA TORRES DE GALVIS*

RESUMEN

El artículo, es el primero de una serie que revisará el tema de los estudios de intervención o ensayos clínicos controlados. Revisa la importancia de ésta metodología y sus antecedentes, aborda las definiciones más utilizadas y las clasificaciones de éste tipo de estudios.

En los siguientes artículos sobre el tema, se revisarán: El diseño, conducción y análisis de los ensayos clínicos, las consideraciones éticas y las regulaciones para aprobación y ejecución de los mismos.

PALABRAS CLAVES

Ensayo Clínico

Ensayo Clínico Controlado

Ensayo Clínico Aleatorio

Metodología

Estudio de intervención.

SUMMARY

The article, is the first of a series that will review the topic of the intervention studies or controlled clinical trials. It revises the importance of this methodology and their antecedents, it approaches the used definitions and the classifications of this type of studies.

In the following articles on the topic, we will be revised: The design, conduction and analysis of randomized

* Jefe de Investigaciones Facultad de Medicina CES E-mail ytorres@ces.edu.co

controlled trials, the ethical considerations and the regulations for approval and execution of the same ones.

KEY WORDS

Clinical Trials

Randomised controlled trials

Methodology

Intervention study.

ANTECEDENTES

Desde la segunda parte del siglo XX, la generación y consumo de medicamentos así como la aparición de nuevas tecnologías vienen creciendo vertiginosamente; sin dejar de reconocer su importante impacto sobre el control de la frecuencia y la letalidad de muchos problemas de salud, no se puede olvidar el incremento de los costos ocasionados por su excesiva utilización, ya que según información se han incrementado más que otros gastos del sector salud y varias veces más que el producto nacional bruto de muchos países. De este modo, se prevé que en el período 1997-2004 el consumo farmacéutico mundial habrá crecido un 64%, pasando de de 308.000 a 506.000 millones de dólares.¹

La llamada explosión farmacológica posterior a la Segunda Guerra Mundial dio lugar, en los años sesenta a noventa, a grandes avances en el tratamiento de enfermedades que antes eran inexorablemente mortales o incapacitantes. Este fenómeno de renovación tecnológica no se ha limitado a la terapéutica farmacológica, sino también en otros campos de la medicina, por ejemplo el del diagnóstico. Infortunadamente, este progreso no ha estado exento de accidentes, por efectos adversos no detectados oportunamente, como los atribuidos a la talidomida a principios de los años sesenta. Des-

de entonces, la preocupación por la **seguridad** de los medicamentos ha contribuido al desarrollo y aplicación de *métodos clínicos y epidemiológicos para evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no.*

También en los últimos años se han venido dando cambios profundos en el desarrollo de nuevos fármacos, se comienzan a desarrollar modalidades de terapia génica y la secuenciación del genoma humano que puede revolucionar la práctica terapéutica. Al igual que con los fármacos «convencionales» estos avances plantean inevitables incertidumbres sobre su **eficacia y seguridad**, así como nuevos retos e interrogantes, que derivan no sólo de la naturaleza de la investigación que los produce (que ya no es tan farmacológica en sentido estricto), sino de los elementos que configuran la revolución tecnológica que se está viviendo y el nuevo escenario industrial y de crisis del estado de bienestar a que dan lugar.

Recientemente se ha dado la importancia que merece, como el método por excelencia para evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones, al estudio de intervención o ensayo clínico. Dentro del enfoque actual de la Medicina Basada en la Evidencia, se ha propuesto que en la práctica médica diaria se empleen sólo las intervenciones, medicamentos y procedimientos que hayan demostrado mayor eficacia y eficiencia a través del conocimiento generado por los *ensayos clínicos controlados aleatorios*. En la práctica médica actual y dentro del marco de la legislación sobre el tema, un ensayo clínico aleatorio controlado que ha comparado una terapia contra otra, es la norma aceptada por la cual se juzga la utilidad y seguridad de una intervención.²

M.W. Enkin³, en el prólogo del libro *Randomised Controlled Trials*, describe uno de los primeros ensayos clínicos controlados, el llevado a cabo por el sabio profeta Daniel de Judea, quien cerca de 600 años antes de Cristo, comparó los efectos sobre la salud, de la dieta vegetariana comparada durante diez días con la del rey de Babilonia, como se describe 400 años más tarde en el Libro de Da-

niel en la Biblia⁴. No se pueden olvidar otros estudios por ejemplo el de Golberger sobre prevención de la pelagra con dieta en 1915⁵, el estudio de Ast y Schlesinger sobre diez años de fluorización del agua en el origen y experiencia de niños con caries dental⁶.

En 1920 R.A Fisher⁷ desarrolla la técnica de la aleatorización como un principio básico del diseño experimental, inicialmente la utilizó en investigaciones en el campo de la agronomía. La aplicación al campo de los ensayos clínicos en salud sólo tuvo lugar en 1940. La autoría del primer estudio clínico aleatorizado con justicia se otorga a Sir Austin Bradford Hill, quien estando en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical en Londres, culminó el primer ensayo clínico aleatorizado sobre la terapia combinada para la tuberculosis pulmonar, incluyendo la estreptomycin, en tres históricos ensayos clínicos con asignación aleatoria, los resultados publicados en el Medical Research Council de Gran Bretaña⁸ con gran resonancia mundial, son el hito que abrió una nueva era en el devenir de la medicina y produjo un verdadero cambio de paradigma.

DEFINICIONES

• Investigación

La investigación se debe entender como el proceso ordenado que tiene como propósito responder una pregunta adecuadamente formulada. No se trata de almacenar datos de forma indiscriminada sino de un proceso sistemático, organizado y objetivo *destinado a responder una pregunta*. La palabra «sistemático» significa que a partir de la formulación de una hipótesis u objetivo de trabajo se recogen los datos según un plan preestablecido que, una vez analizados e interpretados, modificarán o añadirán nuevos conocimientos a los ya existentes⁹.

• Ensayo Clínico Controlado

Un *ensayo clínico controlado* (ECC) es toda evaluación experimental planeada y diseñada para res-

ponder las preguntas sobre la eficacia y seguridad de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica, o su nueva forma de utilización, que a través de su aplicación a seres humanos compara los resultados en el grupo que recibe la intervención con otro grupo control.^{10 11} La asignación de los participantes a los grupos se hace en forma aleatoria.

• Indicador de desenlace

Usualmente, un ECA (Ensayo Clínico Aleatorizado) busca medir y comparar eventos diferentes que están presentes o ausentes después de que los participantes reciben las intervenciones. Estos eventos son un resultado primario o secundario que se propone para juzgar la efectividad del tratamiento y se denominan **desenlace o resultado**, en inglés «end point».

El *indicador del resultado final* del estudio debe establecerse previamente, lo mismo que el período de observación que dependerá de lo que va a evaluarse. Bajo estas condiciones, según Curtis L. Meinert¹², los estudios de grupos que son tratados y seguidos en diferentes períodos de tiempo, como aquellos en los que se involucran grupos controles históricos no llenan los requisitos como ensayos clínicos, tampoco califican como tales los estudios que se llevan a cabo en animales, o estudios in vitro usando sustancias o tejido humanos.

• Ensayos clínicos aleatorios

Los *ensayos clínicos aleatorios* (ECA) son una de las herramientas más poderosas y revolucionarias de investigación. En esencia los ECA son estudios en los cuales los participantes son asignados aleatoriamente a dos grupos, para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención^{13 14}.

Un ECA es un estudio cuantitativo comparativo, en el cual un grupo de investigadores realiza un experimento, estudia dos o más intervenciones en grupos de individuos asignados aleatoriamente.

En síntesis los ECAs, son estudios controlados de intervención o experimentales, en los cuales **el**

investigador asigna los participantes en forma aleatoria a dos grupos o más de intervención y evalúa los resultados cuantitativamente a través de las diferencias encontradas entre los mismos.

Jadad en su libro sobre Ensayos Clínicos, relata sus inquietudes sobre los ECAs, por ser muy vulnerables al sesgo, imprecisión, política y falta de relevancia en todas las fases de su desarrollo y en todas las áreas de la atención de la salud. Al trasladarse a McMaster, donde actualmente es Director del Evidence Based Practice Center y Co-Director de la Canadian Cochrane Network, consolidó su convicción sobre la importancia que poseen otros factores diferentes de la evidencia derivada de los ECAs, sobre las decisiones clínicas y los resultados finales en el cuidado de la salud: «... comencé a captar la complejidad de las interacciones humano-humanas, humano-información, humano-tecnología e información-tecnología... empecé a contemplar los ECAs como poderosos, pero vulnerables, instrumentos capaces de hacer importantes aunque pequeñas contribuciones a un gran rompecabezas en el que muchas piezas continuamente cambian su forma, tamaño y patrón.»

Continúa diciendo: «Es uno de los instrumentos de investigación más simples, poderosos y revolucionarios». Al calificar el ECA en tal forma, advierte sobre la necesidad de realizar esfuerzos en el sentido de protegernos de nosotros mismos en el proceso de su diseño, análisis, disseminación y utilización¹⁵.

Este tipo de estudios ha dado lugar a controversias, en especial en lo referente a contabilizar los eventos y a atribuirles resultados, Sackett y Gent expresan cómo el problema subyacente reside en la necesidad de evitar conclusiones erróneas sobre el valor de la terapia que se investiga, teniendo en cuenta que puede haber confusión sobre los objetivos o los resultados del ensayo.

Por otra parte, los ECA deben ser relevantes y pertinentes en cuanto a la población sobre la cual se realizan. Esto reviste especial importancia en los

países en vía de desarrollo, donde las decisiones del campo de la salud deben ser no sólo científicamente válidas, sino también útiles en el contexto de los servicios existentes.

• Participantes

Las personas que toman parte en un ECA se denominan **participantes o población de estudio**. Los participantes no necesariamente presentan la enfermedad, el estudio se puede conducir en voluntarios sanos, en parientes de pacientes o en otras personas de la población general. Los investigadores diseñan el estudio, administran la intervención, evalúan los resultados y los analizan.

• Intervención

Las intervenciones en estudio incluyen acciones de naturalezas variada como las estrategias preventivas, las pruebas diagnósticas, programas de tamización o tratamientos.

Por ejemplo, en un estudio en que se asignan en forma aleatoria pacientes con artritis reumatoidea para recibir ibuprofen o una nueva droga antiinflamatoria no esteroide para el alivio de dolor, los **investigadores** pueden ser usted y su equipo, **los participantes** los pacientes con la artritis reumatoidea, **la intervención** la asignación al ibuprofen y la nueva droga y el **indicador** de resultado final de la eficacia de la intervención **una escala para evaluar el dolor** aplicada en forma ciega a los dos grupos.

• Grupo experimental y grupo control

Normalmente, se considera una de las intervenciones como patrón de comparación o **«grupo control»**, y el grupo de participantes que recibe la intervención en estudio se denomina **«grupo experimental»**. El «grupo control» puede ser definido en el estudio como el que recibe el tratamiento convencional, un placebo, o ninguna intervención. El otro grupo se llama experimental.

Los ECAs son también llamados estudios experimentales ya que los investigadores deciden sobre el número y el tipo de intervenciones, así como en el régimen - cantidad, ruta, y frecuencia de administración - de la intervención que se aplica a los participantes. Lo anterior hace que también se denominen «**estudios de intervención**» para diferenciarlos de los «estudios observacionales», como los de cohorte y casos y controles, en los cuales el investigador sólo observa el resultado, pero sin intervenir en la asignación de los factores estudiados.

En resumen, los ECAs son los experimentos cuantitativos, comparativos, controlados en los cuales un investigador o grupo de investigadores estudia dos o más intervenciones en una serie de individuos que los reciben en forma aleatoria.

• **Asignación aleatoria**¹⁶

La asignación aleatoria consiste en que todos los participantes tienen la misma probabilidad de ser asignados al grupo control o al grupo experimental. La asignación a un grupo no depende del investigador, ni es determinada por los participantes del estudio.

A pesar de ser muy sencillo el principio de asignación aleatoria, con frecuencia es mal manejado por algunos clínicos e investigadores y aun por algunos revisores de artículos científicos o editores. Es necesario insistir en que sistemas como la fecha del nacimiento, el día en que consulta el paciente, el número de identificación de su cédula, no aseguran que cada uno de los participantes tenga igual oportunidad de ser incluido en los grupos de estudio. Por consiguiente, éstos no deben considerarse como métodos que generan la adecuada asignación al azar.

Estos métodos se describen a menudo como pseudo-azar o "cuasi-azar". El principal problema asociado a estos métodos es que el conocimiento del grupo sobre la forma en que un participante se asigna, puede afectar la decisión para entrar en el ensayo y esto puede sesgar los resultados del mis-

mo. Sin embargo si nadie interviene deliberadamente, estos estudios podrían producir los grupos bien equilibrados. También existe cierta posibilidad de que pueden afectarse fácilmente las asignaciones generadas al azar.

Los estudios que usan el pseudo-azar o métodos cuasi-aleatorios de asignación, también se conocen como **ensayos clínicos controlados no aleatorios**. Junto con los ECAs, estos ensayos forman el grupo de estudios denominados ensayos clínicos controlados. De hecho, el ECA también se conoce como un ensayo clínico controlado. En otros términos, todos los ECAs son ensayos clínicos controlados, pero no todos los ECC, son ensayos clínicos aleatorios (ECAs).

• **Farmacocinética**

Se entiende por tal a los procesos de evaluación de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del comportamiento de una droga o vacuna (en un organismo viviente).

• **Placebo**

Es una píldora inactiva, líquido, o polvo que no tienen el valor del tratamiento. En los ensayos clínicos, se comparan a menudo los tratamientos experimentales con los placebos para evaluar la efectividad del tratamiento. En algunos estudios, los participantes en el grupo control recibirán un placebo en lugar de una droga activa o tratamiento. *Ningún participante enfermo debe recibir un placebo si se cuenta con un tratamiento beneficioso ya conocido.*

• **Estudio placebo controlado**

Es un método de investigación sobre eficacia de una droga en el cual una sustancia inactiva (el placebo) se da a un grupo de participantes, mientras que al otro se la da la droga en estudio. Se comparan los resultados obtenidos en los dos grupos para ver si el tratamiento en investigación es más eficaz para tratar la condición en estudio.

• Efecto placebo

Es un cambio físico o emocional, por tanto no es el resultado de una propiedad especial de la sustancia, sino debido al uso del placebo. El cambio puede ser benéfico y reflejar las expectativas del participante o persona con relación a la sustancia que cree estar tomando.

• Estudios preclínicos

Es la comprobación que ocurre antes de los ensayos en los seres humanos, y se refieren a los estudios de drogas experimentales en el tubo de ensayo o en animales.

• Ensayos clínicos de prevención

Los ensayos de prevención se refieren a los ensayos para encontrar las mejores intervenciones para prevenir la enfermedad en las personas que nunca han tenido la enfermedad o impedir que una enfermedad vuelva a afectarla. Estos pueden incluir medicamentos, vitaminas, vacunas, minerales, o cambios de estilo de vida.

• Protocolo

Es el plan del estudio en que se basa todo ensayo clínico. El plan se diseña para salvaguardar cuidadosamente la salud de los participantes, así como para dar la respuesta a las preguntas específicas de la investigación. Un protocolo describe qué tipos de personas pueden participar en el ensayo; el cronograma de las pruebas, procedimientos, medicaciones, y dosificaciones; y la duración del estudio. En un ensayo clínico, los participantes que siguen un protocolo deben ser vistos regularmente por el personal de la investigación para supervisar su salud y determinar la seguridad y efectividad del tratamiento.

• Aleatorización

Es el método que asegura la igualdad de oportunidades en la asignación de los participantes del

estudio a los grupos del tratamiento, con base en las probabilidades y utilizando el azar.

La aleatorización minimiza las diferencias entre los grupos distribuyendo las personas en igual proporción con relación a las características particulares, conocidas o desconocidas entre dos o más de los brazos del ensayo. Los investigadores en el momento de iniciar el estudio no deben decidir qué paciente se asigna a cada tratamiento o brazo de la intervención en estudio.

• Ensayo clínico aleatorio

El ensayo clínico aleatorio es un estudio en que los participantes son asignados al azar a dos o más brazos del tratamiento en un ensayo clínico. De vez en cuando se utilizan los placebos.

• Estudios de riesgo/beneficio

La razón riesgo-beneficio, es el riesgo recibido por los participantes en forma individual versus los beneficios potenciales. La razón riesgo/beneficio puede diferir dependiendo de los individuos y de la condición en que se les trató.

• Ensayos sobre tamización

Los ensayos sobre tamización se refieren a ensayos que evalúan la mejor manera de detectar ciertas enfermedades o condiciones de salud.

• Efecto colateral

Un efecto colateral es toda acción indeseable, como efecto de una droga o tratamiento. Los efectos negativos o adversos pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, pérdida del cabello, irritación superficial u otros problemas físicos. En una droga experimental deben evaluarse los efectos colaterales «inmediatos y a largo plazo».

• Estudio simple ciego

El estudio simple ciego, («Single-Blind Study») es aquel en que el investigador o el participante desco-

nocen la medicación que el participante está tomando; también se denomina estudio con enmascaramiento simple («Single Masked study»).

- **Tratamiento estándar**

Se entiende por tal al tratamiento de amplio uso aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) o similar, que se considera como efectivo para cierta enfermedad o condición.

- **Atención estándar**

Es el tratamiento o régimen de manejo médico basado en el estado del arte con relación a la atención o cuidado del paciente.

- **Significancia estadística**

Es la probabilidad que un evento o la diferencia en su presentación en dos o más grupos, no haya ocurrido exclusivamente por casualidad. En los ensayos clínicos, el nivel de significancia estadística depende del número de participantes estudiados y las observaciones que se hicieron, así como la magnitud de las diferencias observadas.

- **Ensayos de tratamiento**

Se refieren a ensayos cuyo objetivo es probar nuevos tratamientos, nuevas combinaciones de drogas, o nuevos acercamientos a técnicas de cirugía o terapia con radiación.

- **Toxicidad**

Es un efecto adverso producido por una droga que es perjudicial a la salud del participante. El nivel de toxicidad asociado con una droga variará, dependiendo de la condición en que la droga se usa para tratamiento.

- **Tratamiento «IND»**

IND simboliza la aplicación de una Nueva Droga que aun es parte del proceso de investigación pre-

vio para recibir la aprobación de la FDA para ser comercializado bajo las normas en EE.UU. Esto hace posible que nuevas drogas prometedoras estén disponibles tempranamente para los participantes enfermos sin esperanzas, tan pronto como en el proceso de desarrollo lo haga posible.

En esta forma el tratamiento está disponible antes de que comience el mercadeo general, habitualmente durante la Fase III de los estudios. Para ser considerado candidato a un tratamiento IND, un participante no puede ser elegible para el ensayo clínico definitivo.

CLASIFICACIÓN

Los ECAs, son descritos y clasificados en diferentes formas, presentamos las de mayor uso actual.

- **ECAs según los aspectos de las intervenciones que evalúan**

- Ensayos explicativos y pragmáticos**

La diferencia entre un **ensayo explicativo** y uno pragmático puede explicarse considerando que el primero es más estricto, exige que los dos grupos sean altamente comparables y a menudo utiliza placebo como comparación, es posible que se exija el período de «lavado» para controlar el efecto de otras intervenciones, por ejemplo en el caso de una nueva droga para el tratamiento de la hipertensión, si se utilizaban diuréticos debe aplicarse la etapa de lavado, para controlar su efecto sobre los resultados del tratamiento bajo estudio. Además el indicador para la evaluación de resultados debe ser un **«indicador duro»** en éste caso la modificación de las cifras de la tensión arterial.

Los **ensayos pragmáticos** (también llamados de manejo) se diseñan no sólo para determinar si la intervención produce el efecto esperado, sino también para describir todas las consecuencias de su uso, tanto buenas como malas, bajo circunstan-

cias que imitan la practica real. Para lograr lo anterior, los estudios pragmáticos tienden a usar criterios menos estrictos para incluir a los participantes, aceptando características heterogéneas, similares a los aplicados por los médicos en su práctica diaria. Además, tienden a usar como control otra droga (por ejemplo, la nueva droga antihipertensiva contra un b-bloqueador), los regímenes son flexibles (20 mg orales cada 6 horas, reduciendo o aumentando la dosis en 5 mg según el comportamiento del control de la presión y la presentación de efectos adversos). El análisis de los resultados en los pacientes que recibieron las intervenciones incluye el uso de '**indicadores blandos**' tales como medidas de funcionamiento sexual o calidad de vida.

Aunque los acercamientos entre los dos modelos, explicativos y pragmáticos, son razonables e incluso complementarios, es importante que se entienda que ellos representan los extremos de un espectro y que la mayoría de ECAs incluyen una combinación de elementos de cada uno. El problema importante es si los investigadores logran la mejor combinación de elementos para contestar la o las preguntas de investigación.

Ensayos sobre la eficacia versus ensayos para evaluar la efectividad¹⁷

Los ECAs se clasifican según se refieran a evaluación de la eficacia o la efectividad de una intervención. Estos dos conceptos frecuentemente son mal entendidos.

La **eficacia** se refiere a la forma como en una intervención se obtiene el resultado esperado en las personas que la reciben, los diseños para establecer la eficacia (también denominados «ensayos de eficacia») tienden a ser ensayos explicativos, ya que ellos se diseñan para obtener la evaluación «limpia» de los efectos de la intervención.

En este caso los investigadores no sólo están interesados en averiguar cómo actúa la intervención, su meta principal es incluir participantes que se-

guirán las instrucciones y recibirá la intervención. Hasta que punto los participantes del estudio siguen las instrucciones dadas por los investigadores se denomina «adherencia». Una alta adherencia se puede lograr fácilmente cuando la administración de las intervenciones es completamente controlada por los investigadores o por otros profesionales de salud que no están actuando como investigadores pero son un soporte para el estudio, por ejemplo en el caso de un ECA que evalúa los efectos de cirugía de desviación de arteria coronaria (bypass) en pacientes con angina inestable.

La adherencia es más difícil de lograr cuando las intervenciones son administradas directamente por los participantes, cuando el estudio tiene una duración larga, y cuando las intervenciones tienen que ser administradas varias veces al día. Volviendo al ejemplo de la droga antihipertensiva discutida anteriormente, la adherencia dependerá de hasta que punto los participantes toman las tabletas antihipertensivas como les fueron prescritas durante el estudio. Los investigadores pueden escoger incluir pacientes que ya han mostrado alta adherencia en otros estudios.

La **efectividad** se refiere a sí una intervención ofrece resultados en las personas a quienes ha sido administrada. Estos ECAs, también se denominan «ensayos de efectividad», tienden a ser iguales a los denominados ensayos pragmáticos, ya que intentan evaluar los efectos de la intervención en circunstancias similares a la encontrada por los médicos en su práctica diaria. El diseño de los ensayos de efectividad es normalmente más simple que el de ensayos de eficacia, porque tienden a seguir criterios de inclusión menos estrictos; pueden evaluar regímenes flexibles y permiten a los participantes aceptar o rechazar las intervenciones ofrecidas. Habitualmente, los ensayos de efectividad evalúan las intervenciones con eficacia ya comprobada, cuando éstos se ofrecen a un grupo heterogéneo de personas bajo las circunstancias clínicas ordinarias.

En general, estos ensayos se diseñan no para descubrir las posibles diferencias en eficacia o efectivi-

dad entre dos o más intervenciones, sino más bien para demostrar que las intervenciones son, dentro de ciertos límites, «igualmente efectivas»¹⁸ o "igualmente eficaces". Estos ensayos se conocen también como ensayos de equivalencia. A menudo buscan demostrar que una nueva intervención (o una más conservadora) es por lo menos tan buena como el tratamiento normal convencional.

• ECAs según exposición a las intervenciones de los participantes

Ensayos paralelos

En la mayoría de los ECAs se aplica el diseño paralelo también conocido utilizando la denominación de «ECA con diseño de grupos paralelos». En este tipo de estudio cada grupo de participantes se expone solamente a una de las intervenciones (grupo experimental con la nueva droga versus grupo control con placebo o la droga ya conocida), durante todo el tiempo del estudio.

Ensayos cruzados o «Crossover»

Un ECA tiene un diseño «Crossover» o cruzado cuando cada uno de los participantes recibe las dos intervenciones en estudio en períodos sucesivos. El orden en que los participantes reciben cada una de las intervenciones del estudio es determinado al azar. En los ensayos con el diseño «Crossover» la comparación se lleva a cabo en cada uno de los participantes, (siendo cada uno su propio control) mientras que los diseños «paralelos» las comparaciones se hacen entre los grupos de participantes. Este diseño mejora la validez clínica y estadística de los resultados obtenidos en el estudio con un menor número de participantes que el requerido en un diseño «paralelo». ¹⁹

El tiempo durante el cual cada una de las intervenciones se administra y se evalúa se llama **período**. El diseño «crossover» más simple incluye sólo dos períodos. Por ejemplo en un estudio sobre un nuevo analgésico, el grupo de investigadores puede asignar aleatoriamente cada paciente para recibir

el nuevo analgésico primero y luego el placebo, o viceversa - el placebo primero y después el nuevo analgésico.

Los ensayos «crossover» no siempre son apropiados. Cada vez que usted lea el informe de un ensayo con este diseño debe explorar hasta que punto las siguientes reglas básicas se siguen.

- Estas intervenciones deben usarse en las enfermedades crónicas, incurables.

Los pacientes que se curan por una o más de las intervenciones no serán elegibles para los períodos subsecuentes de un ensayo «crossover». Esto significa que la habilidad del diseño para producir las comparaciones en el mismo paciente se pierden y las características básicas de los participantes en cada período serían diferentes. Ignorar esta regla puede sesgar los resultados sustancialmente, particularmente cuando un ensayo crossover se usa para comprar el efecto de una droga que puede curar la enfermedad y se compara con un placebo.

- Los efectos de las intervenciones deben tener un resultado rápido y por tanto una duración corta.

El cumplimiento de esta regla minimiza el riesgo de abandono dentro de cada período y ayuda a conservar estable el número de participantes en los períodos, además si los efectos de la intervención son de duración corta esto hace menos probable su persistencia durante la administración de la otra intervención al hacer el cruce de los participantes.

Cuando los efectos de una intervención todavía están presentes durante la evaluación de la otra intervención, se denominan efectos residuales y si se observa diferencia entre las intervenciones ésta puede explicarse por el orden en que se dieron las intervenciones a los participantes, esta situación se llama «interacción del tratamiento-período» y puede invalidar los resultados del ensayo.

Los efectos residuales pueden predecirse cuando su duración es bien conocida. En estos casos, pue-

den prevenirse separando los períodos del estudio por un período de tiempo suficiente para lograr que los participantes estén previamente libres de la influencia de la primera intervención²⁰ cuando ellos reciban las próximas intervenciones. Este tiempo también es conocido como un período del “lavado” o “washout”.

Ensayos factoriales

Un ECA tiene un diseño factorial cuando evalúa separadamente varias intervenciones experimentales, o su combinación y las compara con un grupo control, monitoreando en forma separada cada una, pudiendo así suspender una parte del estudio, mientras la otra continua, por ejemplo, en el Estudio sobre la Salud de los Médicos, se aplicó el diseño factorial para estudiar el efecto de la aspirina para la prevención del IAM y los beta-carotenos para la prevención del cáncer.²¹

Los participantes se asignaron al azar a los dos «brazos» de la investigación, al primero para probar la aspirina versus placebo; y al otro beta-carotenos versus placebo. Este diseño permite a los investigadores comparar las intervenciones experimentales con el grupo control y permite la posibilidad de responder en forma separada cada pregunta al comparar las intervenciones experimentales, por ejemplo en el estudio de los médicos se terminó anticipadamente el «brazo» del estudio relacionado con la prevención de enfermedad coronaria con aspirina, por comprobar su acción preventiva y el brazo correspondiente de los beta-carotenos, continuó hasta el final.

Otro ejemplo de este tipo de diseño es el ensayo clínico Women’s Health Initiative²² en el cual se incluyeron aproximadamente 68.000 mujeres postmenopausicas con el fin de investigar como resultados principales: Cáncer, enfermedad cardiovascular y osteoporosis y su asociación con fracturas.

Este tipo de estudios se lleva a cabo cuando existe un genuino interés en responder varias preguntas

y se conoce que las intervenciones no van a producir interacciones entre sí o por el contrario existe interés en evaluar su interacción. Habitualmente incrementan la eficiencia de los estudios.

- **ECAs según el número de participantes**

Desde n-de-1 a los mega-ensayos

Los ECAs pueden incluir de uno a miles de participantes, pueden tener un número de participantes fijo o ser secuenciales, pueden involucrar uno o muchos centros.

Los ECCs con un solo participante han sido ampliamente utilizados, son básicamente estudios «crossover» en los cuales el participante recibe la intervención y el programa control en forma aleatoria. Se usan cuando no está claro que intervención le va a ser útil a un paciente en particular, en muchas ocasiones con una enfermedad rara. Por lo anterior no es posible generalizar el resultado.²³

No se duda la utilidad de la aplicación de este tipo de estudios para enfermedades muy raras, para las cuales no se cuenta con resultados de ensayos clínicos para su tratamiento, o cuando la enfermedad no es tan rara pero la información con que se cuenta está basada en estudios llevados a cabo en pacientes con características completamente diferentes.

Normalmente el número de períodos de aplicación varia de dos a siete y depende de la decisión compartida entre el paciente y el clínico sobre el momento de encontrar diferencia o no entre las intervenciones aplicadas. El éxito de estos estudios depende en gran parte de la colaboración del paciente y el seguimiento de las reglas descritas anteriormente para los estudios Crossover.

El término del **Mega-ensayo** viene siendo usado para describir los ECAs multicentricos hacen parte del diseño simple (normalmente muy pragmático) que incluyen miles de pacientes y los datos recolectados son limitados. Usualmente, estos ensayos

requieren de la participación de muchos investigadores (a veces ciento de ellos) son multicéntricos y participan diferentes países. El principal propósito de estos grandes ensayos es obtener "incremento del poder estadístico" y lograr más amplia generalización de los resultados. Esto significa que su objetivo es aumentar las oportunidades de encontrar una diferencia significativa entre dos o más intervenciones, si la diferencia existe.

Ensayos con tamaño fijo

En un ensayo de tamaño fijo los investigadores establecen número de participantes deductivamente (se calcula en forma previa el tamaño de la muestra) que se incluirá. Este número puede decidirse arbitrariamente o puede calcularse usando los métodos estadísticos.

El principal propósito al usar los métodos estadísticos para calcular el tamaño de la muestra es aumentar al máximo la probabilidad de detectar estadística y clínicamente la diferencia significativa entre el resultado de las intervenciones, cuando la diferencia realmente existe.

Ensayos secuenciales

Un ensayo secuencial es un estudio con diseño paralelo, en el cual el número de participantes no se especifica de antemano por los investigadores. En cambio, continúan incluyendo participantes hasta que se observa una mayor proporción de beneficio en una de las intervenciones, o hasta que se compruebe que no hay ninguna diferencia importante entre las intervenciones en estudio. Estos ensayos permiten un uso más eficiente de recursos que los ensayos con tamaño fijo, pero su aplicación depende de si el indicador propuesto como resultado principal se presenta relativamente rápido después de la entrada al ensayo.

- **ECAs según conocimiento de los investigadores y participantes sobre la intervención que está evaluándose**

Ensayos abiertos

Un ECA abierto es un ensayo aleatorizado en que todos los involucrados en el ensayo saben qué intervención se da a cada participante. La mayoría de los ensayos que comparan intervenciones quirúrgicas diferentes o la cirugía versus tratamiento con medicación son ECAs abiertos.

Ensayos simple ciegos

Un ECA simple-ciego es un ensayo aleatorizado en cuál los involucrados en el estudio no conocen a qué intervención queda asignado cada participante. Los que desconocen la identidad de las intervenciones pueden ser los participantes o los investigadores que evalúan los resultados.

Frecuentemente se usan para evaluar las intervenciones educativas o quirúrgicas. Por ejemplo, los investigadores podrían evaluar estrategias educativas diferentes en pacientes que desconocen las estrategias que están comparándose. También, se podría comparar dos procedimientos quirúrgicos bajo el diseño simple ciego cuando las condiciones de preparación de la herida son idénticas y durante la valoración de los resultados el investigador desconoce a que tipo de procedimiento se sometió el paciente.

Ensayos doble ciegos

Un ECA doble-ciego es un ensayo aleatorizado en que ni los participantes ni los investigadores a cargo de evaluar los resultados de las intervenciones de los grupos involucrados en el ensayo, conocen la identidad de la intervención que se da a cada participante.

Para tener éxito, el diseño doble-ciego requiere que las intervenciones no sean distinguibles tanto para el participante, como para el investigador que evalúa los resultados. Cuando la intervención experimental es nueva y no hay ninguna intervención eficaz normal que se pudiera usar como control, los investigadores usan una sustancia inerte, o **placebo**

que tiene la misma apariencia y sabor que la intervención experimental. Estos ECAs doble-ciegos en que el grupo control recibe un placebo, también se llaman «ensayos doble-ciegos, aleatorizados, placebo controlados».

Cuando el ECA se diseña para comparar una nueva intervención versus el tratamiento normal, los ECAs se llaman «activo-controlados». Lograr el cumplimiento del doble-ciego en los ensayos activo-controlados a menudo es difícil y frecuentemente requiere el uso de lo que se llama un «**doble-dummy**» (**doble-enmascarado**).

En un ECA doble-ciego y «doble-dummy», los grupos de participantes reciben la intervención activa y un placebo (en este caso un dummy) que deben tener la misma apariencia e igual sabor.

La aplicación del ECA doble-ciego doble-dummy es el diseño ideal cuando se aplica para comparar intervenciones que se administran por diferente ruta o requieren comparar diferentes técnicas de administración. Por ejemplo, cuando una sustancia se aplica en forma inyectada y la otra como tableta. En uno de los grupos se da la tableta con el principio activo y la inyección con el placebo y al otro grupo se aplica el principio activo inyectado y la tableta con el placebo.

Ensayos triple y cuádruple-ciegos

En un ECA triple-ciego, tres grupos involucrados en el ensayo no conocen la identidad de la intervención que se da a cada participante. Estos grupos podrían incluir a los participantes, los investigadores que dan la intervención, y aquellos que evalúan los resultados, o los participantes, los investigadores que evalúan los resultados, y los analistas de los datos.

Si otro grupo desconoce la identidad de la intervención el ensayo se vuelve un ECA cuádruple-ciego.

• ECAs según si se asignan en forma aleatoria los participantes o si se tienen en cuenta las preferencias de individuos

Los individuos elegibles pueden negarse a participar en los ensayos porque ellos tienen una preferencia fuerte hacia una intervención particular (si hay varias intervenciones activas disponibles) o porque ellos no quieren recibir un placebo. Otros individuos elegibles pueden decidir participar en un ensayo a pesar de tener una preferencia clara para una de las intervenciones del estudio. Los resultados de estos individuos, si ellos entran en el ensayo o no, pueden ser diferentes de los participantes que no tienen fuertes preferencias. Los resultados de los individuos que no participan en los ensayos o de aquéllos que participan y tienen fuerte preferencia hacia la intervención, raramente se tienen en cuenta.

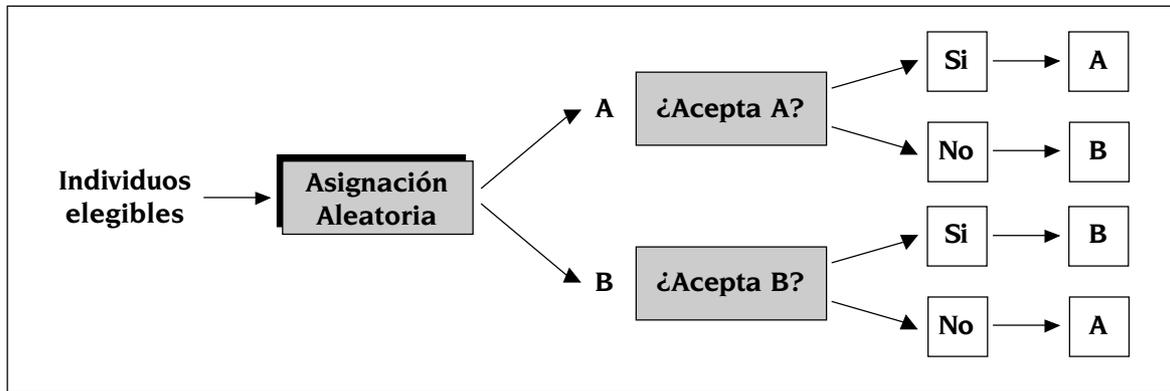
Hay tres tipos de ECAs que tiene en cuenta por lo menos las preferencias de los individuos elegibles, si ellos toman parte en el ensayo o no. Estos ensayos se llaman ensayos de preferencia, porque incluyen por lo menos un grupo en que a los participantes se les permite escoger su tratamiento preferido entre varias opciones ofrecidas. Estos ensayos pueden aplicar el diseño de Zelen, el diseño de cohorte comprensiva, o el diseño de Wennberg²⁴

Diseño de Zelen

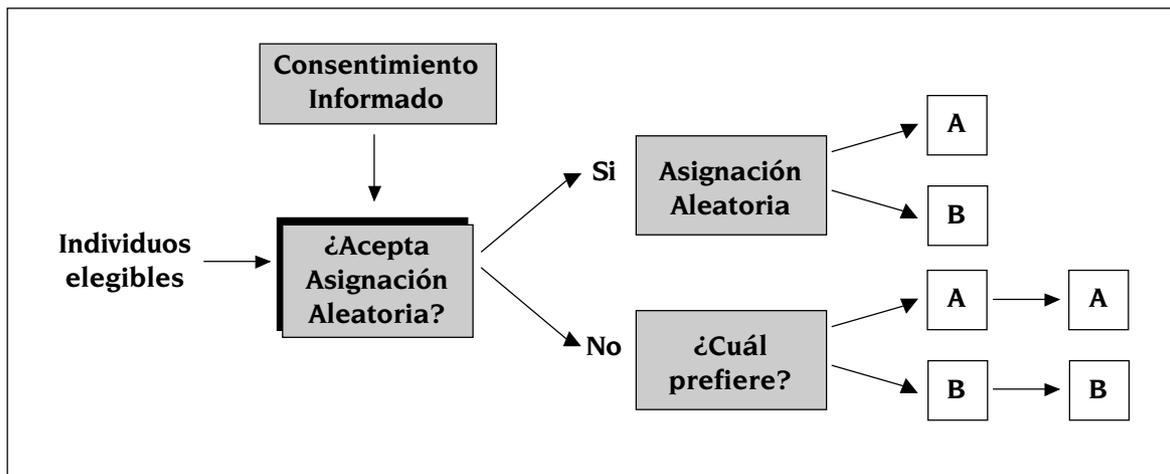
El modelo de Zelen ilustra la manera como se construye un ECA con base en el consentimiento informado del paciente. Las variaciones del modelo están relacionadas con el mismo. En el **Esquema 1**, a los individuos elegibles se les asigna en forma aleatoria a los grupos y solamente después se les aplica el consentimiento informado.

Figura 1.

MODELO DE ZELEN
Esquema 1



Esquema 2

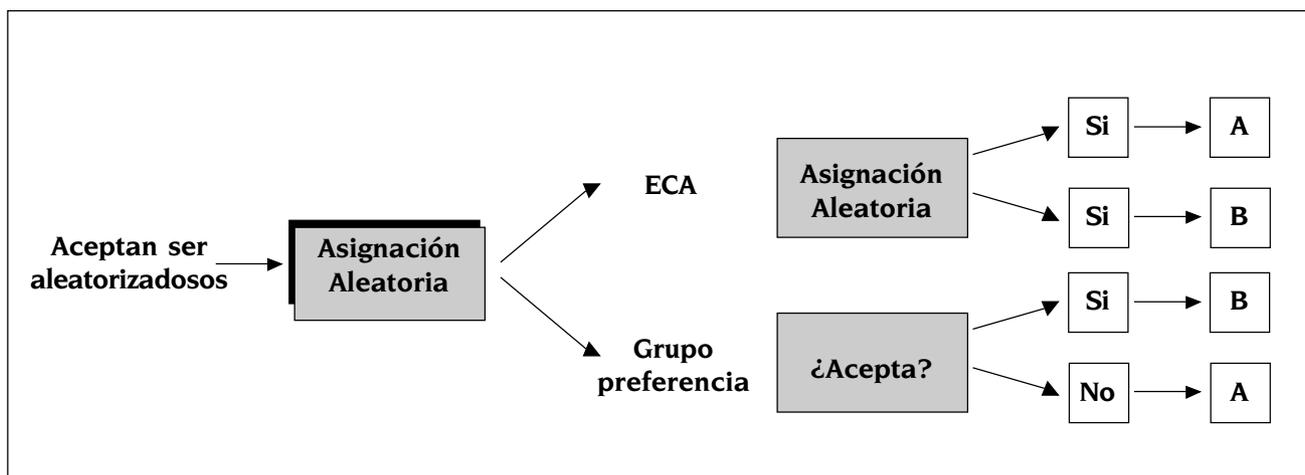


El consentimiento informado

Implica la explicación detallada del médico hacia el paciente que se considere elegible y candidato para ingresar al ECA sobre los riesgos, ventajas, las alternativas terapéuticas disponibles y su derecho a retirarse cuando lo desee. Si los tratamientos son asignados al azar, ello debe ser informado al paciente, así como el hecho de que los resultados en

un estudio ciego sólo serán conocidos al final. Zelen ha propuesto un nuevo método para planear los ECA, dando al paciente la posibilidad de aceptar, una vez asignado al tratamiento experimental. Si no lo acepta, el paciente recibe el mejor tratamiento estándar disponible, como se ve en el **segundo esquema**.

Esquema 3



Fuente: M. Zelen (1979) del Sidney Farber Cancer Institute y la Escuela de Salud Pública de Harvard.

En el **tercer esquema**, a los individuos elegibles se les aplica el consentimiento informado y a partir de los que aceptan se hace la asignación al ECA o al grupo de preferencia.

En un ensayo con el diseño de Zelen, los individuos elegibles se asignan aleatoriamente para recibir un tratamiento normal o una intervención experimental antes de que ellos consientan en participar en el ensayo. A los que son asignados al tratamiento normal se les da el tratamiento habitual y no se les informa que son parte de un ensayo, a los que son asignados a la intervención experimental se les ofrece la intervención experimental y se les informa que ellos son parte de un ensayo. Si rehusan participar en el ensayo se les dará el tratamiento normal pero serán analizados como si recibieran la intervención experimental.

Las principales ventajas del diseño de Zelen radican en que casi todos los individuos elegibles son incluidos y que este diseño permite la evaluación del verdadero efecto de ofrecer las intervenciones experimentales a los pacientes. Las principales desventajas consisten en que tienen que ser ensayos abiertos y el poder estadístico del estudio puede afectarse si una alta proporción de participantes escoge tener el tratamiento normal.²⁵

Para superar las preocupaciones éticas de no informar a los pacientes que se han aleatorizado para recibir el tratamiento normal, el acercamiento original propuesto por Zelen puede modificarse informando a los participantes el grupo al que se han asignado y ofreciéndoles la oportunidad de cambiar al otro grupo. Este diseño también se conoce como «diseño doble aleatorizado con consentimiento» Esta modificación soluciona las preocupaciones éticas del diseño original del Zelen, pero no resuelve los problemas asociados con la falta de cegamiento y la pérdida potencial del poder estadístico.

Modelo comprensivo de la cohorte

Un ensayo comprensivo de cohorte es un estudio en cual todos los participantes se siguen sin tener en cuenta su estado de aleatorización. En estos ensayos, si una persona está de acuerdo en tomar parte en un ECA, él o ella se aleatoriza a una de las intervenciones del estudio. Si no está de acuerdo en ser aleatorizado porque tienen una fuerte preferencia por una de las intervenciones, se asignará a la intervención preferida y se seguirá como si fueran parte de un estudio de cohorte, al final, pueden compararse los resultados de los que participaron en el ECA con aquellos que participaron en

el estudio de la cohorte, para evaluar sus similitudes y diferencias.²⁶

Este tipo de diseños es ideal para los ensayos en que es probable que una proporción grande de individuos elegibles se niegue a ser aleatorizados porque ellos (o sus médicos) tienen una preferencia fuerte para una de las intervenciones. En estos casos, podría decirse que el estudio realmente es un estudio de cohorte, con una pequeña proporción de participantes que toman parte en un ECA.

Una de las principales limitaciones de este tipo de estudios es que cualquier diferencia encontrada en los resultados puede ser explicada por la diferencia en las características básicas de los participantes entre los grupos al comenzar el estudio.

Modelo de Wennberg

En los estudios con diseño de Wennberg, los individuos elegibles son aleatorizados al grupo de preferencia o al grupo experimental del ECA. Con este diseño a los individuos del grupo de preferencia se les da la oportunidad de recibir la intervención que ellos escogen, y aquellos en el grupo de ECC se asignan al azar para recibir cualquiera de las intervenciones del estudio, sin tener en cuenta su preferencia. Al final del estudio, se comparan los resultados asociados con cada una de las intervenciones en cada uno de los grupos y se estima el impacto de las preferencias de los participantes en los resultados.

Este modelo es utilizado muy rara vez en la investigación clásica en salud. Sin embargo, se están utilizando cada vez más frecuentemente para estudios que evalúan la participación del consumidor en las decisiones de la atención de salud.

• ECCs según el objetivo del estudio

- Ensayo clínico para **evaluar un tratamiento**: Su objetivo es evaluar un nuevo tratamiento o combinación de drogas, o una nueva técnica quirúrgica o terapia con radiación.

- Ensayo clínico **para prevención**: Se evalúan las mejores formas para prevenir la enfermedad en personas que nunca la han tenido o para prevenir que enfermen nuevamente en las que ya lo han estado. Pueden evaluarse medicamentos, vitaminas, vacunas, cambios en los estilos de vida, etc.
- Ensayos para evaluar **ayudas diagnósticas**: Se llevan a cabo para evaluar procedimientos diagnósticos para una enfermedad o condición.
- Ensayos para evaluar procesos de **tamización** para encontrar el mejor método para detectar una enfermedad o condición de salud.
- Ensayos para evaluar **Calidad de Vida** o «Supportive Care Trials»: Exploran el resultado de las intervenciones para lograr confort y calidad de vida en personas con enfermedades crónicas.

FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Estos términos se usan para describir los tipos diferentes de ensayos que se llevan a cabo durante la evaluación de una nueva droga. Normalmente los ensayos I y II no son aleatorizados.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en fases. Cada una tiene diferentes propósitos y ayuda a los investigadores a responder diferentes preguntas:

• Fase I

Como el nombre lo sugiere, los ensayos tipo I son los primeros estudios dirigidos en seres humanos para evaluar una nueva droga. Su propósito es una vez se han documentado la seguridad y la eficacia potencial de la nueva droga en animales, evaluar su comportamiento en los seres humanos. Cuando los investigadores no conocen nada sobre los efectos de la nueva droga en los humanos, los ensa-

Los tipos I tienden a enfocarse principalmente a la evaluación de su seguridad. Son conducidos para establecer si la nueva droga puede suministrarse a los seres humanos sin causar efectos adversos serios, y para estudiar cómo es metabolizada.

Los participantes de la Fase I de los ensayos clínicos son principalmente voluntarios sanos o las personas con enfermedades para las que no haya ninguna cura conocida (SIDA y ciertos tipos de cáncer). En estos ensayos no se utiliza la aleatorización, y no son estudios controlados. Normalmente, sólo son series de casos en las que los participantes reciben dosis incrementales de la droga, sin un grupo control, mientras son supervisados cuidadosamente por los investigadores. Además de las limitaciones inherentes a las series de casos, el problema principal de este tipo de ensayo está en que si los participantes son los pacientes, es probable que aquéllos que son estudiados al principio reciban dosis muy bajas que probablemente no serán eficaces, considerando que aquéllos que se estudiarán después estarán a mayor riesgo mayor de recibir dosis tóxicas, pero también es más probable que reciban el beneficio si la droga es eficaz.

En los ensayos Fase I los investigadores prueban una nueva droga o tratamiento por primera vez en un pequeño grupo de personas (20-80) para evaluar su seguridad, determinar el rango de la dosis segura e identificar efectos colaterales.

• Fase II

Después de que la seguridad de una nueva droga se ha documentado en la fase I los investigadores pueden proceder a dirigir los ensayos fase II. En éstos la nueva droga se da a los grupos pequeños de pacientes con una condición dada (normalmente aproximadamente 20). El objetivo de los ensayos fase II es establecer la eficacia de dosis diferentes y frecuencias de administración. Aunque los ensayos Fase II, se enfocan a la eficacia, también pueden proporcionar información adicional sobre la seguridad de la nueva droga. A menudo, no son aleatorizados, particularmente cuando pueden medirse los efectos terapéuticos de la nueva droga

objetivamente. Por ejemplo, si la nueva droga se ha diseñado para tratar un tipo de cáncer asociado con una proporción de mortalidad alta, los investigadores dirigirán un ensayo fase II en el cual aproximadamente 20 pacientes recibirán la droga mientras se supervisan cuidadosamente para evaluar la respuesta del tumor, la mortalidad y los efectos adversos.

Si la droga se juzga ineficaz o excesivamente tóxica, ningún otro ensayo se llevará a cabo. Si la droga produce una respuesta buena (es decir, «se mueren menos pacientes de lo esperado») y los pacientes toleran sus efectos adversos, los investigadores pueden proceder a un ensayo fase III.

Cuando se evalúan los efectos de la nueva droga usando medidas subjetivas como alivio del dolor con una nueva droga analgésica, los investigadores pueden usar un diseño aleatorizado en que compararán los efectos de la nueva droga con un placebo, para asegurar que las diferencias de los efectos observados en los grupos pequeños de pacientes pueden atribuirse a la nueva droga y no a otros factores.

Algunas instituciones como la FDA recomiendan que la fase II se lleve a cabo en un grupo más grande (100-300) para evaluar si la intervención es efectiva y continuar evaluando su seguridad.

• Fase III

Los ensayos fase III se diseñan y se dirigen una vez que una nueva droga ha demostrado ser bastante eficaz y segura en la fase II. Los ensayos fase III son típicamente ensayos de efectividad, porque buscan comparar la nueva droga con una droga ya existente o intervención conocida para ser eficaz. Esta droga existente normalmente se considera como el tratamiento normal actual. Más que Fase III estos estudios pueden ser considerados como ECAs.

En la Fase III de los ensayos, la droga en estudio o el tratamiento se da a grupos grandes de personas (1.000-3.000) para confirmar su efectividad, eva-

luar los efectos colaterales, comparar los tratamientos normalmente usados y recoger información que permitirá usar la droga o tratamiento en forma segura.

• **Fase IV**

La Fase IV de los ensayos, son los estudios de post-mercadeo se diseñan para generar información adicional incluyendo los riesgos de la droga para producir efectos colaterales, sus beneficios y el uso óptimo.

A partir de esta primera parte se pueden seguir consultando, en los próximos números de la Revista, los otros artículos sobre la Serie de Ensayos Clínicos Controlados.

BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo. Strong growth in 1999 global pharma sales. *Scrip* 2000;2549:16. En: Laporte JR. Principios Básicos de Investigación. (Consultado agosto 18 DE 2003) En: <http://www.fisterra.com/material/investiga/indice.htm>
2. NIH An Introduction to Clinical Trials Consultado septiembre 9 de 2003) En: <http://clinicaltrials.gov/ct/info/whatis.jsession>
3. Enkin, M.W. Foreword En: Jadad. A. Randomised Controlled Trials BMJ Books 1998
4. Book of Daniel. In: The Holy Bible.
5. Buck C. Llopis A. Najera E y Milton T. El Desafío de la Epidemiología Organización Panamericana de la Salud. Washington 1988.
6. Ast D.B y Schlesinger ER. Conclusión de un estudio de diez años sobre la fluoruración del agua. *Am Jorn of Public Health* 46(3);265-271
7. Fisher RA. The Design of Experiments. London: Oliver and Boyo 1935.
8. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;2:769-82
9. Fernández, S. P. Elementos básicos en el diseño de un estudio. Consultado el 23 de agosto de 2003 En: <http://www.fisterra.com/material/investiga/ldisenho.htm>
10. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 3 rd. ed. New York: Springer Verlag; 1998
11. Hulley SB, Cummings Sr. *Designing clinical research*. 2nd. ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
12. Meinert CL. *Clinical Trials: Design, Conducy and Analysis*. Oxfon University Press. New york 1986
13. Silverman WA, Chalmers I. Sir Austin Bradford Hill: an appreciation. *Controlled Clin Trials* 1992;13:100-5.
14. Jadad AR, The randomized controlled trials: A user's guide *BMJ books*1998
15. Jadad AR, The randomized controlled trials: A user's guide *BMJ books*1998, pg 1 – 116
16. F Kenneth and Grimes DA. Generation of allocation sequences In randomised trials: Chance, not choice. *Lancet* 2002;515-19
17. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials*, 3rd edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996.
18. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*, 3rd edn. Oxford: Blackwell Scientific, 1994.
19. Bailar JC III, Mosteller F, eds. *Medical uses of statistics*, 2nd edn. Boston, MA: New England Medical Journal Publications, 1992:83-104.
20. 3. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*, 3rd edn. Oxford: Blackwell Scientific, 1994.
21. Steering Committee of Physicians' Health Study Research Group. Final report on de spirin component the engoing. *Physicians Health Study.N. Engl.J Mee* 1989;321:129-35

22. The Women´s Heath Iniciative Group Desing of the Women´s Heath Iniciative clinical trial and Observational study. *Control Clin Trials* 1998;19:61-109
23. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts RS, Pugsley S. Determining optimal therapy—randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986;314:889-92.
24. Silverman WA, Altman DG. Patients' preferences and randomised trials. *Lancet* 1996;347:171-4.
25. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979;300:1242-5. Citado por Jadat.
26. Olschewski M, Scheurlen H. Comprehensive cohort study: An alternative to randomized consent design in a breast preservation trial. *Methods Inform Med* 1985;24:131-4.

