

# Las otras caras del rey

Ya hemos hablado otras veces del rey de los diseños experimentales, el [ensayo clínico aleatorizado](#), en el que una población se divide al azar en dos grupos para someter a uno de ellos a la intervención en estudio y el otro sirve de grupo control. Esta es la cara más habitual del rey, el [ensayo clínico en paralelo](#), que es ideal para la mayor parte de los estudios sobre tratamiento, para muchos de los de pronóstico o estrategias de prevención y, con sus peculiaridades, para los estudios para valoración de pruebas diagnósticas. Pero el rey es muy versátil y tiene otras muchas caras para adaptarse a diferentes situaciones.

Si lo pensamos un momento, el diseño ideal sería aquel que nos permitiese experimentar en el mismo individuo el efecto de la intervención de estudio y de la de control (el placebo o el tratamiento estándar), ya que el ensayo en paralelo es una aproximación que supone que los dos grupos responden igual a las dos intervenciones, lo que siempre supone un riesgo de sesgo que tratamos de minimizar con la aleatorización. Si tuviésemos una máquina del tiempo podríamos probar la intervención en todos, anotar lo que pasa, dar marcha atrás en el tiempo y volver a repetir el experimento con la intervención de control. Así podríamos comparar los dos efectos. El problema, los más atentos ya lo habréis imaginado, es que la máquina del tiempo no se ha inventado todavía.

Pero lo que sí se ha inventado es el [ensayo clínico cruzado](#) (el cross-over, para los que sepan inglés), en el que cada sujeto es su propio control. En este tipo de ensayo, cada sujeto es aleatorizado a un grupo, se realiza la intervención, se deja pasar un [periodo de lavado](#) o blanqueo y se realiza la otra intervención. Aunque esta solución no es tan elegante como la



de la máquina del tiempo, los defensores de los ensayos cruzados se basan en que la variabilidad dentro de cada individuo es menor que la interindividual, con lo cual la estimación puede ser más precisa que la del ensayo en paralelo y, en general, se necesitan tamaños muestrales menores. Eso sí, antes de utilizar este diseño hay que hacer una serie de consideraciones. Lógicamente, el efecto de la primera intervención no debe producir cambios irreversibles ni ser muy prolongado, porque afectaría el efecto de la segunda. Además, el periodo de lavado tiene que ser lo suficientemente largo para evitar que quede ningún [efecto residual](#) de la primera intervención.

También hay que considerar si el orden de las intervenciones puede afectar el resultado final ([efecto secuencia](#)), con lo que solo serían

válidos los resultados de la primera intervención. Otro problema es que, al tener mayor duración, las características del paciente pueden cambiar a lo largo del estudio y ser diferentes en los dos periodos ([efecto periodo](#)). Y, por último, ojo con las pérdidas durante el estudio, más frecuentes en estudios más largos y que tienen en los ensayos cruzados mayor repercusión sobre los resultados finales que en los ensayos en paralelo.

Imaginemos ahora que queremos probar dos intervenciones (A y B) en la misma población. ¿Podemos hacerlo con un mismo ensayo y ahorrar costes de todo tipo?. Pues sí, sí que podemos, solo tenemos que diseñar [un ensayo clínico factorial](#). En este tipo de ensayo, cada participante es sometido a dos aleatorizaciones consecutivas: primero se le asigna a la intervención A o al placebo (P) y, segundo, a la intervención B o al placebo, con lo que tendremos cuatro grupos de estudio: AB, AP, BP y PP. Como es lógico, las dos intervenciones deben actuar por mecanismos independientes para poder valorar los resultados de los dos efectos de forma independiente.

Habitualmente se estudian una intervención relacionada con una hipótesis más plausible y madura y otra con una hipótesis menos contrastada, asegurando que la evaluación de la segunda no influye sobre los criterios de inclusión y exclusión de la primera. Además, no es conveniente que ninguna de las dos opciones tenga muchos efectos molestos o sea mal tolerada, porque la falta de cumplimiento de un tratamiento suele condicionar el mal cumplimiento del otro. En casos en que las dos intervenciones no se muestren independientes, podrían estudiarse los efectos por separado (AP frente a PP y BP frente a PP), pero se pierden las ventajas del diseño y aumenta el tamaño de muestra necesario.

En otras ocasiones puede ocurrir que tengamos prisa por acabar el estudio cuanto antes. Imaginemos una enfermedad muy mala que mata la gente a montones y nosotros estamos probando un nuevo tratamiento. Querremos tenerlo disponible cuanto antes (si funciona, claro), así que cada cierto número de participantes nos pararemos y analizaremos y, en el caso de que podamos demostrar ya la utilidad del tratamiento, daremos el estudio por concluido. Este es el diseño que caracteriza al [ensayo clínico secuencial](#). Recordad que en el ensayo en paralelo lo correcto es calcular previamente el tamaño de la muestra. En este diseño, de mentalidad más bayesiana, se establece un estadístico cuyo valor condiciona una [regla de finalización](#) explícita, con lo que el tamaño de la muestra depende de las observaciones previas. Cuando el estadístico alcanza el valor prefijado nos vemos con la suficiente confianza como para rechazar la [hipótesis nula](#) y finalizamos el estudio. El problema es que cada parón y análisis aumenta el error de rechazarla siendo cierta ([error de tipo 1](#)), por lo que no se recomienda hacer muchos análisis intermedios. Además, el análisis final de los resultados es complejo porque los métodos habituales no sirven, sino que hay utilizar otros que tengan en cuenta los análisis intermedios. Este tipo

de ensayos es muy útil con intervenciones de efecto muy rápido, por lo que es frecuente verlos en estudios de titulación de dosis de opiáceos, hipnóticos y venenos semejantes.

Hay otras ocasiones en las que la aleatorización individual no tiene sentido. Pensemos que hemos enseñado a los médicos de un centro de salud una nueva técnica para informar mejor a sus pacientes y queremos compararla con la antigua. No podemos decir al mismo médico que informe a unos pacientes de una forma y a otros de otra, ya que habría muchas posibilidades de que las dos intervenciones se contaminaran una a otra. Sería más lógico enseñar a los médicos de un grupo de centros y no enseñar a los de otro grupo y comparar los resultados. Aquí lo que aleatorizaríamos son los centros de salud para formar o no a sus médicos. Este es el diseño de [ensayo con asignación por grupos](#). El problema de este diseño es que no tenemos muchas garantías de que los participantes de los diferentes grupos se comporten de forma independiente, por lo que el tamaño de la muestra necesaria puede aumentar mucho si existe gran variabilidad entre los grupos y poca dentro de cada grupo. Además, hay que hacer un análisis agregado de los resultados, ya que si se hace individual los [intervalos de confianza](#) se estrechan de forma artefactada y podemos encontrar significaciones estadísticas falsas. Lo habitual es calcular un estadístico sintético ponderado para cada grupo y hacer las comparaciones finales con él.

El último de la serie que vamos a tratar es el [ensayo comunitario](#), en el cual la intervención se aplica a grupos de población. Al realizarse en condiciones reales sobre poblaciones tienen gran [validez externa](#) y permiten muchas veces recomendar medidas coste-eficientes basadas en sus resultados. El problema es que muchas veces es complicado establecer grupos de control, puede ser más difícil determinar el tamaño muestral necesario y es más complejo realizar inferencia causal a partir de sus resultados. Es el diseño típico para evaluar medidas de salud pública como la fluoración del agua, las vacunaciones, etc.

Como veis, el rey tiene muchas caras. Pero, además, tiene parientes de menor alcurnia, aunque no por ello menos dignos. Y es que tiene toda una familia de [estudios cuasiexperimentales](#) formada por ensayos que no son aleatorizados, o controlados, o ninguna de las dos cosas. Pero esa es otra historia...

---