

## INFORME DEL GRUPO DE ANÁLISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII)

### TIPOLOGÍA DE ESTUDIOS CLÍNICOS

*\* Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias*

### RESUMEN DIVULGATIVO

Los estudios clínicos son investigaciones en las que se incluyen personas para analizar la seguridad y la eficacia de productos, técnicas, medicamentos u otras novedades médicas o sanitarias que permitan la mejora de la salud de la población. La pandemia de COVID-19 está generando un aumento no sólo en la producción científica, sino en la búsqueda de soluciones frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que son muchos los estudios clínicos que hay planeados o en marcha. Conviene saber que no todos los estudios clínicos son iguales.

Antes de llegar a las investigaciones con humanos en ensayo clínico hay que pasar por fases previas que garanticen la seguridad de lo que va a analizarse en el ensayo con personas. Por ello, de manera previa se hacen ensayos *in vitro* (en laboratorio, sobre células, tejidos u órganos) e *in vivo* sobre animales no humanos. Si se demuestra seguridad y la técnica o el medicamento que se prueba muestra eficacia, llega el turno de probarla en personas.

Los ensayos clínicos tienen varias fases. En las **fases I, II y III** se va probando progresivamente la seguridad y la eficacia en humanos, antes de que la técnica, producto o medicamento llegue al mercado y a los pacientes. La **fase IV** estudia los efectos a largo plazo una vez ya se está utilizando, tras su aprobación.

Una manera de dividir los estudios clínicos es calificándolos de **experimentales** u **observacionales**. En los primeros se controla y modifica el factor de estudio, es decir, se seleccionan los pacientes y se elige qué intervención se va a hacer. En los segundos no hay control ni influencia sobre el objeto de estudio y la investigación se limita a observar, medir y analizar.

Los ensayos experimentales incluyen los **ensayos clínicos aleatorizados**, que se consideran los más completos y que pueden aportar una mejor evidencia para evaluar la eficacia de una intervención; y los **ensayos comunitarios**. Los ensayos observacionales incluyen diferentes tipos: estudios de **cohortes**, **casos controles**, **transversales**, **ecológicos** y estudios **de caso** o series de caso.

Cada tipo de estudio clínico tiene sus características y no todos persiguen los mismos objetivos ni permiten las mismas posibilidades y resultados. La **fiabilidad** del estudio depende de diferentes factores, como su metodología, la cantidad de pacientes que incluya o la duración, entre muchos otros. Todos deben seguir unas **normas éticas**, incluir determinados **protocolos** de actuación y ser publicados en **registros**, que regulan su aprobación y desarrollo.

En España existe el [Registro Español de ensayos clínicos \(REec\)](#), que está gestionado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Con motivo de la COVID-19, la AEMPS [ha establecido medidas excepcionales](#) aplicables a los ensayos clínicos para gestionar las necesidades derivadas de la pandemia. Otros ejemplos de registros destacados son el de la [Organización Mundial de la Salud](#) (OMS), el de la [Unión Europea](#) o el de [Estados Unidos](#). En el registro de Estados Unidos he han identificado 1.982 estudios sobre COVID-19, de los cuales 1.131 son estudios clínicos controlados -la mayoría en fase 2-, y 833 son estudios observacionales.

## INFORME COMPLETO

En el ámbito de la medicina se utilizan los denominados estudios clínicos, investigaciones que analizan en personas la aplicación de productos, sustancias, técnicas o medicamentos para valorar su seguridad y eficacia y responder a preguntas científicas relacionadas con la salud. Con motivo de la crisis provocada por la COVID-19 se están realizando numerosos estudios clínicos en todo el mundo cuyo objetivo se centran en la búsqueda de tratamientos, desarrollo de vacunas, métodos diagnósticos eficaces o estudios de prevalencia de la enfermedad, entre muchos otros. Estos estudios presentan diferentes diseños en función del tipo de objetivo que se persigue (Szklo y Nieto; Rothman; Fletcher y col, Sackett y col).

Antes de poder desarrollar estudios clínicos en humanos es necesaria la realización de estudios preclínicos, que son aquellos estudios que se realizan para obtener datos sobre seguridad y viabilidad del nuevo tratamiento. Estos estudios primero se realizan en modelos *in vitro* (células, tejidos u órganos) para estudiar los mecanismos involucrados en la acción del nuevo tratamiento. Estos estudios en modelos *in vitro* presentan la desventaja de que es difícil la extrapolación de los datos de toxicología y el proceso de penetración en el organismo. Por este motivo, el siguiente paso son los estudios en modelos *in vivo* (animales), que analizan la eficacia y seguridad del tratamiento en un sistema biológico completo y permiten realizar análisis que no pueden realizarse en humanos por razones éticas. Una vez terminados los ensayos preclínicos darían comienzo los estudios clínicos, que incluyen personas.

Los diseños de los estudios clínicos se pueden dividir en estudios observacionales y estudios experimentales, según un criterio analítico (Szklo y Nieto; Rothman; Fletcher y col, Sackett y col). Según este criterio, los estudios evalúan una presunta relación causal entre un factor y un efecto, respuesta o resultado.

En los estudios experimentales los investigadores controlan las condiciones bajo las cuales se realizará la investigación, seleccionan el tipo de paciente, que intervención se va a realizar y durante cuánto tiempo. Además, se realiza un seguimiento de los pacientes durante un tiempo determinado para evaluar el efecto de la intervención. Dentro de estos estudios se encuentran los ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos comunitarios.

En los estudios observacionales el equipo investigador no controla el factor de estudio; se limitan a observar, medir y analizar. Entre estos estudios se encuentran los estudios de cohortes, casos controles, transversales, ecológicos o estudios de caso o series de caso.

La solidez de un estudio depende del número de pacientes que intervengan (tamaño del estudio) y del tipo de diseño del estudio. El diseño de estudio con mayor solidez son los ensayos clínicos, en concreto los ensayos clínicos aleatorizados.

Los estudios clínicos deben registrarse siguiendo unas normas éticas y legales tanto a nivel internacional como nacional, y conforme a lo establecido en un protocolo, que debe ser seguido de forma estricta. El protocolo describe lo que se va a hacer como parte del estudio, cómo y cada cuánto tiempo se va a hacer y por qué cada parte del estudio es necesaria. En el protocolo también se explican los requisitos que tienen que cumplir los individuos que pueden participar en el estudio.

Estos protocolos y los resultados de los estudios deben publicarse en un registro, a nivel internacional. Cabe destacar [el registro de Estados Unidos](#), el [de la Unión Europea](#) o de la [Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos \(ICTRP\)](#), de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido un gran número de solicitudes de diferentes tipos de estudios clínicos. El [Registro Español de estudios clínicos \(REec\)](#) recoge los [87 ensayos clínicos autorizados en España](#) que, a fecha de la publicación de este informe, tratan de generar evidencia en el tratamiento para el SARS-CoV-2.

Además de los ensayos clínicos, a fecha de 5 de junio de 2020, la AEMPS tiene registrados [108 estudios observacionales con medicamentos sobre COVID-19](#), una proporción importante de estos estudios son multicéntricos (realizados en distintos centros) y casi todos ellos son iniciativas de los propios profesionales del Sistema Nacional de Salud.

## 1. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Los estudios experimentales son aquellos en los que el equipo investigador controla las variables del estudio, es decir, seleccionan a los pacientes en función de unas determinadas características, deciden la intervención que se administra y como se administra etc. Un aspecto importante de estos estudios es que los participantes se dividen en grupos, uno de los cuales recibe el tratamiento habitual utilizado en la práctica clínica o un placebo. En estos estudios se realiza un seguimiento de los participantes para evaluar el efecto y seguridad de la intervención durante un tiempo determinado.

Dentro de estos estudios se encuentran los ensayos clínicos aleatorizados, los ensayos clínicos controlados sin aleatorización y los ensayos comunitarios. Los ensayos clínicos controlados sin aleatorización son aquellos en los que el equipo investigador controla los factores que intervienen en el estudio, es decir, selecciona los participantes, a que grupo son asignados, el tipo de intervención que recibe cada grupo y la duración de la misma. La diferencia entre los ensayos clínicos aleatorizados y los ensayos clínicos controlados no aleatorizados es la aleatorización de los participantes en los diferentes grupos de estudios, en los estudios controlados esto no se produce, el equipo investigador decide el grupo al que se asigna cada participante.

Los ensayos clínicos se clasifican en cuatro fases:

- Fase I: en esta fase se analiza principalmente la seguridad de la intervención que se esté estudiando. Se realiza sobre una población sana muy pequeña, en general menos de 100 personas.
- Fase II: en esta fase se analiza la eficacia de la intervención y se recoge más datos sobre la seguridad. Se realiza con un grupo reducido pacientes que padezcan la enfermedad, entre 100 y 300.
- Fase III: En esta fase se analizan la eficacia y seguridad de la intervención en las condiciones similares a las que se encontraran cuando se comercialice. Se realizan con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (entre 300 y más de 3000) y representativa de la población general a la que vaya destinada la intervención. Además, la intervención estudiada se compara con el tratamiento estándar utilizado habitualmente en la práctica clínica. Si no existiera un tratamiento habitual se compararía con placebo u otras terapias. Estos estudios constituyen el soporte para conseguir la autorización y comercialización por parte de las agencias reguladoras.
- Fase IV: Estos estudios, también denominados estudios post-comercialización, analizan los efectos a largo plazo del fármaco comercializados. También se pueden estudiar nuevas indicaciones de la intervención, nuevas formulaciones, formas de dosificación etc.

Por ejemplo, para la comercialización de un fármaco nuevo se necesita pasar por todas las fases, desde los estudios preclínicos hasta la fase III, se estima que son necesarios 10 años para completar todo este proceso.

### **Ensayos clínicos aleatorizados**

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) son considerados los estudios más sólidos. Son estudios controlados donde los participantes se asignan al azar a un grupo donde reciben el tratamiento o intervención que se quiere estudiar o a un grupo de comparación o control, donde reciben el tratamiento o intervención que se utiliza habitualmente o un placebo (Fletcher y col; Argimon y Jimenez).

Los ensayos clínicos se caracterizan por los siguientes componentes básicos:

- Temporalidad: concurrente y prospectivo, es decir se siguen a los participantes desde que reciben la intervención hacia el futuro.
- Aleatorización: asignación al azar de la intervención
- Variable dependiente (respuesta) debe ser única, simple, fácil de medir, consistente, relevante para la práctica y que permita evaluar objetivamente el resultado del estudio.
- Sujetos de estudio: personas
- Evaluación objetiva del efecto de la intervención
- Grupo de comparación (Control): para contrastar hipótesis

Hay que tener en cuenta una serie de parámetros para realizar correctamente un ECA y disminuir los sesgos que pueden llevar a obtener conclusiones incorrectas (Argimon y Jimenez). Entre los parámetros más importantes destacan la selección de la población, aleatorización, enmascaramiento y seguimiento.

**Selección de la población:** Se debe dar una definición explícita de los criterios de selección (inclusión y exclusión) que nos permitirá determinar la validez externa de los resultados obtenidos y ayudar a otros investigadores a evaluar la adecuación del estudio y su replicación. Cuanto más numerosos y rígidos sean esos criterios:

- Más homogénea será la población de estudio
- Más difícil la localización y el reclutamiento
- Menos representativos del conjunto de pacientes teóricamente elegibles
- Menos generalizables las conclusiones

El tamaño muestral es importante para decidir sobre viabilidad del estudio. Es necesario para calcular poder estadístico (capacidad para detectar diferencias entre dos intervenciones cuando en realidad existen) y está condicionado por:

- Tamaño de población diana
- Número de grupos a estudiar
- Tipo de escala de la variable respuesta
- Periodo de seguimiento previsto
- Incidencia/prevalencia esperable de la respuesta en el grupo control
- Mínima diferencia clínicamente relevante, es decir la magnitud mínima de la diferencia o asociación entre grupos que es deseable detectar.
- Nivel de protección deseado frente a errores alfa y beta
- Razón de la asignación a cada grupo
- Tasa esperable de pérdidas y no cumplimentadores
- Presupuesto
- Tiempo disponible

**Asignación aleatoria.** La secuencia de realización de la aleatorización debe estar enmascarada o cegada a los investigadores responsables de la inclusión de los pacientes en el estudio, de tal manera que el conocimiento del grupo al que podría ser incluido el paciente no pueda influir en la decisión de incluirlo o no (Fletcher y col; Argimon y Jimenez).

La asignación aleatoria de la intervención:

- Disminuye el sesgo de asignar cierto tipo de sujetos (desbalance) al grupo experimental o control, según en qué dirección se favorezcan más los intereses del investigador.
- Tiende a equiparar las características basales de los grupos. Tanto las observables como las no observables o desconocidas. Y esta tendencia es mayor cuanto mayor es el tamaño de la muestra.
- Si se cumple adecuadamente, sienta sólidas bases para realizar inferencias estadísticas y de causalidad.

**Enmascaramiento o cegamiento:** el conocimiento de la intervención por parte de los pacientes o investigadores pueden influir en la evaluación de la respuesta. Según el tipo de cegamiento se puede clasificar un ECAs en:

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

**Seguimiento:** En los estudios se debe realizar un seguimiento de los pacientes, que sea lo suficientemente prolongado, para poder identificar cambios que se produzcan tras la exposición a la intervención, cambios en los factores pronósticos o eventos de interés, como efectos secundarios.

El seguimiento debe ser el mismo en los dos grupos con idénticas intervenciones en ambos grupos, evitando así los posibles sesgos que se pudieran producir por tener un mayor control en unos de los grupos.

## 2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

En los estudios observacionales el equipo investigador no controla el factor de estudio; se limitan a observar, medir y analizar. Dentro de estos estudios se encuentran los estudios de cohortes, casos controles, transversales, ecológicos o estudios de caso o series de caso.

A parte de los criterios analíticos comentados anteriormente, los estudios clínicos se pueden calificar en función de la direccionalidad, es decir, si no hay seguimiento, en cuyo caso se denominan estudios transversales (ej. estudios de un caso, series de caso o estudios demográficos). Si se realiza un seguimiento se denominan estudios longitudinales, y pueden ser retrospectivos, donde el estudio es posterior a los hechos estudiados (los datos se obtienen de archivos o registros), un ejemplo, serían los estudios casos y controles. O pueden ser estudios prospectivos, donde el inicio del estudio es anterior a los hechos estudiados (los datos se recogen a medida que van sucediendo). Un ejemplo de estos estudios son los estudios de cohortes, ensayos comunitarios o los ensayos clínicos comentados anteriormente.

### Estudio de cohortes

Los estudios de cohortes son estudios observacionales, analíticos, prospectivos o retrospectivos, en el que se hace una comparación de la frecuencia de enfermedad (o de un determinado desenlace) entre dos cohortes (seguidas durante un periodo de tiempo), una de las cuales está expuesta a un determinado factor de exposición al que no está expuesta la otra (Fletcher y col; Szklo y Nieto; Argimon y Jimenez).

Una cohorte se define como un grupo de sujetos con una característica o conjunto de características comunes. Los individuos que componen los grupos de estudio se seleccionan por tanto en función de la presencia o no de una determinada característica o exposición.

### **Estudios de casos y controles**

Son estudios retrospectivos de direccionalidad retrospectiva, es decir, van desde el desenlace (enfermedad) hacia la exposición (Fletcher y col; Szklo y Nieto; Argimon y Jimenez). La selección de sujetos se realiza según dos grupos:

- Enfermos (casos)
- No enfermos (controles)

Este diseño estudia la exposición de forma histórica. Estudian la existencia o no de asociación entre la exposición y la enfermedad.

La función del grupo control es estimar la proporción de exposición esperada en un grupo que no padece la enfermedad. Lo que se obtiene son las proporciones de casos y controles expuestos a un posible factor de riesgo.

### **Estudios transversales o de prevalencia**

En estos estudios no hay seguimiento de los participantes. Las variables se miden una sola vez. Estos estudios pueden medir presencia, ausencia o diferentes grados de una característica o enfermedad (por ejemplo estudios de prevalencia de un determinado problema de salud en una comunidad determinada). Como todas las variables se miden de manera simultánea, no se pueden establecer secuencias temporales y por lo tanto no podemos establecer relaciones causa-efecto (Szklo y Nieto; Argimon y Jimenez).

Estos diseños nos dan una imagen estática de la situación, se deben hacer sobre una muestra representativa y no sesgada de la población de referencia y nos pueden permitir generar hipótesis que conduzcan a la realización de estudios analíticos.

Estos estudios presentan las siguientes ventajas:

- Son relativamente fáciles de realizar y con poco coste
- Los resultados son generalizables
- Son útiles para enfermedades de larga duración y para planificación sanitaria

Las limitaciones más importantes de estos estudios es que no sirven para estudiar la causa de una enfermedad o característica ni permiten calcular la incidencia ni riesgo.

## Estudios ecológicos

Son estudios observacionales que se caracterizan por que la población de estudio no son sujetos individuales, sino sujetos agrupados, normalmente grupos de personas que se pueden agrupar con su situación geográfica, ej por países o provincias, o por el nivel socioeconómico o de ocupación (Szklo y Nieto; Argimon y Jimenez).

## Estudio de caso y series de caso

Los estudios de caso describen un cuadro clínico o evolución de un paciente que padece una determinada enfermedad o la respuesta clínica a una intervención. En el caso de la serie de casos se informa de manera conjunta la información sobre varios pacientes (Fletcher y col; Argimon y Jimenez).

### 3. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Aparte de los estudios experimentales y observacionales descritos anteriormente, existen otro tipo de estudios utilizados en el ámbito clínico que son las Revisiones Sistemáticas (RS) y meta-análisis. Estos estudios pueden ser considerados como un estudio observacional en el que la unidad de análisis son estudios clínicos (Ferreira y col).

El meta análisis es básicamente una técnica estadística que permite combinar los resultados derivados de diferentes estudios independientes (Egger y col; Petitti). Una RS es un tipo de estudio que pretende recopilar toda la investigación sobre un tema determinado, evaluarla críticamente y obtener unas conclusiones que resuman el efecto de una intervención sanitaria. Una RS es un ejercicio exhaustivo de búsqueda, evaluación y síntesis de la información. Intenta ser objetiva y cuantitativa usando números para sintetizar toda la evidencia disponible.

Estas RS tienen dos ventajas fundamentales (Mulrow y Cook). La primera es que, al combinar la información de diversos estudios, permiten analizar la consistencia de los resultados. Muchos de los estudios, tomados individualmente, son demasiado pequeños incluso para detectar efectos modestos (estudios de baja potencia estadística). Combinando los estudios que han intentado responder a la misma pregunta se consigue aumentar el tamaño de la muestra y, por tanto, se incrementa el poder estadístico. Una segunda ventaja importante es que un efecto similar en diferentes ámbitos y utilizando diseños distintos (p. ej., con criterios de inclusión y exclusión diferentes para los pacientes que entran en cada estudio) puede darnos una idea de cómo de robustos y trasladables son los resultados de nuestra RS a otros ámbitos. Si los resultados de los estudios individuales varían mucho entre uno y otro, deberemos examinar cuál es la fuente que está produciendo estas diferencias en los resultados entre los estudios.

En resumen, entre las ventajas del uso de las RS y meta-análisis están:

- Se basa en principios simples: fácil de comprender y utilizar para “no estadísticos”.
- Es un procedimiento sistemático, estructurado y reproducible.
- Estudios de diferentes tipos, diseño y calidad pueden ser agrupados, estratificados, evaluados e integrados.
- Se puede utilizar en la integración de los resultados de estudios multicéntricos.

- La integración de varios estudios en principio debe incrementar el poder estadístico del análisis y el resultado que el obtenido en cada estudio por separado.
- Se puede obtener información adicional difícil de obtener de un estudio único.
- Se pueden identificar “outliers” o valores atípicos como fuente de nuevas hipótesis y proporcionar así la posibilidad de identificar errores y corregirlos.

Entre las desventajas del meta-análisis están:

- La “tentación” de integrar en el análisis todos los estudios a pesar de su calidad.
- El meta-análisis combina los resultados de los estudios; nada se puede cambiar. Se deben asumir y aceptar los buenos y los malos atributos de cada uno de los estudios.
- Se presta una mayor atención al efecto principal de interés. Otros efectos importantes pueden ser omitidos o no analizados.
- Siempre queda el problema de decidir hasta dónde podemos llegar en el análisis si los estudios son heterogéneos, con tipos de pacientes, tratamientos o resultados diferentes.
- Dificultad para establecer criterios de selección de estudios para el meta-análisis que pueden ser muy restrictivos o muy laxos.
- No todos los autores comentan la relevancia, limitaciones, faltas y errores de los hallazgos del meta-análisis.

#### 4. ESTUDIOS CLÍNICOS Y COVID-19

Una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de Estados Unidos, revela que hay registrados, hasta la fecha, 1.982 estudios que se están realizando en todo el mundo sobre COVID-19. De este total, 1.131 son ensayos clínicos controlados y 833 son estudios observacionales. De los 1.131 ensayos clínicos identificados, 781 se encuentran entre la fase 1 y fase 4 (131 en Fase 1; 441 en fase 2; 279 en fase 3 y 65 en fase 4).

La mayoría de las agencias nacionales e internacionales han establecido protocolos que permitan acelerar la autorización de nuevos ensayos sobre COVID-19, con el objetivo de facilitar la obtención de tratamientos o vacunas. En España, [la AEMPS también ha adoptado una serie de medidas para agilizar y fomentar los ensayos clínicos y observacionales sobre el COVID-19](#). Además, debido a los problemas derivados de la emergencia por COVID-19, [la AEMPS ha establecido medidas excepcionales destinadas a preservar las actividades de los ensayos clínicos garantizando la seguridad y bienestar del paciente y la trazabilidad de las acciones implementadas](#).

Como se ha comentado anteriormente, los estudios clínicos deben regirse por una serie de normas éticas y legales, seguir protocolos establecidos de forma estricta, realizar un seguimiento adecuado de los pacientes, etc. El hecho de no realizar adecuadamente los estudios clínicos para acelerar la obtención de resultados, acelerar algunas de las fases o no realizar un seguimiento durante un tiempo adecuado puede conllevar una serie de riesgos y la obtención de conclusiones incorrectas.

Uno de estos riesgos es que, al tratar de acelerar los procesos dada la urgencia de la situación, no se dé suficiente tiempo de seguimiento para detectar efectos adversos de los tratamientos o vacunas, lo que podría llevar a conclusiones erróneas sobre la seguridad de la intervención.

Otro problema estaría relacionado con el grupo comparación; actualmente no hay establecido un tratamiento estándar de la COVID-19 debido a la falta de evidencia, lo que puede provocar la obtención de conclusiones erróneas en los ensayos clínicos en marcha si se elige un comparador que no sea el adecuado.

Un tercer problema puede ser el insuficiente tamaño de muestra ahora que el número de casos en España empieza a decrecer, por lo que se hacen más necesario aún si cabe ensayos multicéntricos a nivel global para obtener tamaños de muestra suficientes para responder de forma adecuada a las hipótesis propuestas en los estudios.

En definitiva, se observa un gran esfuerzo realizado en todo el mundo para investigar sobre la COVID-19, especialmente enfocado en encontrar un tratamiento o una vacuna eficaz. Los ensayos clínicos que están en marcha determinarán las posibles mejoras en el manejo del virus y la enfermedad a corto, medio y largo plazo.

*Madrid, 16 de junio de 2020*

*Informe realizado por Luis María Sanchez Gómez (AETS-ISCI) y Esther E. García Carpintero (AETS-ISCI). Resumen divulgativo de José A. Plaza (coordinador de Contenidos Digitales del ISCI), revisado por Pampa Molina (Agencia SINC). Infografías de Débora Álvarez.*

*Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.*

*Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Díez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

Argimón Pallas JM, Jimenez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª Ed. Madrid: Elsevier; 2004.

Szklo M Nieto J. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2003.

Rothman, KJ. Epidemiología moderna. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1987.

Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Epidemiología Clínica. Aspectos fundamentales. 4ª edición. Editorial Lippincott Williams and Wilkins; 2008.

Sackett DL, Richardson, WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Madrid: Editorial Churchill Livingstone España; 1997.

Sackett D, Haynes B, Tugwell P. Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1989.

Egger M, Smith G, Altman. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ Books; 2006.

Petitti D. B. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. New York: Oxford University Press; 2000.

Mulrow C, Cook, D. Systematic Reviews: Synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia: American College of Physician; 1998.

Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y meta-análisis: bases conceptuales e interpretación. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(8):688–696.

### Otras referencias

Greenhalgh T. Como leer un artículo científico. Las bases de la medicina basada en la evidencia. Quinta edición. Barcelona: Elsevier, 2014.

### IMÁGENES

## Tipos de estudios clínicos





GOBIERNO DE ESPAÑA

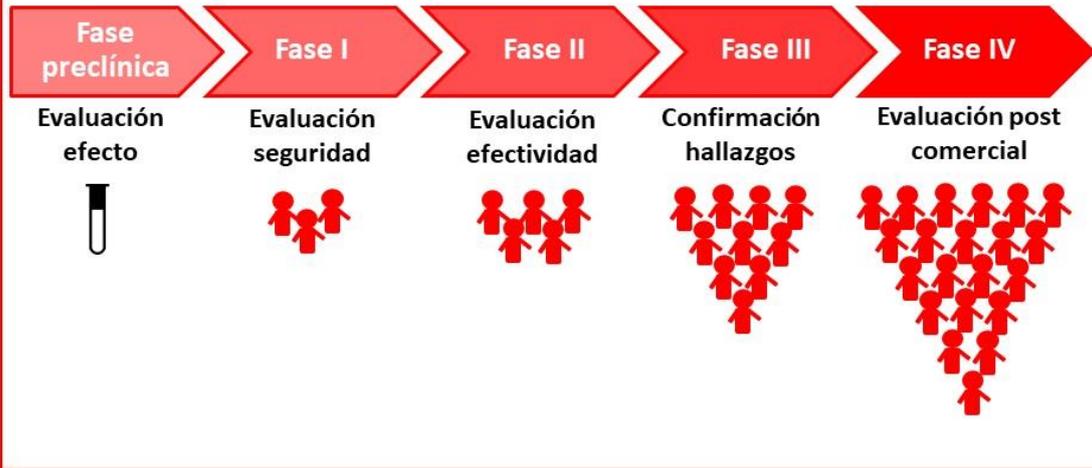
MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

## Tipos de estudios clínicos

### Fases de los ensayos clínicos



## Tipos de estudios clínicos

### Ensayo clínico aleatorizado

Son estudios controlados prospectivos, concurrentes, con asignación aleatoria de una intervención a un grupo que permite comparar objetivamente el efecto de la intervención entre grupos.





GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

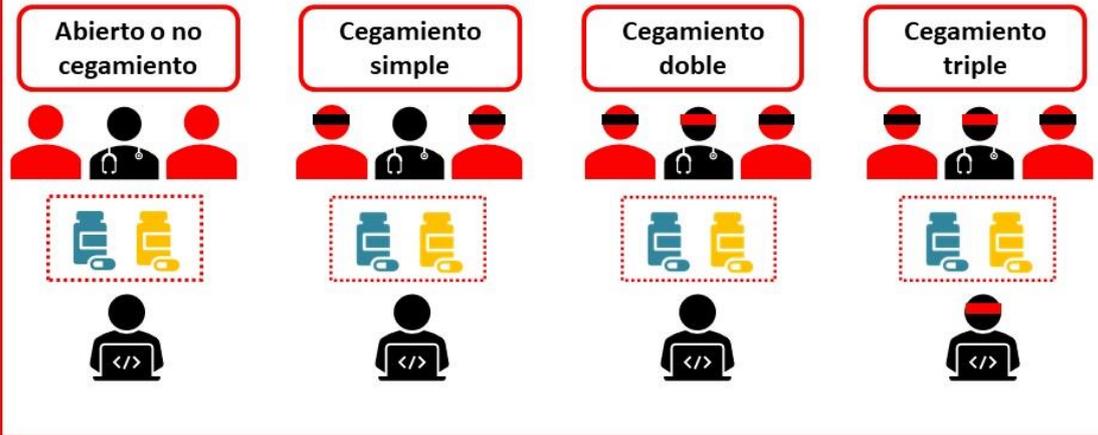


Instituto de Salud Carlos III

## Tipos de estudios clínicos

### Tipos de ensayo clínico aleatorizado

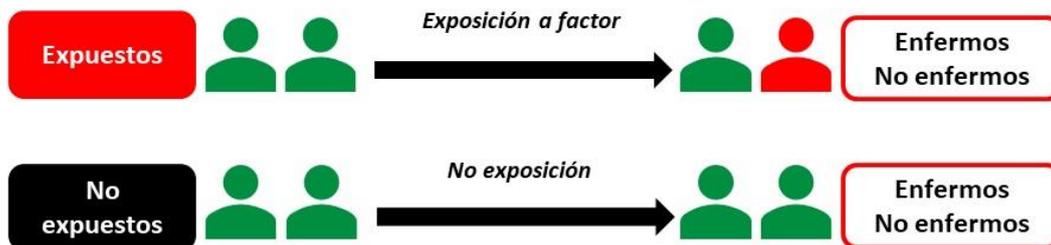
Los ensayos clínicos aleatorizados se pueden clasificar en función del cegamiento de los participantes, investigador y evaluador.



## Tipos de estudios clínicos

### Estudios de cohortes

Investigación observacional y analítica prospectiva en el que se hace una comparación de la frecuencia de aparición del evento de interés entre dos grupos, uno de ellos expuesto a un factor no presente en el otro grupo.





GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

## Tipos de estudios clínicos

### Estudios de casos y controles

*Investigación observacional y analítica retrospectiva en el que se hace una comparación de la exposición previa a un factor de exposición de interés entre dos grupos, uno de ellos enfermos (casos) y otro grupo de sanos (controles).*

