

# Estudios de intervención

M. Mariscal Ortiz y M. Delgado Rodríguez

## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Saber lo que es un estudio de intervención.
- Conocer las principales estrategias de control de sesgo en este tipo de diseño: reparto aleatorio, ciego y análisis por intención de tratar.

## Introducción

Un estudio de intervención es aquel en el que el investigador introduce el elemento que se quiere valorar. Todos los estudios de intervención son estudios de cohortes prospectivos al inicio, ya que la exposición empieza a estudiarse desde su comienzo. Los diferentes tipos existentes se resumen en la tabla 16-1. Se consideran el paradigma de la investigación, al tener posibilidad de controlar los errores que amenazan cualquier tipo de investigación sobre poblaciones humanas.

## Fases

En la investigación de fármacos, que constituye la base de toda la metodología de este tipo de diseños, se diferencian cuatro fases:

- **Fase I:** Estudio de la farmacología clínica y de la toxicidad, en sujetos sanos y/o animales.
- **Fase II:** Estudio clínico inicial del efecto terapéutico, eficacia y seguridad, sobre una muestra de pacientes. No tiene por qué haber grupo control.
- **Fase III:** Evaluación terapéutica, o ensayo clínico propiamente dicho (controlado).

**Tabla 16-1.** Tipos de estudios de intervención

### Por el ámbito en que se realizan

En la clínica: ensayo clínico

En la comunidad: estudio de intervención comunitario

### Por la asignación de la intervención

#### Aleatoria: Estudios experimentales

- Paralelos: dos o más grupos que se siguen a lo largo del tiempo, uno actúa como control.
- Cruzados: con dos ramas, el grupo experimental y el control intercambian en una etapa posterior, tras una fase de descanso (para que desaparezca la influencia de la intervención y el sujeto vuelva a las condiciones iniciales), el tratamiento que reciben.

#### No aleatoria: estudios cuasiexperimentales

- Sin grupo control
- Con grupo control:
  - Paralelos (similar al anterior)
  - Pre-post: los mismos sujetos se valoran antes y después de la intervención
  - Comparación histórica: el grupo de intervención se compara con lo que sucedía antes de aplicarla (en una población distinta)

- **Fase IV:** Vigilancia tras la comercialización del fármaco.

Llegar a la fase III implica tener dudas razonables entre otras diferentes posibilidades de intervención. Si el efecto observado en una fase II hace prever un efecto claramente favorable, hay que plantearse si con un diseño que controla muchos errores se condena al grupo control a una opción claramente desfavorable. La pregunta clave entonces es: ¿cuál es la influencia que pueden tener otros factores en esa mejora? Si, por ejemplo, se obtiene que un tratamiento mejora cinco veces el pronóstico en una fase II, frente a la experiencia previa, es muy improbable que un error lo pueda justificar. Una comparación pre-post (qué sucede antes y después de implantar un tratamiento) puede ser suficiente para adoptar una decisión.

## Usos

Se utilizan para la valoración de medidas de tratamiento, diagnóstico y prevención, e incluso en la evaluación sanitaria.

## Ética

Realizar un estudio de intervención supone modificar la historia natural de un proceso. Se deben cumplir los postulados de la Declaración de Helsinki (disponible en [www.wma.net](http://www.wma.net)), las normas de buena práctica clínica (Directiva Europea 2001/20/CE) y, en el caso de medicamentos, el Real Decreto 223/2004, BOE 8-II-04. Es preceptivo el consentimiento informado. Los principios clásicos del informe Belmont deben procurarse siempre: beneficencia (buscar el bien); no maleficencia (sin causar daño); autonomía (el respeto absoluto a las decisiones del paciente en cualquier momento del estudio y estando informado siempre), y justicia (derecho al beneficio del promotor y a que los pacientes futuros sean los que sean mejorados).

## Diseño

En la figura 16-1 se resume el diseño de un estudio aleatorizado. Antes de aprobar un ensayo conviene tener escrito un protocolo detallado y exhaustivo (puede orientar sobre sus contenidos el Real Decreto 561/1993, BOE 13-V-93). Predeterminar el tamaño de muestra es esencial en estos diseños: no debe aprobarse ningún ensayo sin una estimación previa del tamaño de muestra. Como ya se ha señalado, son estudios de cohortes prospectivos en los que se modifica lo que sucede de modo natural. Esto da la oportunidad al investigador de utilizar técnicas que previenen la introducción de sesgos. Esa es su gran fortaleza.

### Asignación de la intervención

El investigador puede utilizar la aleatorización. Aleatorizar es garantizar que todos los individuos participantes tengan la misma probabilidad  $p$  de pertenecer al grupo experimental y  $(1 - p)$  al grupo control, pero esa  $p$  no tiene por qué ser igual a 0,5. Si

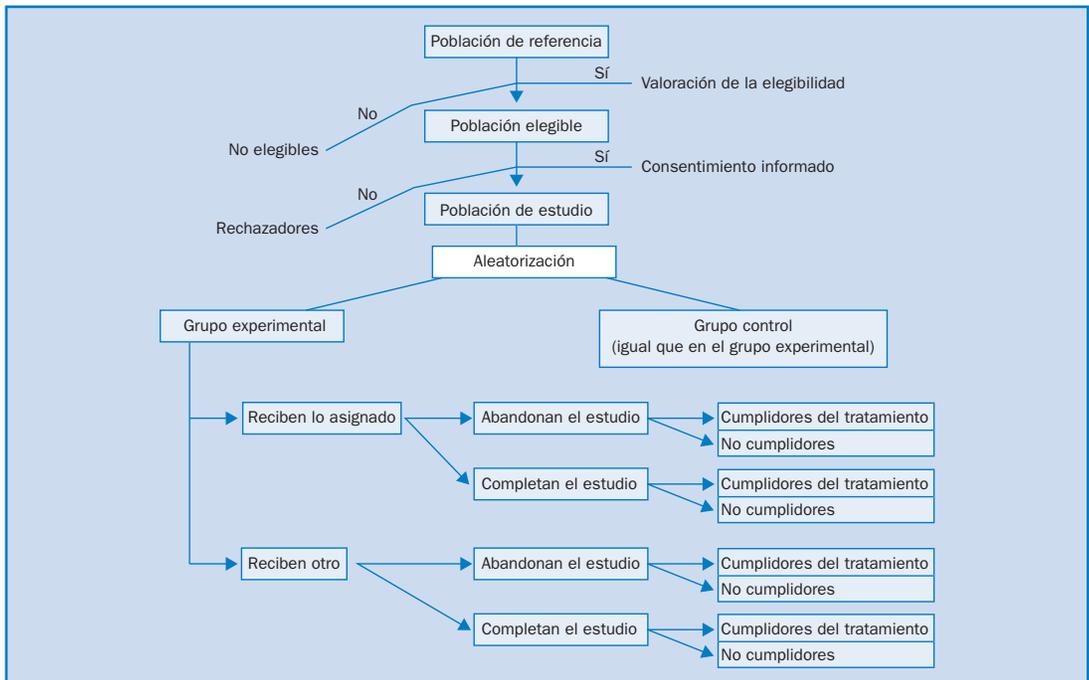


Figura 16-1. Esquema de un estudio de intervención aleatorizado.

se hace igual a 0,5 cuando existen dos grupos es por razones estadísticas; con grupos equilibrados en el tamaño muestral se alcanza mayor potencia estadística.

La aleatorización tiene dos fines que son, en orden de importancia, reducir los sesgos de confusión y de selección. Se reduce el sesgo de confusión por la tendencia que tiene el azar a repartir por igual en los grupos comparados los distintos factores que pueden influir en el resultado final. El grado de funcionamiento de la aleatorización es directamente proporcional al tamaño muestral: cuanto mayor sea éste, menos probable es que haya diferencias apreciables en los grupos que se comparan. Se reduce el sesgo de selección al no permitir que el investigador sea el que asigne la intervención.

La aleatorización total presenta dos inconvenientes:

- Reduce la participación, porque los sujetos no entienden que un profesional para investigar tenga que echar a suertes a qué grupo se asigna un paciente y porque pueden tener preferencias por incorporarse a una de las distintas ramas del estudio
- Funciona mal cuando el número de sujetos elegibles es reducido. Para obviar estos inconvenientes han surgido otros esquemas de asignación, más o menos aleatorios.

Es esencial comprobar que la aleatorización ha funcionado. Para ello se deben comparar los principales determinantes del fenómeno que se analiza en los grupos de estudio. Tampoco se debe confiar en las pruebas estadísticas de comparación entre los grupos de intervención y control, porque se puede comprobar con facilidad que un factor que muestra diferencias no estadísticamente significativas, si no se controla, puede influir en el resultado final.

### Recogida de datos

Para evitar sesgos en esta fase se puede utilizar el cegamiento. En la recogida de información también es posible la manipulación para favorecer a una de las hipótesis. Frente a ello se dispone de las técnicas de enmascaramiento. El cegamiento del observado (no sabe a qué grupo pertenece) se utiliza cuando el conocimiento del grupo por parte del sujeto participante puede influir en sus respuestas. El cegamiento del observador (ignora el grupo del entrevistado) se debe usar cuando el conocimiento del grupo al que pertenece el sujeto puede influir en el proceso. El ce-

gamiento del analista de datos previene la manipulación de éstos. Los estudios simple ciego incorporan sólo un enmascaramiento y los estudios doble ciego enmascaran al observador y al observado. El triple ciego enmascara al analista. El uso de placebo (intervención similar en el grupo control, pero sin efecto terapéutico), cuando es posible, ayuda al cegamiento a alcanzar sus fines.

### Análisis

No se diferencia de otros diseños a menos que el estudio sea aleatorizado. En esta situación es posible realizar el análisis de varias formas, ya que con frecuencia la intervención recibida no es la asignada (por error, efectos indeseables, etc.). Estos análisis se resumen en la figura 16-2. Se recomienda que el análisis de los estudios aleatorizados siga el principio de intención de tratar: cada individuo permanece en el grupo al que fue asignado, con independencia de lo que haya recibido. Esto se hace así para garantizar el principio de comparabilidad de los grupos y respetar el objetivo primario de la aleatorización: garantizar la similitud de los grupos en todos los factores que puedan influir en el pronóstico a excepción de la intervención. El análisis de eficacia biológica (se excluyen en cada grupo los que no recibieron lo que les fue asignado) en todo caso es complementario al anterior. El análisis según tratamiento recibido no es recomendable, al no seguir el reparto aleatorio.

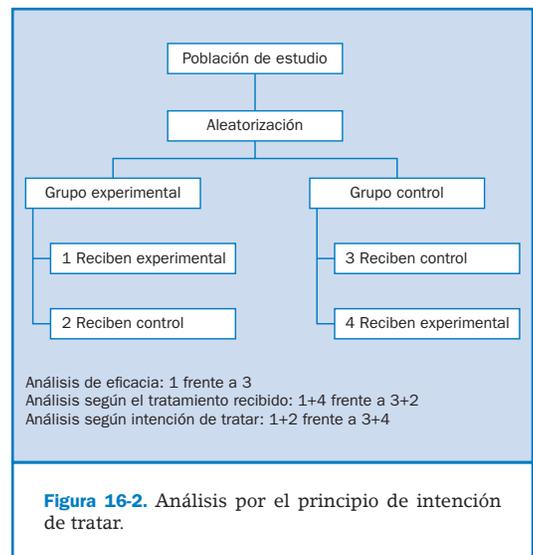


Figura 16-2. Análisis por el principio de intención de tratar.

Tabla 16-2. Declaración CONSORT para los métodos y resultados de un ensayo clínico aleatorizado\*

Métodos	
Item	Comentario
Participantes	Criterios de elegibilidad y los ámbitos y localizaciones en los que se recogieron los datos
Intervenciones	Detalles precisos de las intervenciones pretendidas para cada grupo y cómo y cuando se aplicaron en realidad
Objetivos	Objetivos e hipótesis específicos
Efectos	Definición clara de las medidas de efectos primarios y secundarios y, cuando sea aplicable, cualquier método utilizado para aumentar la calidad de las mediciones
Tamaño de muestra	Cómo se determinó y, cuando sea aplicable, explicación de las análisis intermedios y reglas de detención del ensayo
Aleatorización	¿Cómo se generó la secuencia aleatoria? ¿Se ocultó la secuencia a los que aplicaron la intervención? Hay que indicar quien generó la secuencia, quien enroló a los participantes y quien asignó la intervención
Cegamiento	¿Del observado? ¿Del observador? ¿Se valoró el éxito del cegamiento?
Método estadístico	Claro y detallado
Resultados	
Item	Comentario
Flujo de participantes	Hacer un diagrama (figura 15-1) en el que se indique el n° de participantes asignados, los que recibieron el tratamiento pretendido, los que completaron el protocolo de estudio, y los analizados.
Reclutamiento	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento
Datos basales	Características clínicas y demográficas de cada grupo al inicio
Números analizados	N° de participantes (denominador) en cada análisis y si el análisis fue por intención de tratar. Resultados en números absolutos cuando sea factible
Efectos y estimación	Para cada efecto primario y secundario, un resumen de los resultados en cada grupo, la magnitud del efecto y su precisión.
Análisis auxiliares	Tratar la multiplicidad mediante la notificación de cualquier otro análisis realizados
Efectos adversos	Todos los efectos adversos importantes o colaterales en cada grupo
*Lancet 2001;357:1191-4	

Hay situaciones en las que por razones éticas se plantea la realización de análisis provisionales intermedios antes de la finalización del estudio. Deben ser realizados por un Comité de Monitorización de Datos y cumplir unas reglas predeterminadas: uno de los esquemas más aceptados es la regla de O'Brien y Fleming; para un máximo de cinco análisis y un error  $\alpha$  global del 5%, el error  $\alpha$  de cada uno de ellos ha de ser  $\alpha(1) = 0,00001$ ,  $\alpha(2) = 0,0013$ ,  $\alpha(3) = 0,0084$ ,  $\alpha(4) = 0,025$ , y  $\alpha(5) = 0,041$ .

### Redacción y evaluación

Hay una serie de normas para la redacción de ensayos clínicos que además sirven para su valoración. La

más importante es el CONSORT, que se resume en la tabla 16-2.

### Resumen

En los estudios de intervención el investigador introduce la exposición a investigar. Son muy robustos frente a los sesgos gracias a tres elementos clave de su diseño. El reparto aleatorio controla los sesgos de confusión y selección. El ciego ayuda a disminuir el sesgo de información. El análisis por intención de tratar preserva los objetivos del reparto aleatorio. Es esencial cumplir con todos los principios éticos, que garantizan sobre todo la elección libre del individuo.

**PUNTOS CLAVE**

- Un estudio de intervención se caracteriza porque el investigador introduce la exposición que se quiere investigar.
- El reparto aleatorio tiene como objetivos esenciales, por orden: garantizar la comparabilidad de los grupos y eliminar el sesgo de selección.
- El análisis por intención de tratar preserva los objetivos del reparto aleatorio de la intervención.
- Es fundamental mantener en todo momentos los principios éticos que rigen nuestra sociedad.



**AUTOEVALUACIÓN**

1. En la tabla siguiente se ofrecen los resultados tras dos años de seguimiento del estudio CABS (*Coronary Artery Bypass Surgery*, revascularización del corazón mediante nuevos vasos sanguíneos implantados) en el que los pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento médico o quirúrgico (Lancet. 1979;1:889-93). ¿Cuál de los análisis realizados es el más adecuado?

Resultados del estudio CABS				
Rama del ensayo	Tratamiento recibido	Grupo	Pacientes	Muertes (%)
Tratamiento quirúrgico	Quirúrgico	1	369	15 (4,1)
	Médico	2	26	6 (23,1)
	Total		391	21 (5,3)
Tratamiento médico	Médico	3	323	27 (8,4)
	Quirúrgico	4	50	2 (4,0)
	Total		373	29 (7,8)

Análisis	Números	RR (IC 95%)
Grupos 1 + 2 frente a 3 + 4	21/391 frente a 29/373	0,68 (0,40-1,18)
Grupo 1 frente al 3	15/369 frente a 27/323	0,49 (0,26-0,90)
Grupos 1 + 4 frente a 2 + 3	17/419 frente a 33/349	0,43 (0,24-0,76)

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

**Bibliografía recomendada**

Meinert C. Clinical trials. Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1986.

Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. Lancet. 2002;359:515-9.