



<https://doi.org/10.18233/apm.v46i5.2188>

## Ensayos clínicos Clinical trials.

Isabel Medina-Vera<sup>1</sup>, Silvestre García-de la Puente<sup>2</sup>, Alejandro González-Garay<sup>1</sup>, Chiharu Murata<sup>3</sup>, Luisa Díaz-García<sup>1</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los ensayos clínicos son definidos como un estudio de investigación prospectivo en participantes humanos que generalmente se utiliza para evaluar la seguridad y eficacia de tratamientos o intervenciones.

**OBJETIVO:** Ofrecer a los médicos y a otros profesionales de la salud una introducción actualizada de los conceptos y herramientas estadísticas de estudio de ensayos clínicos.

**DESCRIPCIÓN:** Los ensayos clínicos pueden plantearse de forma diversa, desde la estructura de tratamiento en donde se encuentran los ensayos de diseño en paralelo, diseño de tratamiento sucesivo o diseño de ensayos alternativos, sin embargo, para realizar un ensayo clínico sin sesgos, es necesario que el estudio tome en cuenta el tipo de muestreo a utilizar, el tipo de asignación, y el cegamiento; para posteriormente enfocarse en la validez interna del estudio y en el efecto del tratamiento.

**CONCLUSIONES:** Los ensayos clínicos han contribuido de manera considerable a la mejora de la atención del paciente, sin embargo, estos deben realizarse bajo planteamientos científicos y metodológicos adecuados que aseguren la validez de los resultados.

**PALABRAS CLAVE:** ensayo clínico, asignación, muestreo, cegamiento, validez interna, efecto del tratamiento.

### Abstract

**BACKGROUND:** Clinical trials are defined as a prospective research study in human participants that is generally used to evaluate the safety and efficacy of treatments or interventions.

**OBJECTIVE:** To offer physicians and other health professionals an up-to-date introduction to the concepts and statistical tools of clinical trial study.

**DESCRIPTION:** Clinical trials can be proposed in a diverse way, from the treatment structure where the parallel design trials, successive treatment design or alternative trial design are found, however, to carry out a clinical trial without bias, it is necessary that the study considers the type of sampling to be used, the type of allocation, and blinding, to later focus on the internal validity of the study and the effect of the treatment.

**CONCLUSIONS:** Clinical trials have contributed considerably to the improvement of patient care; however, they must be carried out under adequate scientific and methodological approaches that ensure the validity of the results.

**KEYWORDS:** clinical trial, allocation, sampling, blinding, internal validity, treatment effect.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias, metodología de la investigación.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias, jefe del Departamento, metodología de la investigación.

<sup>3</sup> Maestro en Rehabilitación Neurológica, metodología de la investigación. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 26 de agosto 2024

**Aceptado:** 27 de julio 2025

### Correspondencia

Luisa Díaz-García  
luisadiazg@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Medina-Vera I, García-de la Puente S, González-Garay A, Murata C, Díaz-García L. Ensayos clínicos. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (5): 485-493.

## INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos (EC) han contribuido de manera considerable a la mejora de la atención del paciente, estos son definidos como un estudio de investigación prospectivo en participantes humanos con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de intervenciones terapéuticas y/o preventivas en enfermedades y problemas de salud de cualquier tipo; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas<sup>1</sup>.

Este tipo de estudios bien planteados y llevados a cabo de manera correcta proveen evidencia de calidad, debido a que se intenta aislar el resultado que se obtiene de la intervención y se trata de controlar todas aquellas variables que pudieran influir en el resultado del ensayo, de tal manera que se evita tener resultados sesgados por estas variables; de hecho, la asignación de la intervención es la característica distintiva de este tipo de diseño, por lo que realizar de manera correcta evitará sesgos y una buena conducción del estudio que finalmente impactará en el resultados de manera positiva. El objetivo de esta revisión es ofrecer a los médicos y a otros profesionales de la salud una introducción actualizada de los conceptos y herramientas estadísticas de estudio de ensayos clínicos.

### Clasificación de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos pueden plantearse de forma diversa, sin embargo, existen algunos criterios para su clasificación, cuando se estudian por la estructura de tratamiento estos pueden ser agrupados en diseños paralelos, de tratamientos sucesivos.

En el diseño paralelo, la muestra inicial se divide de manera aleatoria en dos grupos, uno de ellos recibirá la intervención que se ha propuesto y

el otro grupo recibirá el comparador, ya sea un placebo o una intervención estándar, este último grupo fungirá como control. El diseño paralelo se debe a que ambos grupos son seguidos de forma concurrente durante el tiempo que se tenga estipulado y al final de este tiempo se comparan los desenlaces.

El diseño factorial, ensayo de equivalencia o de no inferioridad o aleatorización por conglomerados. En el diseño factorial se estudian 2 o más intervenciones simultáneas en cada participante<sup>2</sup>, en los ensayos de equivalencia o de no inferioridad se emplean para demostrar que un nuevo tratamiento tiene al menos la misma eficacia que el tratamiento estándar, no se busca la superioridad del nuevo tratamiento. Finalmente tenemos a los diseños de aleatorización por conglomerados, estos ensayos en vez de ser asignados los individuos de forma aleatoria son asignados grupos (conglomerados) de individuos a las distintas intervenciones, pero se asignan también en forma aleatoria. El término conglomerado hace referencia a un agrupamiento de personas, que usualmente están delimitadas geográficamente como una comunidad, o por la asistencia a cierto lugar (escuela, clínica, grupo deportivo)<sup>3</sup>.

Los diseños de tratamientos sucesivos pueden clasificarse como diseño cruzado y diseño de tratamiento de reemplazo; en el diseño cruzado cada uno de los participantes recibe las dos intervenciones (intervención y control), pero en momentos distintos, de tal manera que el participante actúa como su propio control, a la muestra inicial se aleatoriza en dos grupos y posterior a un periodo de lavado, es decir, cuando no se recibe ni la intervención ni el control, recibirá la otra intervención, la ventaja de este tipo de diseño es que se necesita un tamaño de muestra menor y se disminuye la variabilidad de los datos.

En el diseño de tratamiento de reemplazo, el objetivo es analizar los datos sobre efectos que

se tiene al cambiar un tratamiento sobre otro tratamiento alternativo, de manera basal ambos grupos reciben el primer tratamiento durante cierto tiempo y, posteriormente, en cada grupo se reemplaza con diferentes tratamientos alternativos.

Ahora bien, cuando nos enfocamos a la clasificación en relación con el tipo de tratamiento, los ensayos clínicos pudieran estudiar el efecto de nuevos fármacos o nuevas alternativas quirúrgicas, sin embargo, también pueden estar orientados a evaluar el efecto de dietas o de suplementación nutricional, entre otros tipos de intervención; en cuanto a su clasificación por el tipo de aleatorización, los ensayos clínicos pueden ser aleatorizados y no aleatorizados. El criterio de clasificación por el número de sedes, pueden ser de sitio único o multicéntrico; este último es planeado y ejecutado por distintas instituciones cooperantes para estimar la magnitud de ciertas variables y resultados en una población específica de pacientes. **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Clasificación de ensayos clínicos

| Criterio de clasificación | Tipo de ensayo                                                                                                                        |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estructura de tratamiento | 1. Diseño Paralelo<br>1.1 Diseño factorial<br>1.2 Ensayo de equivalencia o de no inferioridad<br>1.3 Aleatorización por conglomerados |
|                           | 2. Diseño de tratamiento sucesivo<br>2.1 Diseño cruzado<br>2.2 Diseño de tratamiento de remplazo                                      |
|                           | 1. Fármacos<br>2. Cirugía<br>3. Dieta<br>4. Otros                                                                                     |
| Tipo de aleatorización    | 1. Aleatorizados<br>2. No aleatorizados                                                                                               |
| Por número de sedes       | 1. Centro único<br>2. Multicéntrico                                                                                                   |

### Fases de los Ensayo clínicos

Cuando hablamos de fases en ensayos clínicos, se relacionan a la evaluación de un nuevo fármaco, por lo que es importante comprender en que se enfoca cada fase y en este sentido poder contextualizar que estudios deben realizarse antes de un ensayo clínico y que estudios son los que posteriormente se deberán realizar. **Figura 1** Inicialmente se lleva a cabo una fase preclínica mediante estudios *in vitro* y en estudios en animales sobre la seguridad y eficacia del fármaco propuesto.<sup>4,5</sup>

La fase I se enfoca a evaluar un nuevo fármaco en seres humanos, por lo regular son realizados en sujetos sanos y lo que principalmente estudia es como se metaboliza el nuevo fármaco en el organismo de seres humanos, así como su seguridad, por lo que en este tipo de estudio se requieren tamaños de muestra pequeños, no requiere de grupo control, ni técnicas como la aleatorización. Algunas veces se monitorean la dosis, o incrementos de estas dosis, así como los efectos adversos que esta puedan presentar. Una vez que el nuevo fármaco ha sido evaluado y se ha confirmado la seguridad en su uso, se pueden realizar ensayos fase II<sup>6</sup>.

Los ensayos de fase II se realizan en un número pequeño de pacientes con una patología determinada y severidad de la enfermedad, el objetivo primordial de esta fase es conocer la eficacia del fármaco con respecto a la dosis, frecuencia y/o vías de administración, también se puede estudiar la seguridad de fármaco cuantificando los eventos adversos en cada una de las variantes que se están evaluando. La mayoría de estos estudios no son aleatorios, ni tienen un grupo control, la idea es tener mayor control de las variables clínicas en menor número de pacientes.

Con la evidencia generada en la fase II de que un fármaco es seguro y eficaz se puede planear

estudios fase III, que son los que se abordan en el presente documento, en esta fase se tiene como objetivo conocer la efectividad del nuevo fármaco con algún tratamiento ya existente y que se conoce su efectividad. Los estudios en esta fase son aleatorizados, con un número más grande de participantes<sup>6-9</sup>. **Figura 1**

Los estudios de fase IV son los que mayor número de personas incluyen, su objetivo primordial es conocer la presencia de eventos adversos del nuevo fármaco una vez que ha sido aprobado para su comercialización y es utilizado en ámbitos no controlados, por lo que se les llama estudios de vigilancia. No son aleatorizados, ni hay grupo control, ya que lo que realmente se está haciendo es vigilar si algún paciente que utilizó el nuevo fármaco reporta algún evento adverso<sup>7-9</sup>.

### Conducción de los ensayos clínicos

Para realizar un ensayo clínico sin sesgos, es necesario que el estudio cuente con los siguientes pasos, con la finalidad de garantizar la confiabilidad de los resultados; las cuales se muestran a continuación:

Durante la planeación del estudio, es necesario determinar qué características deben cumplir los individuos para ser elegidos a participar en el estudio (ejemplo: edad, sexo, peso, raza) es-

tas características son los criterios de inclusión. Posteriormente, una vez que se cubrieron estas características es necesario determinar qué características no deseamos estén presentes en los participantes durante el desarrollo del estudio, estas serán los criterios de exclusión, y por último debemos determinar qué características nos indicarían una limitante para poder comparar a los individuos que la presenten con el resto de la población, estas características serán los criterios de eliminación. Definir claramente estas características nos permitirá evitar sesgos de selección y garantizar su representatividad con respecto al universo de estudio.

Una vez constituida nuestra población de estudio cuidando los criterios de selección se realizará un procedimiento de elegibilidad de los individuos que se incluirán en el ensayo clínico. Este procedimiento puede llevarse a cabo por dos métodos:

- A) Probabilísticos: caracterizados por que los individuos son elegidos de manera aleatoria entre aquellos sujetos elegibles, lo cual garantiza que todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para participar en el ensayo y evitar que el resultado final del estudio este influenciado por otros factores.

Existen varios tipos del método probabilístico, los cuales son:



**Figura 1.** Fases de los ensayos clínicos, basado y modificado Naka F, et al. Clinical Trials: Kids are not just little people, Clinics in Dermatology (2017), doi:10.1016/j.clindermatol.2017.08.008

- Simple: método por el cual se eligen a los participantes mediante un sorteo. (ejemplo: mediante una tómbola, tabla de número aleatorios)
  - Sistemático: este método consiste en elegir de una serie ordenada de sujetos, los participantes de nuestro estudio mediante intervalos regulares. (Ejemplo: de una serie de sujetos, cada 5 individuos los elijo para participar en el estudio).
  - Estratificado: consiste en dividir a la población en grupos con respecto a alguna característica, posteriormente a cada uno de estos grupos se le asigna una cuota que determina el número de participantes que deben componer la muestra. (Ejemplo: en una población de 25 individuos (100%) constituida por 20 mujeres (80%) y 5 hombres (20%), debo elegir más mujeres para componer mi muestra, para mantener las características de la población)
  - Conglomerados: este método consiste en muestrear los grupos en los que se organizan los individuos en la población (ejemplo: para muestrear estudiantes de primaria, lo que se aleatoriza son las escuelas primarias) <sup>8-10</sup>.
- B) No probabilísticos:** son aquellos procedimientos en los que no participa el azar y por lo tanto los participantes no tienen la misma probabilidad de ser elegidos, lo cual puede favorecer el sesgo de selección, entre los cuales se observan los siguientes:
- Conveniencia: el investigador de manera deliberada selecciona a los sujetos que participarán en la muestra.
  - Cuotas: conforme van llegando los sujetos al estudio y cumplen con los criterios de selección van formando la muestra.
  - Bola de nieve: a partir de sujetos elegidos para participar en la muestra, sirven de localizadores de nuevos individuos para constituir la muestra.

La asignación a la intervención se hace mediante los mismos métodos antes mencionados: probabilísticos y no probabilísticos, sin embargo, los primeros son los recomendados, ya que estos favorecen la homogeneidad entre los grupos de comparación, reduciendo una de las principales fuentes de sesgo de los ensayos clínicos conocido como sesgo de selección. Posteriormente, para prevenir el sesgo de desempeño, se debe garantizar que los participantes, el personal y/o el investigador no conozcan a que grupo fueron asignados los sujetos del estudio. Para que los participantes no puedan, en la medida de lo posible, identificar diferencias en la presentación del fármaco de prueba y el placebo, es necesario que este sea lo más parecido al fármaco en apariencia, color, olor, sabor y vía de administración, lo que ayudará a disminuir la posibilidad de sesgo de desempeño<sup>11-15</sup>.

Los procedimientos que se pueden realizar para garantizar el “cegamiento” de las intervenciones se clasifican en tres niveles:

- Simple: solo los participantes del estudio desconocen la intervención que están recibiendo, lo cual favorece apego al tratamiento y menores pérdidas en el seguimiento.
- Doble: los participantes y el investigador desconocen la intervención que reciben; esto impide desalentar diferencialmente el apego al estudio y observaciones sesgadas entre los grupos de comparación.
- Triple: los participantes, el investigador y el analista desconocen la intervención a la que están asignados los sujetos; reduciendo de esta manera el sesgo de la evaluación de los resultados<sup>11-15</sup>.

A continuación, se realiza el seguimiento de los participantes, realizando de manera estandarizada las mediciones de las variables propuestas por el investigador con la finalidad de identificar el desarrollo del desenlace o la aparición de

efectos adversos, los cuales deben estudiarse a profundidad y realizar las medidas necesarias para corregir el estado de salud de los sujetos del estudio y cumplir con los preceptos éticos del ensayo clínico.

El investigador debe evitar perder participantes durante el desarrollo del ensayo clínico, con la finalidad de evitar el sesgo de deserción, en el caso de que ocurran el investigador deberá conocer las causas de dichas pérdidas, y deberá cuidar que esas pérdidas no comprometan la validez de su estudio y contar un número de participantes adecuado en cada grupo para tener un poder estadístico suficiente para realizar las comparaciones entre los diferentes grupos de participantes.<sup>15,16</sup>

### Generalidades de análisis estadístico en ensayos clínicos

El principal objetivo de un ensayo clínico de fase II y III es determinar la eficacia o efectividad del tratamiento de interés,<sup>16-18</sup> por lo tanto, la comparación de las variables de desenlace entre el grupo experimental contra control es la parte central del análisis estadístico en EC de estas fases. En esta sección presentaremos generalidades del análisis estadístico en EC de estas fases, del diseño de dos brazos paralelos.

Un artículo de un EC debe reportar principalmente dos tipos de información estadística: una es la validez interna del estudio y otra es el efecto del tratamiento.<sup>19</sup> Para reportar la primera se elabora el resumen estadístico por el análisis descriptivo de los datos de las variables que caracterizan a los sujetos incluidos en el estudio, esperando que haya una elevada similitud entre los grupos sometidos en comparación, del tratamiento y control, antes de aplicar el tratamiento correspondiente. Para reportar la segunda, lo que se busca realizar es establecer una inferencia estadística, porque la conclusión de un ensayo clínico no es lo que se observó en las muestras

estudiadas, sino lo que ocurre en las poblaciones a las que representan las muestras, el cual no es directamente observable y es necesario estimarlo con base en lo observado en las muestras.

Hay que reportar los resultados de las siguientes dos inferencias: 1) presencia de la diferencia del efecto del tratamiento comparando con el control y 2) cuantificación interpretable de la magnitud de la diferencia detectada. Modelos estadísticos, pruebas estadísticas para calcular el valor de  $p$ , el tamaño del efecto e intervalo de confianza son herramientas estadísticas que se emplean para reportar el efecto de tratamiento encontrado en un EC.

Es frecuente que se agregan los resultados de análisis complementarios, incluyendo los resultados de análisis ajustado, de análisis de subgrupos y de otros análisis de carácter exploratorio. Los primeros dos pueden ser útiles para que se refleje mejor lo que ocurre en la población, siempre y cuando se justifique la conveniencia de estos análisis; no deben ser incluidos los resultados de análisis complementarios realizados después de obtener los datos, sin estar planeados en el protocolo de investigación<sup>20,22</sup>.

Un punto clave para entender un reporte de ensayo clínico o para elegir adecuadamente las herramientas estadísticas es la identificación del tipo de variables, ya que la manera de resumir los resultados y la selección de estadísticos para generar los resultados se cambian dependiendo de ello. Los estadísticos para cuantificar los resultados en relación con los tipos de variables se presentan en el **cuadro 2**<sup>23-29</sup>.

En un EC tiene particular importancia el cálculo del tamaño de la muestra adecuado para los objetivos establecidos. Su implicación repercute en la cuestión ética, ya que, si se incluye en un EC el número de pacientes mayor que se requiere para generar la conclusión, innecesariamente se someten en una condición de riesgo a algunos

**Cuadro 2.** Técnicas de cuantificación de resultados en estudios de ensayos clínicos aleatorizados con el diseño de dos brazos según el tipo de variable de desenlace: cualitativa, cuantitativa y tiempo para el evento

| Tipo de cuantificación                 | Tipo de variable de desenlace                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Cualitativa                                                                                                                                                                                                                                                              | Cuantitativa                                                                                                                                                       | Tiempo para el evento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Resumen descriptivo                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Número de casos con su porcentaje (frecuencia absoluta y relativa)</li> </ul>                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Media con desviación estándar</li> <li>Mediana con rango intercuartil (y/o rango)</li> </ul>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Incidencia acumulada (proporción)</li> <li>Incidencia instantánea (tasa)</li> <li>Mediana del tiempo hasta el evento</li> </ul>                                                                                                                                                                 |
| Prueba estadística para la comparación | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba de <math>\chi^2</math></li> <li>Prueba exacta de Fisher</li> <li>Prueba binomial</li> <li>Prueba de Poisson</li> </ul>                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba de <i>t</i> de Student</li> <li>Prueba de Welch</li> <li>Prueba de suma de rangos de Wilcoxon</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba de log-rank</li> <li>Prueba de Wilcoxon generalizada</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| Tamaño de efecto                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo relativo (RR)</li> <li>Riesgo absoluto (RA)</li> <li>Razón de momios (RM)</li> <li>Reducción absoluta del riesgo (RAR)</li> <li>Reducción relativa del riesgo (RRR)</li> <li>Número necesario para tratar (NNT)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><i>d</i> de Cohen</li> <li><i>g</i> de Hedge</li> <li><math>\Delta</math> de Glass</li> <li><math>\zeta^2</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cocientes de riesgos instantáneos (Hazard ratio: HR)</li> <li>Riesgo relativo (RR)</li> <li>Riesgo absoluto (RA)</li> <li>Razón de momios (RM)</li> <li>Reducción absoluta del riesgo (RAR)</li> <li>Reducción relativa del riesgo (RRR)</li> <li>Número necesario para tratar (NNT)</li> </ul> |
| Modelo sin ajuste                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regresión logística simple</li> </ul>                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regresión lineal simple</li> </ul>                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regresión de Cox simple</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Modelo con ajuste                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regresión logística múltiple</li> </ul>                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regresión lineal múltiple</li> </ul>                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Regresión de Cox múltiple</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |

pacientes. Si, de manera contraria, se lleva a cabo un EC con el tamaño de muestra insuficiente para llegar a una conclusión con respecto a las hipótesis de investigación, el estudio no podrá llegar a una conclusión por falta del poder estadístico.

Finalmente, de nuevo queremos recalcar que todos los análisis estadísticos que se llevan a cabo en un EC deben de estar planeados y establecidos en el protocolo de investigación para evitar reportar los resultados de análisis exploratorios improvisados con los datos obtenidos, porque los hallazgos en este tipo de análisis pueden incluir, con elevada probabilidad, asociaciones espurias no reproducibles, sin estar reflejando las relaciones que hay en la población objetivo del estudio.<sup>21</sup>

### Consideraciones éticas

El estudio debe implantarse y conducirse de acuerdo con principios éticos internacionales incluyendo la declaración de Helsinki, las guías de la Conferencia Internacional de Armonización para buenas prácticas clínicas (ICH GCP) y las leyes regulatorias locales relacionadas con los estudios experimentales en seres humanos.<sup>28-29</sup> En México, se deben cumplir los indicadores de la NOM-012-SSA3-2012 de Ensayos Clínicos así como lo que señala el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, especialmente lo que señalan los artículos: 17, 20, 21, 22, 24 y siguientes.

El punto principal es que el investigador piense justificadamente que el tratamiento o interven-

ción propuesta ofrece ventajas en la evolución de los pacientes, ya sea comparándola con el tratamiento actual o cuando no existe tratamiento y en caso de que se utilice en el grupo control un placebo, debe justificarse su uso.

Los pacientes necesitan ser informados ampliamente del estudio y firmar la Carta de Consentimiento Informado. Cuando se efectúa el ensayo clínico en menores de edad, debe firmarse además la Carta de Asentimiento para menores. El estudio debe ser sometido a la aprobación de los Comités Institucionales de revisión de protocolos de investigación y comenzar hasta que sea aprobado. También es aconsejable que el proyecto sea sometido a autoridades regulatorias locales y registrarse en organizaciones internacionales de ensayos clínicos. En México es obligatorio el registro en COFEPRIS.

## CONCLUSIÓN

Los ensayos clínicos han contribuido de manera considerable a la mejora de la atención del paciente, sin embargo, es necesario tener una gran exigencia de la calidad en su realización para asegurar que la evidencia que se genera a partir de estos estudios tenga trascendencia de sus resultados y pueda ser extrapolable a la práctica clínica. Los ensayos clínicos deben realizarse bajo planteamientos científicos, metodológicos y éticos adecuados que aseguren la validez de los resultados.

## REFERENCIAS

1. National Institutes of Health. Notice of revised NIH definition of clinical trial. <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-015.html>.
2. Montgomery AA, Peters TJ, Little P. Design, analysis and presentation of factorial randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:1-5. doi.org/10.1186/1471-2288-3-26
3. Barbui C, Cipriani A. Cluster randomized trials. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20(4):307-9. doi: 10.1017/s2045796011000515
4. Giordanetto F, Mannhold R, Buschmann H, Holenz J. *Early Drug Development: Bringing a Preclinical Candidate to the Clinic*, 2 Volume Set Wiley 2018
5. Naka F, Strober B, Shahriari M, *Clinical Trials: Kids are not just little people*, *Clinics in Dermatology* (2017), doi: 10.1016/j.clinidmatol.2017.08.008
6. Jadad, A. Murray E. *Randomized controlled trials: questions, answers, and musings*. – 2nd ed. BMJ Books. ISBN: 9781405132664
7. Machin, D. Fayers, P. *Randomized Clinical Trials: Design, Practice and Reporting*. Wiley 2010
8. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica Mex [Internet]*. 2004;46(6):559–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-36342004000600012>
9. Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Novales G, Villasis-Keever MÁ. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Revista Alergia México [Internet]*. 2018;65(2):178–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v65i2.376>
10. Altman DG, Bland JM. How to randomize. *BMJ* 1999; 319: 703-704. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.703
11. Berger VW, Ivanova A, Knoll MD. Minimizing predictability while retaining balance through the use of less restrictive randomization procedures. *Statistics in Medicine* 2003; 22: 3017-3028. DOI: 10.1016/j.cct.2010.05.001
12. Boutron I, Estellat C, Guittet L, Dechartres A, Sackett DL, Hróbjartsson A, et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review. *PLoS Medicine*. 2006; 3: 1931-1939. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030425
13. Gøtzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 285-290. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00263-4
14. Haahr MT, Hróbjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clinical Trials*. 2006; 3: 360-365. DOI: 10.1177/1740774506069153
15. Zurita-Cruz JN, Villasis-Keever MÁ. Principales sesgos en la investigación clínica. *Revista Alergia México [Internet]*. 2021;68(4):291–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v68i4.1003>
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17: 1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
17. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: A narrative review. *Postgrad Med [Internet]*. 2011;123(5):194–204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2011.09.2475>
18. Duffy ME. The randomized controlled trial: basic considerations. *Clin Nurse Spec*. 2006;20(2):62-64.



19. Farmer RE, Kounali D, Walker AS, Savović J, Richards A, May MT, et al. Application of causal inference methods in the analyses of randomized controlled trials: a systematic review. *Trials* [Internet]. 2018;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2381-x>
20. Siepman T, Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM-W, Barlinn K. Randomized controlled trials – a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2016;1341. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s101938>
21. Moher D. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
22. Altman DG. Covariate Imbalance, Adjustment for. In: *The Encyclopedia of Biostatistics*, Wiley; 2005, DOI: 10.1002/0470011815.b2a01015
23. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Publica Mex* 2000;42(4):337-348.
24. Calva-Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. *Salud Publica Mex* 2000;42(4):349-358.
25. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica Mex* 2001;43(2):230-241.
26. Ferguson CJ. An Effect Size Primer: A Guide for Clinicians and Researchers. *Prof Psychol Res Pr* 2009;40 (5):532-538.
27. Rothman K, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2012
28. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. *Wma.net*. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
29. *Ichgcp.net*. [citado el 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es>