El diseño de un estudio médico experimental publicado por Moon et al. (1955), ilustra el proceso de llevar los principios a la práctica. Las componentes de diseño el estudio proporcionan ejemplos de cómo los principios de diseño de la investigación, cubiertos en este capítulo, ayudaron a preparar al investigador para establecer su hipótesis. A continuación se expone una breve descripción de los principales elementos para el diseño de la investigación de ese estudio. Se pueden encontrar otros detalles en la publicación misma.

**El problema**

El cáncer de piel sin melanoma, que incluye carcinomas de células basales (BCC squamous cell carcinoma) y escamosas (SCC basa1 cell carcinoma), es el tipo de cancer más común. Los médicos residentes del estado de Arizona han detectado una incidencia de estos cánceres entre 3 y 7 veces superior que en el resto de la población general de Estados Unidos. Aunque el cáncer sin melanoma no amenaza la vida, tiene un elevado costo en tratamientos y horas hombre.

Una historia de queratosa actínica (AK), un tipo de lesión en la piel, se ha aceptado como indicio para identificar a los individuos con riesgo de contraer cáncer en la piel. En muchos casos, las lesiones AK se convierten en cancer de la piel sin melanoma y, por lo tanto, se clasifican como lesiones premalignas. Aquellos individuos que tienen una historia de queratosa actínica, pero poco o ningún cáncer sin melanoma en la piel, se consideran con riesgo moderado. Además, las personas mayores con piel clara y una larga historia de exposición al sol, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer en la piel.

Los resultados de recientes estudios clínicos y de laboratorio sugieren que la vitamina A y otros retinoides tienen un efecto preventivo sobre el tejido epitelial, como el de la piel. Sin embargo, estos estudios incluyeron un número pequeño de individuos y no han producido estimaciones confiables del efecto de la vitamina A en la prevención primaria del cáncer en la piel humana.

Durante cinco años se llevará a cabo una prueba clínica en el sur de Arizona, para evaluar la efectividad de la vitamina A o algún complemento de retinol como restrictor del riesgo de contraer cáncer sin melanoma en la piel, en los individuos que ya tienen un riesgo moderado.

**Hipótesis de investigación**

Un complemento de retinol (vitamina A) reduce la incidencia del cáncer en la piel en individuos con riesgo moderado y una historia de por lo menos diez lesiones de queratosa actínica.

**Diseño del tratamiento**

Las consideraciones importantes para establecer la dosis de retinol (vitamina A) incluyeron la necesidad de elevar por encima de lo normal la ingestión diaria de retinol en la mayoría de los adultos y evitar una dosis que indujera los posibles efectos colaterales adversos relacionados con la ingestión excesiva de retinol. Era necesario un tratamiento inocuo como grupo de comparación con el grupo tratado; éstos eran individuos con las mismas características que los sujetos tratados y con el mismo protocolo de seguimiento en el curso del estudio. Los sujetos no sabrían a qué grupo de tratamiento estaban asignados para mantener a ambos grupos bajo el mismo régimen.

Tratamiento: Complemento dietético diario de 25,000 U1 (Unidades Internacionales) de retinol en cápsulas, autoadministrado.

Placebo: Cápsula inerte, diaria, autoadministrada.

**Medidas de interés**

La hipótesis se refería a la relación del riesgo de contraer cáncer en la piel con los niveles de retinol. Por lo tanto, la medida de interés era si un sujeto desarrollaba cáncer en la piel durante el curso del estudio. El análisis podía considerar varios enfoques para probar la hipótesis. Éstos incluían si se desarrollaba un cáncer, resultado binario; cuántos cánceres se desarrollaban, variable de conteo; el tiempo transcurrido hasta el desarrollo del cáncer, que es una medida de tiempo para el evento usada en análisis de supervivencia. Cada enfoque podía extraerse mediante un registro del tiempo que tomaba el desarrollo de un cáncer, si es que ocurría.

Así, las variables medidas eran:

* El tiempo transcurrido hasta la aparición del primer carcinoma de célula basal (BCC, basal cell carcinoma) y cada uno de los subsecuentes, si ocurrían.
* El tiempo trancurrido hasta la aparición del primer carcinoma de célula escamosa (SCC, squamous cell carcinoma) y cada uno de los subsecuentes, si ocurrían.

**Selección de sujetos con características comunes**

Se requería que los sujetos de este estudio fueran representativos de la población de adultos saludables con un riesgo moderado de cáncer de la piel sin melanoma, deseosos de participar en el estudio y que en ese momento no ingirieran una cantidad excesiva de vitamina A en su dieta. Se investigó a más de 1 1,000 individuos para el estudio; cerca del 25% eran elegibles. A continuación se exponen algunos criterios de selección usados por los investigadores.

Los sujetos se reclutaron a través de consultas a dermatólogos y anuncios en los medios de comunicación. Podían ser hombres o mujeres con una historia de al menos diez lesiones de queratosa actínica con diagnóstico clínico, la más reciente durante el año previo. No debían tener más de dos ocurrencias anteriores de SCC o BCC y cero diagnósticos de cáncer diferentes a los SCC o BCC en el año anterior.

Los individuos elegibles debían tener entre 21 y 84 años, ser autosuficientes, capaces de moverse por sí mismos, sin diagnósticos de enfermedades que amenazaran su vida, con intención de residir en Arizona los siguientes cinco años y dispuestos a asistir semestralmente a la clínica para la visita de seguimiento.

También debían estar dispuestos a limitar el complemento de vitamina A que no correspondiera al estudio a no más de 10,000 U1 diarias. Además, debían estar dentro del 95% de los niveles normales de colesterol total, funcionamiento del hígado, conteo de leucocitos, hemoglobina y plaquetas.

**Algunas técnicas para reducir el error no aleatorio y el sesgo**

Para asegurarse de reducir al mínimo el error no aleatorio y el sesgo en las respuestas del estudio debían tomarse varias precauciones. Éstas incluyeron la seguridad de que los sujetos tomaran la medicina con regularidad, continuara su deseo de permanecer en el estudio, efectuaran sus visitas de evaluación y no conocieran a qué grupo de tratamiento estaban asignados.

Era de esperarse que si los sujetos sabían que pertenecían al grupo placebo, tal vez se autoadministraran vitamina A con la esperanza de reducir su riesgo personal e involuntariamente sesgaran la comparación con el tratamiento. Los investigadores se aseguraron de que esto no ocurriera al ocultar al sujeto y al clínico que suministraba las cápsulas, de qué tipo eran. Esto se conoce como prueba doble ciega.

Se estableció un periodo de tres meses para evaluar la capacidad y disposición de los individuos para adherirse al protocolo del estudio. Recibieron una botella con cien cápsulas inocuas, que deberían tomar una por día. Se asignaron a los grupos de tratamiento o régimen inocuo los sujetos que habían tomado al menos el 75% de las cápsulas en ese periodo y deseaban continuar con el estudio, recibieron las cápsulas apropiadas para seis meses y programaron su visita de seguimiento.

Los sujetos regresaron a la clínica cada seis meses para ser examinados en cuanto a cualquier síntoma de BCC o SCC. Como medida de seguridad, también fueron examinados en busca de los posibles efectos colaterales causados por la ingestión elevada de retinol. El medicamento restante de los sujetos se pesaba para evaluar su adhesión a la dosis. Durante la entrevista, se respondía a la preguntas del sujeto y se le motivaba a que continuara con el programa. Luego recibían el suministro de cápsulas para los siguientes seis meses y se programaba su visita subsecuente. Cuando se aproximaba la cita, recibían un recordatorio por correo o teléfono.

Una vez al año se recolectaba una prueba de sangre de una muestra aleatoria de los sujetos, para analizar los niveles de palmitato de retinol a fin de obtener información adicional sobre la adhesión del grupo complemento de retinol. Si se seguía el régimen de ingestión de las cápsulas, los niveles de palmitato de retinol debían ser mayores en el grupo en tratamiento que en el grupo placebo.

**Réplicas**

La prueba se llevó a cabo en dos clínicas, una en Tucson y otra en Phoenix, Arizona. El número de sujetos necesarios para el estudio se basó en suposiciones sobre la incidencia promedio anual del cáncer en la piel en los grupos placebo y en tratamiento, y la ocurrencia esperada de sujetos que se salían de los protocolos prescritos por el estudio. El tamaño necesario de la muestra se determinó en 1,118 sujetos para cada grupo de tratamiento y se basó en una potencia de .80 y la tasa de error tipo 1 bilateral de .80 de .05, usando una técnica específica para estudios de medición de tiempo para evento.

**Formación de bloques para reducir el error experimental**

Se previó que el riesgo de un sujeto al cáncer de piel sin melanoma está relacionado con el tiempo que pasa bajo el sol y si tiene la piel clara. Cualquiera que pase más tiempo bajo el sol puede tener un riesgo mayor de contraer cáncer de piel. En el primer contacto, se recopiló información de cada sujeto en cuanto al tiempo de exposición semanal al sol y la reacción esperada de quemadura en la piel después de 30 minutos.

Éstos eran los factores de interferencia más probables con las comparaciones entre los grupos placebo y en tratamiento, por lo que se usaron como factores de bloqueo previos a la asignación de sujetos a los grupos. Los sujetos se clasificaron según dos niveles de exposición al sol: < 10 horas contra 2 10 horas por semana.

También se agruparon según los niveles de reacción de la piel después de 30 minutos: quemaduras siempre o casi siempre contra quemaduras en forma moderada, rara vez o nunca.

Así, los sujetos se clasificaron en uno de cuatro bloques construidos con dos factores en cada combinación de niveles. Por ejemplo, los sujetos expuestos al sol < 10 horas semanales y cuya piel se quema en forma moderada, rara vez o nunca después de 30 minutos de exposición al sol, se colocaban en el mismo bloque. Se asignó un número igual de sujetos al tratamiento de retinol y placebo en cada bloque; entonces, cualesquiera posibles diferencias de riesgo de los sujetos, debidas a la exposición al sol y sensibilidad de la piel, no interferirían con las diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo.

**Aleatorización**

Los individuos se involucran con el tiempo en pruebas clínicas conforme sus médicos los identifican como candidatos para el estudio y ellos responden al llamado como voluntarios. Por lo tanto, en ocasiones transcurre un año o más para la asignación de los sujetos a los tratamientos, hasta que se logra el número necesario de sujetos (réplicas). Para este estudio, el periodo de reclutamiento fue de más de cuatro años.

Los sujetos se asignaron al tipo de bloque adecuado (descrito antes) cuando se unieron al estudio. Se asignaron al azar al tratamiento placebo o con retinol en grupos de cuatro, con el mismo criterio de bloques. Por ejemplo, si los primeros dos sujetos de un bloque se asignaban al azar al grupo placebo, los siguientes dos recibían automáticamente el tratamiento de retinol. La aleatorización se iniciaba de nuevo para los siguientes cuatro sujetos de cualquiera de los bloques. Este método de asignación en bloques de cuatro sujetos aseguraba el mismo número de sujetos en cada tratamiento durante el periodo de reclutamiento de la prueba y eliminaba la posibilidad de tener un número mayor en un tratamiento y por más tiempo que en el otro.

La aleatorización se hizo por separado en las clínicas de Tucson y Arizona. De esta manera, las clínicas se convirtieron, de hecho, en un factor de bloque para el estudio.

**Medidas covariadas para el control estadístico del error experimental**

Se podía concebir que numerosos factores tuvieran alguna relación con el riesgo de desarrollar cáncer en la piel. Aquellos factores que se pensó que podían tener un mayor potencial para afectar la comparación de riesgo entre los grupos con retinol y placebo se usaron como factores de bloque: exposición al sol y sensibilidad de la piel a esa exposición. Incluir más factores en el esquema de bloques pudo haber causado tareas tediosas innecesarias, en particular si no se tenía evidencia que sugiriera que otros factores tuvieran un impacto importante en el riesgo de contraer cáncer en la piel.

Hubo otros factores que los investigadores consideraron que podían influir, por lo que se registraron datos como edad, género, cánceres de piel anteriores (O, 1 o 2), número de lunares y pecas, uso de vitaminas, vitamina A en la dieta al inicio del estudio (determinada en la entrevista), y palmitato de retinol en el plasma al inicio del estudio.

Estos factores pudieron usarse como covariadas en el análisis de datos para reducir el error experimental en la comparación de los grupos. Se realizó una verificación de la aleatorización después del periodo de cuatro años de reclutamiento para determinar si los sujetos en los grupos tenían una distribución igual respecto a estos factores. La tabulación cruzada que se muestra en la tabla 1.3 indica una distribución muy parecida de los sujetos en los grupos de tratamiento y placebo para las covariadas más importantes consideradas en el estudio. Observe que hay 26 sujetos con más de 2 cánceres de piel previos incluidos en el estudio, aunque no cumplían con los criterios de selección de no más de dos. Por supuesto, puede deberse a errores de registro o a descuido de los clínicos que permitieron el reclutamiento. La razón de este tipo de errores sigue siendo un misterio.