

# Ensayos clínicos explicativos y pragmáticos

## Diferencias metodológicas

## Explanatory and pragmatic clinical trials

### Methodological differences

CLAUDIA LILIANA VALENCIA-RICO • MANIZALES (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2614>

### Resumen

**Introducción:** los ensayos clínicos son estudios experimentales cuyo resultado puede conducir al mejor nivel de evidencia esperado para la práctica en salud; sin embargo, sus diseños presentan numerosas variantes metodológicas necesarias para garantizar el cumplimiento de sus objetivos.

**Objetivo:** describir los aspectos metodológicos a tener en cuenta en el diseño de los ensayos clínicos explicativos y pragmáticos.

**Material y métodos:** revisión de literatura que incluyó manuscritos publicados entre los años 2016-2020, artículos originales o de revisión que describieran aspectos metodológicos de los ensayos clínicos. La búsqueda y selección se realizó en Google Scholar, Scopus y Pubmed, obteniendo un total de 47 manuscritos para el análisis.

**Resultados:** seis aspectos metodológicos relevantes muestran diferencias en el diseño de los ensayos clínicos en cuanto a: el propósito y objetivo, reclutamiento de los participantes, asignación de participantes, enmascaramiento y/o cegamiento, análisis de los datos obtenidos, validez interna y externa.

**Conclusión:** ambas formas de ensayos clínicos muestran actualmente beneficios y barreras por sortear para su desarrollo en el ámbito clínico; es indispensable que los investigadores en salud, conozcan en detalle sus requerimientos metodológicos, con el objetivo de poder realizar de una manera más acertada este tipo de estudios. (*Acta Med Colomb 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2614>*).

**Palabras clave:** *ensayos clínicos, ensayos clínicos pragmáticos, metodología, modelos estadísticos. (Fuente: DeCS, Bireme).*

### Abstract

**Introduction:** clinical trials are experimental studies whose results can lead to the best level of evidence expected for healthcare practice; however, their designs have multiple methodological variants needed to ensure their objectives are met. **Objective:** to describe the methodological aspects to be considered in designing explanatory and pragmatic clinical trials.

**Materials and methods:** a review of the literature including articles published from 2016-2020: original or review articles describing the methodological aspects of clinical trials. The search and selection were performed on Google Scholar, Scopus and PubMed, obtaining a total of 47 articles for the analysis.

**Results:** six relevant methodological aspects show differences in clinical trial design with regard to: the purpose and objective; participant recruitment; participant assignment; masking and/or blinding; data analysis; and internal and external validity.

**Conclusion:** both types of clinical trials currently have benefits and barriers to overcome for their performance in the clinical setting; health researchers must have a detailed understanding of their methodological requirements to enable them to carry out these types of studies more accurately. (*Acta Med Colomb 2022; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2614>*).

**Keywords:** *clinical trials, pragmatic clinical trials, statistical models. (Source: DeCS, BIREME).*

Claudia Liliana Valencia-Rico: Programa de Enfermería, Profesora Universidad Católica de Manizales. Estudiante Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad de Caldas. Manizales (Colombia).

Correspondencia: Claudia Liliana Valencia-Rico. Manizales (Colombia).

E-mail: [cvalencia@ucm.edu.co](mailto:cvalencia@ucm.edu.co)

Recibido: 22/III/2022 Aceptado: 7/II/2023

## Introducción

Los ensayos clínicos (EC) son estudios de diseño experimental cuyo desarrollo demanda la participación voluntaria de personas en quienes se evalúan diversos tratamientos o intervenciones en salud, con el fin de comprobar su eficacia, efectividad y/o seguridad. En este sentido, permiten comparar un tratamiento o intervención contra otra, o contra un control para observar su efecto o resultado (1). Para las ciencias de la salud, los EC son trascendentales, porque permiten la implementación de tratamientos e intervenciones seguras basadas en la evidencia y una toma de decisiones más acertada orientada a la calidad de la atención (2).

Desde el surgimiento de la metodología de los EC se determinó la necesidad de implementar este tipo de diseño teniendo en cuenta un grupo de experimentación y un grupo control, seleccionados de manera aleatoria: sin embargo, esta división ha sido arbitraria a lo largo de la historia y solo a partir de 1920 se inició con la realización de los EC bajo estas condiciones. Así mismo, se ha ilustrado que la epidemiología clínica y la medicina basada en la evidencia (MBE) son las principales áreas aportantes al desarrollo de este diseño (3).

El EC ha sido considerado un paradigma de la investigación epidemiológica y clínica, por lo que sus métodos intentan controlar al máximo distintas variables para poder establecer una relación causa-efecto con el mínimo sesgo posible, demostrando la validez del experimento y su potencial de generalización (4); estas propiedades lo posicionan como uno de los mejores niveles de la evidencia en salud que contribuye a la toma de decisiones para el tratamiento, prevención, etiología e identificación del daño de una enfermedad, así como en la determinación del pronóstico e historia natural de una enfermedad (5).

Se puede decir que los EC controlados han sido esencialmente utilizados en la farmacología (6), sin embargo, diversas áreas de la salud como la pediatría, partería (7), cardiología (8), entre otras, han utilizado el diseño experimental, con el fin de demostrar su efectividad a través de un método sistemático que aporte mayor evidencia para su aplicación.

El incremento de los EC ha sido significativo a nivel mundial, en América Latina y así mismo, en Colombia. El reporte de estudios en el *Clinical Trials* muestra que hasta el año 2020 se han realizado un total de 344 320 investigaciones en 216 países, de las cuales, 298 287 corresponden a estudios experimentales. El continente de Norte América es el principal productor de EC (133 378), seguido de Europa (81 979) y Asia (35 510); a nivel de Latino América se reporta, Brasil como primer productor de EC (7286), seguido de México (3631), Argentina (2762), Chile (1614) y Colombia (1338) (9). Respecto al crecimiento vertiginoso y aplicación cada vez mayor de los EC, algunos autores refieren que, si bien el predominio de dichos estudios ha prevalecido en Norte América y Europa, los países de Latinoamérica se toman como atractivos para la realización de EC por los siguientes

factores: un gran número de población y diversidad racial de fácil acceso, prevalencia de enfermedades crónicas y longevidad, altos estándares médicos que posibilitan su realización y una fuerte relación médico-paciente que favorece la retención de los participantes (10,11).

De todos modos, la realización de EC en las diversas áreas de la salud demanda dedicación, esfuerzos y una serie de barreras por sortear que en muchos casos se convierten en los motivos de su fracaso; en este sentido, aspectos como: la falta de entrenamiento de los investigadores, métodos costosos, escasez o ausencia de financiación, requisitos de aprobación dispendiosos y complejos, dificultades de su aplicación en la práctica clínica, barreras para el reclutamiento de los participantes, entre otros, se convierten en un reto que los investigadores han sorteado mediante estrategias de colaboración (por lo general de índole académico) que posibilitan el desarrollo de estos estudios (12–14).

Por otro lado, se puede decir que el nivel de evidencia de los EC se encuentra condicionada por un proceso metodológico riguroso que demanda demostrar validez interna y externa; por lo tanto, la planificación y desarrollo del mismo, tendrán que evidenciar un proceso de reclutamiento y selección de la muestra, transparente asignación de sujetos a las diferentes ramas o grupos, enmascaramiento y/o cegamiento, protocolos de actuación estructurados y análisis pormenorizado tanto de las variables de interés como de control (15).

En la actualidad, a nivel de las ciencias de la salud se tiene la posibilidad de realizar EC explicativos (o clásicos) y EC pragmáticos, con los que se pretende demostrar resultados en condiciones ideales (si se trata de los primeros), o demostrar resultados en condiciones habituales de la práctica asistencial (en el caso de los segundos) (5,12). Ambos consideran diferentes alcances, por lo que sus objetivos, propósito, formas de reclutamiento, asignación, intervención y análisis difiere (16). Desde la década de los 60s, Schwartz y Lellouch mencionaron que cada método (explicativo y pragmático) permite dar respuesta a uno de los dos problemas que surgen al comparar dos tratamientos; en este sentido, el EC explicativo se encuentra destinado a la “comprensión de dichos tratamientos” tratando de descubrir las diferencias entre ambos; mientras que el EC pragmático se encuentra más orientado a la necesidad de “tomar una decisión” sobre la aplicación de un tratamiento frente a otro, teniendo en cuenta las condiciones contextuales de la práctica real (17). Un ejemplo actual de la utilización de estos dos métodos es el experimentado en la pandemia por COVID19, que requirió del estudio rápido de diversos tratamientos (incluida la producción de la vacuna), bajo condiciones explicativas y pragmáticas demandadas por la urgencia de controlar la pandemia (18,19).

Históricamente los EC explicativos han tenido mayor prioridad en la práctica clínica y constituyen el gold standard para la práctica basada en la evidencia; sin embargo, muchas de las guías implementadas en el área de

la salud se basan en EC pequeños y no concluyentes, por lo que algunos autores no consideran práctico esperar a que todas las preguntas clínicas del día a día puedan ser respondidas mediante este tipo de EC (20). Por otro lado, los EC pragmáticos corresponden solo a 2% de todos los EC realizados, y a pesar de esto, han tomado relevancia bajo la premisa de que sus resultados pueden ser más traducibles y utilizables en la práctica clínica habitual y por los encargados de la formulación de políticas (21). No obstante, se tiene un lento progreso hacia el pragmatismo en ensayos clínicos aleatorios porque su metodología aún se desconoce y no se cuenta con suficiente convencimiento ni organización de datos, registros y procedimientos clínicos que permitan aumentar el grado de pragmatismo en los EC. Por estos motivos se puede afirmar que ambas formas de EC muestran aún sus ventajas y desventajas; entre tanto, es indispensable que los investigadores en salud, conozcan en detalle sus requerimientos metodológicos, con el objetivo de poder realizar de una manera más acertada este tipo de estudios.

En el presente artículo resultado de una revisión narrativa, se describen los aspectos metodológicos a tener en cuenta en el diseño de los EC explicativos y pragmáticos, esenciales para cualquiera de estos estudios experimentales.

### Material y métodos de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura científica en, *Google Scholar*, *Scopus* y *Pubmed*. Se cumplió con las siguientes fases para determinar la ruta metodológica: elaboración de pregunta orientadora basada en el proceso metodológico de los EC, identificación de descriptores, búsqueda de manuscritos en las bases de datos mencionadas, aplicación de filtros mediante criterios de inclusión y exclusión, análisis de los manuscritos seleccionados.

La pregunta orientadora con las que se llevó a cabo la búsqueda fue la siguiente:

### ¿Cuáles son los aspectos metodológicos a tener en cuenta en el diseño de los EC explicativos y pragmáticos?

La búsqueda se realizó a través de la combinación de los siguientes descriptores: *Clinical Trials*, *Pragmatic Clinical Trials*, *Methodology*, *Models Statistical*. Como criterios de inclusión se establecieron: artículos publicados en los últimos cinco años (2016-2020), escritos en cualquier idioma, derivados de investigación o de revisión que describieran aspectos metodológicos a tener en cuenta en los EC. Se excluyeron los artículos que mostraban resultados específicos de EC en cualquier temática de salud, artículos de editorial, manuscritos repetidos y artículos que describían el componente ético de los EC.

Se encontró un total de 77 manuscritos que fueron filtrados por título y resumen obteniendo una muestra de 47 publicaciones para el análisis. En la Figura 1 se discrimina el número de artículos encontrados y los motivos de exclusión.

## Resultados

Los EC se constituyen en un solo diseño experimental, pero con numerosas variantes; en este sentido, al realizar el análisis de los manuscritos seleccionados, se encontraron seis aspectos metodológicos relevantes que muestran diferencias en el diseño de los EC explicativos y pragmáticos: 1) el propósito y objetivo, 2) reclutamiento de los participantes, 3) asignación de participantes, enmascaramiento y/o cegamiento, 5) análisis de los datos obtenidos, y 6) la validez interna y externa (Tabla 1).

### Propósito y objetivo

En el diseño de los EC, el término “*propósito*” hace referencia a la naturaleza o asunto de interés del estudio, mientras que el “*objetivo*”, se relaciona con la finalidad o meta que se pretende al implementar el tratamiento o intervención. El propósito de un EC explicativo radica en el hecho de probar un tratamiento o intervención en condiciones ideales con participantes muy seleccionados (19, 20); mientras que su objetivo es demostrar la eficacia y/o seguridad de un tratamiento controlado en un grupo de personas con condiciones similares frente a un fenómeno de la salud o enfermedad (19, 21). En el EC pragmático, el propósito es similar en cuanto al hecho de querer probar un tratamiento o intervención, pero en condiciones de la práctica habitual (real) donde se atiende una amplia población de personas (19, 20). En cuanto al objetivo del EC pragmático, es demostrar no solo la efectividad de la intervención realizada, sino también, su aplicabilidad en los escenarios de la práctica habitual y en grupos de personas con condiciones diversas (22–24).

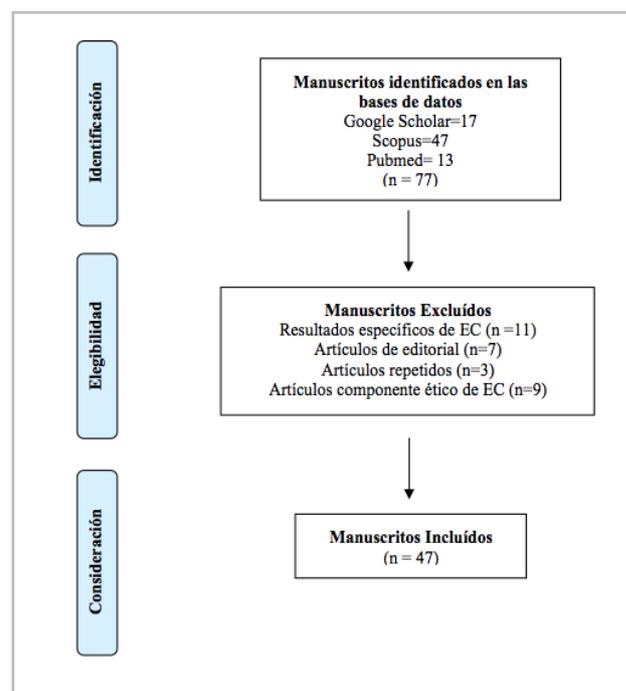


Figura 1. Búsqueda y selección de los manuscritos. Fuente. Elaboración propia.

**Tabla 1.** Diferencias metodológicas entre los EC explicativos y EC pragmáticos.

Aspecto metodológico	EC explicativos	EC pragmáticos
<b>Reclutamiento</b>	<p>Utilizan métodos de reclutamiento directo o indirecto (27).</p> <p>Amplios criterios de inclusión y exclusión que pueden generar un reclutamiento lento para la consecución de los participantes con las condiciones estandarizadas que demanda el estudio, con la posibilidad de convertirse en barreras clínicas y estructurales para el desarrollo del estudio (56, 57).</p>	<p>Utiliza mayormente el reclutamiento directo (27).</p> <p>Considera menos criterios de inclusión y exclusión; sin embargo, dichos criterios deben adaptarse al ámbito de aplicación del EC (22). Reclutamiento difícil en áreas críticas (como urgencias), sobre todo para la consecución del consentimiento informado, por requerir un manejo ágil o inmediato sin posibilidad en muchos casos, de posponer los tratamientos (58).</p> <p>Prefiere una selección heterogénea de sitios para su ejecución, con el fin de asegurar que el diseño incluya un rango de los entornos, las características clínicas y demográficas de los pacientes pertinentes a la cuestión de la investigación (48, 59).</p>
<b>Asignación de participantes enmascaramiento y/o cegamiento</b>	<p>El tamaño de la muestra es extremadamente importante, y se debe demostrar cómo fue calculada, teniendo en cuenta la población diana (24). Amerita una muestra intencionalmente homogénea para maximizar efecto del tratamiento (60).</p> <p>Implica de manera estricta asignación aleatoria de los participantes en los grupos o brazos, con aplicación de consentimiento informado (60).</p> <p>Utiliza enmascaramiento y/o cegamiento para demostrar el control de sesgos (24, 60, 61).</p> <p>Utilizan grupo control y en ocasiones placebo, dependiendo del objetivo y propósito del estudio (62, 63).</p>	<p>La designación del tamaño de la muestra puede o no ser demostrada, dependiendo del objetivo. Normalmente, si se designa un tamaño de muestra, se realiza sobre la base de la diferencia más pequeña considerada importante por el investigador que toma las decisiones del objetivo (24). Busca una muestra heterogénea y representativa de la población en el tratamiento evaluar (60).</p> <p>Puede implicar aleatoriedad individual y aplicación de consentimiento informado; sin embargo, algunos se basan en la aleatorización “por grupos”, donde las unidades (o grupos) de participantes, como hospitales, clínicas y condados son la unidad de aleatoriedad. En este caso, el análisis se puede hacer por “cluster” o datos a nivel de participante. Por otro lado, el uso de diseños de conglomerados puede resultar logísticamente más fácil desde el punto de vista del reclutamiento de participantes, pero menos eficiente estadísticamente debido a la correlación entre los participantes dentro de un grupo (40,60).</p> <p>Generalmente no hay enmascaramiento ni cegamiento (24,60,61).</p> <p>No utilizan control ni placebo. Se basa en el estándar de la práctica clínica (49).</p>
<b>Protocolos de intervención</b>	<p>El protocolo define el nivel y el momento de la prueba y es conducido por investigadores capacitados en la intervención o tratamiento (60, 61). Puede ser llevado a cabo mediante diseño adaptativo (64, 65), secuencial (66) o mediante protocolo maestro (67).</p> <p>Seguimiento a través de visitas determinadas por el protocolo, con estrecho monitoreo (60, 61).</p> <p>La intervención tiene una duración de un periodo específico (48).</p> <p>Recopilación de datos exclusiva de las valoraciones e intervenciones realizadas, mediante instrumentos validados. Se requiere recolección de información, tanto de las variables de interés como de las variables confusoras (61).</p>	<p>El protocolo se realiza según el estándar de la práctica y puede ser conducido por diferentes profesionales con experiencia limitada en investigación (40, 60, 61).</p> <p>Seguimiento mediante visitas a discreción de médico y paciente. Se permite monitoreo pasivo o indirecto (60, 61).</p> <p>La intervención puede ser relativamente corta, pero la recolección de los datos en todos los grupos o unidades puede alcanzar largos periodos de tiempo (48).</p> <p>La recopilación de datos puede ser escasa, y hay pocas variables clínicas con las que identificar subgrupos de pacientes. Puede recopilar datos a través de la intervención realizada o de la historia clínica y de otras fuentes, pero normalmente significa una recopilación de datos inconsistente y datos faltantes (40, 48, 60).</p>
<b>Análisis de datos</b>	<p>Mayor control de variables confusoras y con posibilidad de demostrar resultados estadísticamente significativos (24, 43, 44).</p>	<p>Requiere un equilibrio entre el control de las variables de confusión y el realismo sobre las complejas poblaciones de pacientes y las condiciones clínicas en las que una intervención debe trabajar en el mundo real (24, 68).</p> <p>Menor control de variables confusoras, pero con resultados clínicamente más significativos (24, 68).</p> <p>Debe describir en qué punto del continuo de controlado a pragmático se sitúa y justificar cada decisión en la que se renuncia al control para permitir la viabilidad y la aplicabilidad general (24).</p>

## Reclutamiento

El reclutamiento de participantes en los EC es un desafío, ya que es común que no se recluten a tiempo ni con el tamaño de la muestra prevista. Esto puede ser causado por problemas imprevistos o por la sobreestimación de la tasa de reclutamiento. Existen modelos deterministas (condicional e incondicional) y estocásticos (modelo de Poisson, Bayesiano, modelo de simulación) para predecir el reclutamiento en la etapa de diseño de los ensayos clínicos; dichos modelos varían considerablemente en los factores incluidos y en su complejidad. Los modelos deterministas requieren de la especificación de pocos parámetros, y, aunque fáciles de aplicar, es probable que sean poco realistas; por otro lado, los modelos estocásticos permiten la variación alrededor de un promedio en la tasa de reclutamiento (25).

Los métodos de reclutamiento más utilizados son: el marketing social o reclutamiento indirecto (realizado por medio de volantes, folletos, sitios web) (26) y el acercamiento o contacto directo con posibles candidatos del estudio (27). Concomitante con el reclutamiento se precisan las estrategias de retención que garantizan la estadía de los participantes dentro del estudio; en este sentido, se han utilizado como estrategias exitosas de retención las siguientes: explicación detallada del estudio con sus beneficios y riesgos, contacto permanente con los participantes a través de programación de citas de seguimiento y control con recordatorios, ofrecimiento de citas flexibles, crear la identidad del estudio para los participantes, asignar personal para el reclutamiento con habilidades interpersonales que demuestren empatía y que sean culturalmente competentes con los participantes del estudio, proporcionar incentivo económico y muestras de reconocimiento por la participación (como suvenires y certificados, en los países en los que esta medidas sean legalmente autorizadas), involucrar a la comunidad en el diseño del estudio, el reclutamiento y la retención (28); implementar métodos de rastreo para los participantes difíciles de alcanzar (29). En Colombia está prohibido por la ley, el pago por participar en EC (10, 30).

Independientemente del tipo de EC a realizarse, se recomienda que en la planificación estratégica del reclutamiento sean tenido en cuenta los tres siguientes aspectos: el diseño del EC y el desarrollo de su protocolo, la viabilidad y la selección de la institución objeto del EC y la comunicación con las personas involucradas (31).

## Asignación de participantes, enmascaramiento y/o cegamiento

El tamaño de la muestra en los EC permite extrapolar resultados y aumentar su potencial de generalización, por lo que es importante identificar el número representativo de unidades de análisis a considerar en los grupos (brazos o clusters) de intervención (32). La asignación de las intervenciones a los grupos de participantes puede considerarse de forma aleatoria o no aleatoria. En un EC aleatorio, el tamaño total de la muestra es una función tanto del número

de grupos y el tamaño de los mismos. Invariablemente, uno de ellos es fijo y los otros se determinan usando fórmulas preestablecidas; para este caso, se tiene en cuenta el coeficiente de correlación intra-cluster (ICC), que permite medir el grado en que las observaciones o mediciones, se encuentran correlacionadas en un cluster (33). La asignación aleatoria se aplica en casi todos los EC donde se comparan dos o más tratamientos o intervenciones entre sí. El elemento de azar en el proceso de asignación se utiliza para evitar o al menos minimizar la influencia del sesgo en la estimación (o selección) (34).

Los factores de orden estadístico que condicionan el cálculo de la reducción del riesgo y el número necesario de personas a tratar se relacionan generalmente con, el error tipo  $\alpha$  (tipo I), error  $\beta$  (Tipo II), el poder estadístico y la incidencia en los grupos no expuestos; dichos errores pueden generar falsos positivos o negativos, conducir al rechazo incorrecto de la hipótesis nula, o a estimar de manera incorrecta la frecuencia esperada del evento en el grupo control y a condicionar la diferencia esperada del efecto en los desenlaces de interés. Por estos motivos, es importante determinar la probabilidad de éxito basados en una evidencia previa, de lo contrario la mejor opción es determinar una probabilidad de 50% cuando se tienen referentes previos (34, 35). Para calcular el tamaño de la muestra se deben tener en cuenta los siguientes aspectos: formular la pregunta de investigación, declarar la hipótesis nula y una hipótesis alternativa, elegir la medida de resultado primaria y el tipo correspondiente de prueba estadística, considerar una gama de tamaños de efectos plausibles (y la variabilidad se procede), seleccionar el error tipo I o II basándose en el objetivo, las consideraciones clínicas, y/o fase del estudio. El cálculo puede realizarse mediante paquetes estadísticos disponibles en línea que contienen fórmulas para cada modelo estadístico (36).

Por otro lado, se puede mencionar el concepto de enmascaramiento y cegamiento, como términos utilizados de manera indistinta para demostrar el ocultamiento de las intervenciones tanto a los participantes como a los investigadores, con el fin de disminuir el sesgo de medición (37); al respecto es importante precisar que, el cegamiento hace referencia al encubrimiento de la información (por ejemplo los resultados iniciales de una valoración previa a la intervención), mientras que el enmascaramiento se refiere al ocultamiento de los tratamientos o intervenciones.

## Intervención

La aplicación de tratamientos o intervenciones se realiza en cada EC dependiendo de su diseño; en este sentido, para los EC explicativos se han implementado de manera clásica a lo largo del tiempo, diversos diseños que permiten aplicar el experimento mediante grupos paralelos (experimentos simultáneos en una serie de grupos), cruzados (el tratamiento y el control se corresponden con el mismo participante), pareados (los participantes se combinan por

parejas según determinadas características), de retirada (participación inicial en un tratamiento, seguido de asignación aleatoria para continuar con el mismo o recibir placebo) y factoriales (evalúan múltiples intervenciones en un solo ensayo sin aumentar el tamaño de la muestra, siempre que los tratamientos funcionen de manera independiente) (35, 38). Para los EC aleatorizados, la literatura actual también muestra los diseños adaptativos (34, 39) (permiten la evaluación de los resultados preliminares en puntos intermedios de la intervención o el tratamiento, para hacer modificaciones al diseño del estudio). En cuanto a los EC pragmáticos, se menciona en la actualidad los diseños de asignación múltiple secuencial (40, 41) (que compara dos o más intervenciones alternativas, incorporando una segunda etapa de aleatorización; en este sentido, secuencializa las intervenciones basándose en la respuesta de la persona).

### Análisis de datos

El plan de análisis de los resultados primarios y secundarios debe estar especificado antes de iniciar el estudio. Existen dos tipos básicos de análisis en los EC de acuerdo con los objetivos planteados; uno de ellos es el análisis por protocolo, en el que idealmente se obtienen resultados de los participantes que concluyeron exitosamente los tratamientos o intervenciones realizadas; y el análisis por intención a tratar, para aquellos que solo llevaron a cabo una parte del tratamiento o intervención; este segundo tipo de análisis es importante en el sentido de que puede llegar a demostrar realmente la efectividad de la intervención evaluada con unas pocas sesiones (42–44).

Las medidas de asociación a utilizar en los EC son el riesgo relativo (RR) por tratarse de estudios prospectivos; en este caso, el RR se considera como razón de los riesgos absolutos entre el grupo de individuos expuestos a la intervención y los no expuestos. Cuando el RR es igual a 1, se interpreta que no existe asociación entre la intervención y el desenlace, por lo tanto, los intervalos de confianza resultantes no incorporarán la unidad. Cuando el dato obtenido es mayor que 1, significa que existe la probabilidad de que suceda el desenlace esperado después de la intervención realizada; por el contrario, si es menor que 1, esta probabilidad disminuye. La interpretación del desenlace favorable o desfavorable se debe tener en cuenta en términos de la variable que se está midiendo (por ejemplo, un RR mayor de 1 será favorable si se espera disminuir algún factor de riesgo, pero desfavorable si lo que se mide es la mortalidad) (45). Otra medida de asociación es el riesgo atribuible (OR) o reducción del riesgo que muestra las diferencias entre el grupo intervenido y el grupo control. Los EC que intentan medir eficacia esclarecen la reducción del riesgo a través de esta medida de asociación.

La reducción relativa de riesgo (RRR) que corresponde a la diferencia de riesgo entre los dos grupos respecto al grupo control. El problema con el uso de la RRR es que no se puede evaluar el efecto real si no se conoce la tasa de eventos en el

grupo de control (45, 46). Por último, el número necesario a tratar (NNT), se toma como una medida que representa el número de pacientes que necesitarían ser tratados para evitar un evento adverso (46, 47).

Finalmente se puede decir que en la interpretación de los resultados es fundamental la distinción entre una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente significativa. Una diferencia puede ser significativa desde el punto de vista estadístico, pero tener escaso valor o repercusión clínica.

### Validez interna y externa

La validez de un EC representa la probabilidad de que este se encuentre libre de sesgos. La validez interna permite demostrar la aproximación de la verdad buscada en los resultados obtenidos, en este sentido, para lograr validez interna, se debe contar con un diseño que demuestre coherencia en su pregunta o hipótesis, objetivos, características homogéneas de los participantes, cálculo correcto del tamaño de la muestra y control de variables dispersoras (24, 48, 49). La elevada validez interna significa que las diferencias observadas entre los grupos están relacionadas con la intervención probada en el ensayo; esto significa que el desenlace final del estudio es producto de los tratamientos o intervenciones implementadas y no de otros factores. Se puede decir en resumen que la validez interna de un EC está directamente relacionada con el diseño, la realización y la presentación de informes adecuados del estudio. Las dos principales amenazas para la validez interna son el sesgo y el error aleatorio. El sesgo se refiere a un error sistemático que conduce a una desviación de los resultados. Las fuentes típicas de sesgo son los defectos en la recopilación de datos en el análisis estadístico o en la interpretación de los datos; esto conlleva a que, la verdadera diferencia entre los grupos de estudio puede estar subestimada o sobreestimada. Las cuatro fuentes principales de sesgo en los ensayos clínicos son el sesgo de selección (controlado bajo aleatorización), sesgo de rendimiento (controlado a través de la adherencia suficiente al tratamiento o intervención y con el control de variables confusoras), sesgo de detección (controlado con el cegamiento) y sesgo de desgaste o deserción (controlado mediante el análisis por intención a tratar) (35).

Por otro lado, la validez externa permite demostrar hasta qué punto los resultados obtenidos son generalizables y pueden ser aplicados a poblaciones similares a las del estudio (24,48,49). Cabe resaltar que la validez interna es requisito inicial para que un estudio tenga validez externa. Si se establecen cuidadosamente los criterios de inclusión y exclusión, se pueden seleccionar muestras de estudio específicas, pero también se corre el riesgo de poner en peligro la generalización (35).

Para mejorar la transparencia de los ensayos clínicos, se han creado bases de datos como *ClinicalTrials.gov* (9) para hacer un seguimiento de los cambios, entre el estudio planificado y el publicado y para mantener a los investigadores actualizados sobre los ensayos clínicos en curso. En

estas bases de datos, los estudios deben registrarse antes de la inscripción del primer participante. La mayoría de las revistas médicas solicitan el registro en una base de datos de estudios como requisito previo para su publicación.

Por otro lado, como una medida de calidad, se han consolidado normas para la presentación de informes de ensayo; en este sentido, existe la declaración CONSORT, como una herramienta que estandariza todos los aspectos a tener en cuenta para la publicación de un EC. El CONSORT consta de cinco dominios conformados por 22 ítems que permiten generar un reporte estructurado de los siguientes aspectos: título/resumen, introducción, métodos, resultados y discusión; así mismo, cuenta con un diagrama de flujo para describir las fases del EC (50). El objetivo de la declaración CONSORT es evitar la información incompleta de los EC y demostrar validez y confiabilidad, lo que acarrea un desafío a los autores para adherirse al cumplimiento cabal de esta norma (51). Algunas áreas del conocimiento específico tienen extensiones propias en esta declaración, que cada vez siguen siendo actualizadas y complementadas, con el ánimo de lograr una mayor precisión en el reporte de los estudios (52, 53).

Para los EC pragmáticos existe adicionalmente el Resumen Pragmático del Indicador de Continuo Explicativo (PRECIS-2), como una herramienta que permite cuantificar el grado en que un EC incorpora principios pragmáticos. Es aconsejable que los investigadores autoevalúen el grado de pragmatismo de su ensayo propuesto utilizando una herramienta esta herramienta.

El PRECIS-2 consta de nueve criterios (elegibilidad, reclutamiento, ajuste, organización, entrega, adhesión, seguimiento, resultado primario y análisis primario), cada criterio cuenta con una puntuación en escala de Likert de 1 a 5, siendo el número 1 un rasgo muy explicativo y 5 el mayor rasgo pragmático (54, 55).

## Discusión

Como se ha precisado los EC son estudios experimentales con características que varían acorde a su diseño. Los ensayos clínicos explicativos tienen un papel importante, pero en la práctica clínica sus intervenciones rara vez se acomodan al entorno estrictamente controlado de este tipo de estudio; mientras que los EC pragmáticos, generan la posibilidad de aplicar tratamientos e intervenciones en la práctica habitual (21).

En lo que respecta al reclutamiento, se tiene claro que no solo depende de las estrategias implementadas por el equipo de investigadores, sino también, de las barreras clínicas y estructurales que aumentan o disminuyen la posibilidad de la inscripción y la retención de los participantes; al respecto, un metaanálisis de EC en cáncer evidencia que más de la mitad (55.6%) de los pacientes de cáncer no participan en los EC, porque ningún es disponible para su tipo de cáncer o el estadio en el que se está tratando; y cuando un ensayo se encuentra disponible, 21.5% adicional no es elegible.

Tomados en conjunto, estos factores estructurales y clínicos son las razones por las que más de tres de cuatro pacientes (77.1%) no participan (57). De todas formas, se ha demostrado que el impacto de la participación de los pacientes y el público en la inscripción y retención de EC, genera una mejora modesta en la inscripción, cuando se implementan estrategias organizadas de reclutamiento, sobre todo cuando se incluyen personas con una experiencia previa vivida de la condición de salud en el estudio (28).

Por otro lado, el rigor metodológico del EC también puede llevar a deserción de los participantes, dadas las múltiples improvisaciones que se puedan presentar en el desarrollo de estos estudios; en este sentido, también se ha comprobado que, en algunos EC la tasa de abandono es mayor cuando dichos estudios son de menor calidad metodológica o cuando presentan errores técnicos, más que por los efectos propios de los tratamientos (69).

En cuanto al tamaño de la muestra y asignación de clústers, se puede decir que los investigadores tienen varias opciones cuando se enfrentan a un número limitado de agrupaciones y un previsto coeficiente de correlación intra-cluster (ICC) que indica que pueden requerirse tamaños de cúmulos muy grandes para alcanzar el poder deseado; en este caso, la opción recomendada sería aumentar el número de grupos, si es posible; de lo contrario hay que tomar una decisión entre tener un tamaño de grupo más pequeño sin lograr el deseado (33). Estas situaciones pueden llevar a que se incurra en errores de aleatorización de los participantes; uno de los errores más comúnmente identificados es la aleatorización involuntaria de participantes no elegibles, sobre todo en los EC de fase III. De manera menos frecuente se ha dejado de aleatorizar personas que son aptas para el EC y que se encuentran dispuestas a participar. Ambos errores son graves, tanto para la persona a quien se le administra el tratamiento sin poseer las condiciones de elegibilidad, como para la pérdida de participantes quienes, siendo aptos para el estudio, no son elegidos. El agravante mayor es el hecho de que la notificación de los errores en las publicaciones es muy baja y los EC no describen claramente los métodos utilizados para la secuencia de aleatorización, lo que dificulta aún más la comprensión de dichos errores (70).

Con relación a los protocolos de intervención, existen diferencias importantes en cuanto a su aplicación en los EC explicativos y pragmáticos; por lo tanto, es importante aclarar que ningún diseño es mejor que otro; simplemente cada uno precisa una intervención o tratamiento deseable en condiciones distintas, con objetivos diferentes, que permiten que los resultados sean distintos en cada caso, pero aportantes al ámbito clínico. En este orden de ideas, en cada EC se tendrán que precisar claramente las características explicativas o pragmáticas y su respectivo análisis, para demostrar que tanto funcionan las terapias en un entorno de atención habitual frente a un ideal (60). Se puede decir que el objetivo de cada EC conlleva a que el resultado primario sea diferente; un ejemplo a citar es el caso de una cirugía

de la columna vertebral que muestra diferencias notorias, en cuanto a que, en el EC explicativo puede mostrar como resultado primario el componente de funcionamiento físico a través de la capacidad obtenida en la ambulación y la realización de tareas físicas, mientras que en el EC pragmático, el resultado primario evalúa el nivel de discapacidad, incluyendo: la evaluación de la intensidad del dolor y el impacto de síntomas en la vida social, la vida sexual, la capacidad de viajar, además de la capacidad de realizar tareas físicas (21). En consecuencia, los EC pragmáticos no solo determinan la eficacia del tratamiento, sino también la efectividad del mismo, valorado desde diferentes aristas individuales, familiares y sociales que repercuten en la vida de las personas y que se ven mejoradas tras la intervención realizada.

En la actualidad se aboga por el aumento del uso de ensayos clínicos pragmáticos en enfermería y en general en las diversas áreas de la salud. El ensayo aleatorio de asignación múltiple secuencial (SMART) es un valioso diseño que en este momento recibe mayor atención en la enfermería por lo que proporciona pruebas clínicas pertinentes mediante la comparación de dos o más intervenciones alternativas, incorporando una segunda etapa de aleatorización basándose en la respuesta de la persona (40). En este sentido el diseño secuencial se convierte en una evidencia fundamental para el proceso enfermero porque permite identificar cuál de las intervenciones funciona mejor, cual es la secuencia ideal de intervenciones para la población en general y en qué tipo de población funciona más efectivamente.

Por otro lado, hay que destacar que existe una subvariedad de EC pragmáticos en los que sus resultados se derivan de registro e historias clínicas que describen las intervenciones realizadas en la práctica real. En esencia este tipo de estudio llama la atención por ser de bajo costo, por lo que se ahorra la realización de intervenciones costosas, inversión de tiempo y personal calificado; sin embargo; a menudo hay un control mínimo sobre qué datos recoger y la forma de hacerlo, por lo que los investigadores enfrentan retos para precisar metodológicamente cómo se manejan los datos incompletos, faltantes o no concordantes (40, 60).

Independientemente de que un EC pragmático se muestre como un salvador de la brecha existente entre la exigencia controlada de lo explicativo y su escasa posibilidad de aplicación en el mundo real, se tiene que reconocer que una desventaja actual de los EC pragmáticos es su escasa publicación, en la que se debe cumplir con directrices específicas para demostrar el nivel de pragmatismo; en este sentido, se constituye en un reto la escritura y publicación de un EC pragmático, por lo que precisa demostrar hasta qué grado se controlaron las variables y hasta que nivel se permitió que la intervención avanzara para demostrar su efectividad, independiente de la heterogeneidad de los participantes. Se puede decir que el gran desafío para los investigadores es precisar el método utilizado, ya que no existe una rúbrica metodológica estandarizada para orientar el EC pragmático, como si sucede con el EC explicativo.

Algunas especializaciones específicas de la salud han evolucionado del nivel explicativo al pragmatismo conforme avanza el tiempo, un caso específico se observa en el área de cardiología, donde el nivel de pragmatismo ha aumentado moderadamente, demostrando mayor flexibilidad en aspectos como la elegibilidad de los participantes, las instituciones objeto, las intervenciones y el resultado primario; por tal motivo, los EC pragmáticos en cardiología, en un periodo de cinco años tuvieron más sitios de implementación de intervenciones, tamaños de muestra más grandes, seguimientos más largos y la mortalidad como resultado final primario (71).

## Conclusión

Se puede decir que ambas formas de EC muestran actualmente beneficios y barreras por sortear para su desarrollo en el ámbito clínico. La validez interna y luego externa, están directamente relacionadas con el diseño, la realización y la presentación de informes adecuados del estudio. La evolución metodológica de los EC invita a que cada vez más se pueda aplicar los pequeños estudios de eficacia en ámbitos mayores, con el objetivo de lograr potenciales de generalización que permitan mejorar la toma de decisiones en salud y con ello, la calidad de la atención.

## Referencias

1. Cuebas Pérez O, Molina Gómez A, DR FR. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *Medisur*. 2016;14(1):13-21.
2. Brito-Pérez K, Cañete-Villafranca C, del Puerto-Horta MG-LM. Algunas consideraciones relacionadas con los ensayos clínicos. *Rev Med Electrón*. 2016;38(5):719-24.
3. Котеров А, Тихонова О, Ушенкова J, Бирюков А. History of controlled trials in medicine: Real priorities are little-known. Report 1. Basic concepts, terms, and disciplines that use medical experiment: Historical and philosophical sources. 2021;14(1):72-98. doi: 10.17749/2070-4909/FARMAKOEKONOMIKA.20.
4. Ahumada V, Torrez D. El ensayo clínico como método de investigación. *Rev Chil Anest*. 2014;43:327-31.
5. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Rev Med Clin Condes*. 2019;30(1):36-49. doi: 10.1016/j.rmclc.2018.11.005.
6. Cartes-Parra J. Breve historia de la tuberculosis. *Rev Médica Costa Rica y Centroam*. 2013;LXX(605):145-50.
7. Demirdjian G. Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(1):58-67.
8. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi G, Di Mario C. Breve historia de los stents coronarios. *Rev Española Cardiol*. 2018;71(5):312-319. doi: 10.1016/j.recesp.2017.11.016.
9. U.S National Library of M. Clinical Trials.gov. 2020 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
10. Molina de Salazar, DI Botero S, Giraldo G. Investigación clínica y ensayos clínicos ¿En qué vamos? *Acta Médica Colomb*. 2016;41(3):43-50.
11. Rocha de Oliveira, R d'Ávila Viana A. Expansão global dos ensaios clínicos: inovação e interação. *Cad. Saúde Pública*. 2019;35(11):e00063518. doi: 10.1590/0102-311X00063518.
12. De la Torre Hernández J, Edelman E. De la investigación no clínica a los ensayos y registros clínicos: retos y oportunidades en la investigación biomédica. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(12):1121-33. doi: 10.1016/j.recesp.2017.07.017.
13. Gil-Extremera B, Jiménez-López, P Mediavilla-García J. Ensayos clínicos. Una asignatura pendiente. *Rev Clin Esp*. 2017;2018(3):137-141. doi: 10.1016/j.rce.2017.06.006.
14. Djuricic S, Rath A, Gaber S, Garattini S, Bertele V, Ngwabyt S, et al. Barriers to the conduct of randomized clinical trials within all disease areas. *Djuricic et al. Trials*. 2017;18(1):360. doi: 10.1186/s13063-017-2099-9.
15. Amar B, Prakesh S, Shah GA. A simplified guide to randomized controlled

- trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;**97**:380-87. doi: 10.1111/aogs.13309.
16. **Cartabellotta A.** Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti. Guida all'articolo linguaggio dei trial (II). *AMD*. 2011;**14**:211-4.
  17. **Schwartz D, Lellouch J.** Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967;**20**(8):637-48.
  18. **Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L.** El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: evaluación y desafíos. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;**45**:e33. DOI: 10.26633/RPSP.2021.33.
  19. **Alqahtani M, Mallah SI, Stevenson N, Doherty S.** Vaccine trials during a pandemic: potential approaches to ethical dilemmas. *Trials*. 2021;**22**(1):628. DOI: /10.1186/s13063-021-05597-8.
  20. **Rodríguez F, Califf R, Harrington R.** Consequences of Slow Progress Toward Pragmatism in Randomized Clinical Trials It Is Time to Get Practical. *JAMA Cardiol*. 2019;**4**(11):1129-30. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3922.
  21. **Delitto A.** Pragmatic Clinical Trials: Implementation Opportunity, or Just Another Fad? *Phys Ther*. 2016;96(2):137-38. doi: 10.2522/ptj.2016.96.2.137.
  22. **Merali Z, Wilson J.** Explanatory Versus Pragmatic Trials: An Essential Concept in Study Design and Interpretation. *Clin Spine Surg*. 2017;**30**(9):404-06. doi: 10.1097/BSD.0000000000000588.
  23. **Veit K, Vassar M, Homas J.** A Descriptive Analysis of Registered Pragmatic Clinical Trials. Oklahoma State Univ. 2018;**1**(3):p4.
  24. **Pickler R, Kearney M.** Publishing pragmatic trials. *Nursing Outlook*. 2018; *Nurs Outlook*. 2018;**66**(5):464-69. doi: 10.1016/j.outlook.2018.04.002.
  25. **Gkioni E, Rius R, Dodd S, Gamble C.** A systematic review describes models for recruitment prediction at the design stage of a clinical trial. *J Clin Epidemiol*. 2019;**115**:141-49. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.07.002.
  26. **Brogger-Mikkelsen B, Ali Z, Zibert J, Andersen A, Thomsen S.** Online Patient Recruitment in Clinical Trials: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2020;**22**(11):e22179. doi: 10.2196/22179.
  27. **Caldieraro-Bentley, AJ Kelechi T, Treat-Jacobson D, Mueller M.** Challenges in recruitment of persons with peripheral artery disease for exercise studies. *J Vasc Nurs*. 2018;**36**(3):111-20. doi: 10.1016/j.jvn.2018.03.003.
  28. **Crocker J, Ricci-Cabello I, Parker A, JA H, Chant A, Petit-Zeman S, et al.** Impact of patient and public involvement on enrolment and retention in clinical trials: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;**363**:k4738. doi: 10.1136/bmj.k4738.
  29. **Kaiser B, Thomas G, Bowers B.** A Case Study of Engaging Hard-to-Reach Participants in the Research Process: Community Advisors on Research Design and Strategies (CARDS). *Res Nurs Health*. 2017;**40**:70-9. doi: 10.1002/nur.21753.
  30. **Parkinson B, Meacock R, Sutton M, Fichera E, Mills N, Shorter G, et al.** Designing and using incentives to support recruitment and retention in clinical trials: a scoping review and a checklist for design. *Trials*. 2019;**20**:624. doi: 10.1186/s13063-019-3710-z.
  31. **Huang G, Bull J, Johnston K, Mahon E, Harper B, Roberts J, et al.** Clinical trials recruitment planning : A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2018;66:74-79. doi: https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.01. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.01.003
  32. **Otzen T, Manterola C.** Técnicas de Muestreo sobre una población a estudio. *Int J Morphol*. 2017;**35**(1):227-32. doi: 10.4067/S0717-95022017000100037.
  33. **Hemming K, Eldridge S, Forbes G, Weijer C, M T.** How to design efficient cluster randomised trials. *BMJ*. 2017;**358**:j3064. doi: 10.1136/bmj.j3064.
  34. **Ralf-Dieter, Hilgers Malgorzata B, Carl-Fredrik, Burman Holger D, Mats K, Franz K.** Lessons learned from IDEAl-33 recommendations from the IDEAl-net about design and analysis of small population clinical trials. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;**13**:77. doi: 10.1186/s13023-018-0820-8.
  35. **Spieth P, Kubasch A, Penzlin A, Min-Woo I, Barlinn K, Siepmann T.** Randomized controlled trials – a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;**12**:1341-49. doi: 10.2147/NDT.S101938.
  36. **Sigrun A J S, Serigne L, Loes M H.** Research Techniques Made Simple: Sample Size Estimation and Power Calculation. *J Invest Dermatol*. 2018;**138**:1678-82. doi: 10.1016/j.jid.2018.06.165.
  37. **Grayling M, Mander A, Wason J.** Blinded and unblinded sample size reestimation in crossover trials balanced for period. *Biometrical J*. 2018;**60**(5):917-33. doi: 10.1002/bimj.201700092.
  38. **Kahana B, Tsuib M, Jairathe V, Mae-Scotte A, Altman D, Beller E, et al.** Reporting of randomized factorial trials was frequently inadequate. *J Clin Epidemiol*. 2020;**117**:52-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.09.018.
  39. **Bothwell L, Kesselheim A.** The Real-World Ethics of Adaptive-Design Clinical. *Hast Cent Rep*. 2017;**47**(6):27-37. doi: 10.1002/hast.783.
  40. **Doorenbos A, Kato Y.** Pragmatic clinical trials: Increasing the rate of translating nursing research into practice. *Jpn J Nurs Sci*. 2020;e12350. doi: 10.1111/jjns.12350.
  41. **Molina-Arias M.** Diseños secuenciales: interrupción precoz del ensayo clínico. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017;**19**:87-90.
  42. **Pocock S, McMurray J, T.J. C.** Statistical Controversies in Reporting of Clinical Trials. *JACC*. 2015;**66**:2648-62. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.023.
  43. **Johnston B, Guyatt G.** Best (but oft-forgotten) practices: intention-to-treat, treatment adherence, and missing participant outcome data in the nutritional literature. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1197-1201. doi: 10.3945/ajcn.115.123315.
  44. **Zixiao L, Xianwei W, Huiman Xie, Barnhart Yongjun W.** Working With Statisticians in Clinical Research. *Stroke*. 2018;**49**:e311-e313. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022266.
  45. **Estrada S, Arancibia M, Stojanova J, Papuzinski C.** Conceptos generales en bioestadística y epidemiología clínica: estudios experimentales con diseño de ensayo clínico aleatorizado. *Medwave*. 2020;**20**(2):e7869. doi: 10.5867/medwave.2020.02.7869.
  46. **Ranganathan P, Pramesh C, Aggarwal R.** Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspect Clin Res*. 2016;**7**(1):51-3. doi: 10.4103/2229-3485.173773.
  47. **Lajoie A, Bonnet S, Lacasse Y, Lega J, Provencher S.** Interpreting risk reduction in clinical trials for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2018;**27**:180020. doi: 10.1183/16000617.0020-2018.
  48. **Sox H, Lewis R.** Pragmatic Trials Practical Answers to “RealWorld” Questions. *JAMA*. 2016;316(11):doi: 10.1001/jama.2016.11409.
  49. **Neta G, Johnson K.** Informing real-world practice with real-world evidence: the value of PRECIS-2. *BMC Med*. 2018;**16**:76. doi: 10.1186/s12916-018-1071-1.
  50. **Castañón-García A, Guillén-Grima F, León-Sanz P.** Valoración de la calidad metodológica y ética de los ensayos clínicos publicados en revistas de medicina de familia (2010-2013). *Gac Med Mex*. 2018;**154**:92-104. doi: 10.24875/GMM.17002699.
  51. **Ghosh N, Boutron I, Ravau P.** Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) extensions covered most types of randomized controlled trials, but the potential workload for authors was high. *JCE*. 2019;**113**:168-75. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.05.030.
  52. **Grant S, Mayo-Wilson, E Montgomery P, Macdonald G, Michie S, Hopewell S, Al. E.** CONSORT-SPI 2018 Explanation and Elaboration: guidance for reporting social and psychological intervention trials. *Trials*. 2018;**19**:406. doi: 10.1186/s13063-018-2735-z.
  53. **Jiang L, Jia-yuan H, Jing-bo Z, Jun-qiang N, Joey S.W K, Long G, et al.** CONSORT extension for reporting N-of-1 trials for traditional Chinese medicine (CENT for TCM): Recommendations, explanation and elaboration. *Complement Ther Med*. 2019;**46**:180-88. doi: 10.1016/j.ctim.2019.08.014.
  54. **Groenwold R, Dekkers O.** Designing pragmatic trials – what can we learn from lessons learnt? *J Clin Epidemiol*. 2017;doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.06.006.
  55. **Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan F, Donnan P, Gágyor I, Hobbelen H, et al.** The PRECIS - 2 tool has good inter-rater reliability and reasonable discriminant validity. *J Clin Epidemiol*. 2017;doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.06.001.
  56. **Feldman W, Kim A, Chiong W.** Trends in Recruitment Rates for Acute Stroke Trials, 1990–2014. *Stroke*. 2017;**48**(3):799-801. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014458.
  57. **Unger J, Vaidya R, Hershman D, Minasian L, Fleury M.** Systematic Review and Meta-Analysis of the Magnitude of Structural, Clinical, and Physician and Patient Barriers to Cancer Clinical Trial Participation. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019;**111**(3):dij221. doi: 10.1093/jnci/dij221.
  58. **García Arenillas M, Haj-Ali Saif O, Sáenz de Tejada M.** Principales implicaciones del nuevo Real Decreto de ensayos clínicos para los urgenciólogos investigadores. *Emergencias*. 2017;**29**:194-201.
  59. **Worsley S, Oude Rengerink K, Irving E, Lejeune S, Mol K, S C.** Challenges in Pragmatic Trials: Selection and Inclusion of Usual Care Sites. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;**88**:14-20. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.003.
  60. **Rockhold F, Goldstein B.** Pragmatic Randomized Trials Using Claims or Electronic Health Record Data. *Trials*. 2018;**278**:19. doi: 10.1007/978-3-319-52677-5\_270-1.
  61. **Mentz R, Hernandez A, Berdan L, Rorick T, O'Brien E, Ibarra J, et al.** Good Clinical Practice Guidance and Pragmatic Clinical Trials: Balancing the Best of Both Worlds. *Circulation*. 2016;**133**(9):872-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019902.
  62. **Colloca L.** The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;**59**:191-211. doi: 10.1146/annurevpharmtox-010818-02154.
  63. **Phaik Yeong, Cheah Norbert S, Lorenz von S, Ric N P.** The ethics of using placebo in randomized controlled trials: a case study of a Plasmodium vivax antirelapse trial. *BMC Med Ethics*. 2018;19:19. doi: 10.1186/s12910-018-0259-4.

64. **Burnett T, Mozgunov P, Pallmann P, Villar S, Wheeler G, Jaki T.** Adding flexibility to clinical trial designs : an example-based guide to the practical use of adaptive designs. *BMC Med.* 2020;18:352. doi: 10.1186/s12916-020-01808-2.
65. **Sarkar S, Srivastava V, Patanayak C.** Adaptive designs in clinical trials. *Pharmacol Pharmacother.* 2020;11(4):129-133. doi: 10.4103/jpp.JPP\_79\_20.
66. **Gao L, Zhu H, Zhang L.** Journal of Statistical Planning and Inference Sequential monitoring of response-adaptive randomized clinical trials with sample size re-estimation. *J Stat Plan Inference* [Internet]. 2020;205:129-137. doi: 10.1016/j.jspi.2019.06.007. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jspi.2019.06.007>
67. **Meyer E, Mesenbrink P, Dunger-Baldauf C, Fülle H, Ekkehard G, Li Y, et al.** The Evolution of Master Protocol Clinical Trial Designs : A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2020;42(7):1-31. 1330-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.05.
68. **Rockhold F, Tenenbaum J, Richesson R, Marsolo K, O'Brien E.** Design and analytic considerations for using patient-reported health data in pragmatic clinical trials: report from an NIH Collaboratory roundtable. *J Am Med Inf Assoc.* 2020;27(4):634-38. doi: 10.1093/jamia/ocz226.
69. **de Campos Moreira, T Dalbosco-Gadenz, C Capobianco D, Rizzieri-Figueiró, L Ferigolo M, Vissoci J, Al E.** Factors Associated With Attrition in Randomized Controlled Trials of Vocal Rehabilitation: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Voice.* 2017;31(2):259.e29-259e40. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.05.014.
70. **Yelland L, Kahan B, Dent E, Lee K, Voysey M, Forbes A, et al.** Prevalence and reporting of recruitment , randomisation and treatment errors in clinical trials : A systematic review. *Clin Trial.* 2018;15(3):278-85. doi: 10.1177/1740774518761627.
71. **Nariman, Sepehrvand Wendimagegn A, Debraj D, Arjun K G, Pishoy G, Anukul G, Al E.** Trends in the Explanatory or Pragmatic Nature of Cardiovascular Clinical Trials Over 2 Decades. *JAMA Cardiol* 2019. 2019;4(11):1122-28. doi:10.1001/jamacardio.2019.3604.

