

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Sr. Ricardo Solano López, Mg. Pamela Serón Silva
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera

En el área de la salud, los profesionales se ven enfrentados a realizar investigación tanto básica como clínica o aplicada, en las próximas páginas se intentará hacer un resumen de los principales diseños de investigación clínica, es decir aquella investigación que se realiza preferentemente en seres humanos y cuyos resultados pueden ser aplicados a los pacientes. De esta manera, el clínico que va a responder una pregunta de investigación necesita conocer las opciones de diseños de investigación, para escoger el más adecuado a la pregunta, aquel que le ofrezca la mejor relación entre ventajas y desventajas y que se ajuste mejor al ambiente donde se realizará la investigación.

Las preguntas de investigación bien planteadas se dirigen específicamente a un área de la epidemiología clínica, pudiéndose diferenciar aquellas preguntas que están orientadas a **describir la distribución de las enfermedades** de las que se focalizan a **dilucidar las determinantes de las enfermedades**.

Los **estudios descriptivos** se relacionan con la distribución de las enfermedades, incluyendo la consideración de qué población o subgrupos desarrollan o no enfermedad, en que localización geográfica es más o menos común, y cómo la frecuencia de ocurrencia varía en el tiempo. Esto incluso puede llegar a dirigir a la formulación de una hipótesis epidemiológica que sea consistente con el conocimiento existente de la ocurrencia de enfermedad.

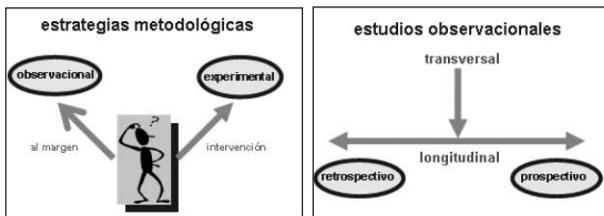
Los **estudios analíticos** que se focalizan en los determinantes de una enfermedad prueban las hipótesis formuladas desde los estudios descriptivos, con el objetivo final de juzgar si una exposición particular se asocia, causa o previene enfermedad, ampliándose también a aquellos estudios que evalúan los factores que se relacionan con distintos resultados de una enfermedad (ej: mejoría o muerte).



Otra forma de clasificar los diseños de investigación clínica se relaciona con la actitud del investigador, así en los **estudios observacionales** el investigador se mantiene al margen del curso de los acontecimientos ocurridos o que están por suceder y en los **estudios experimentales**, el investigador realiza una intervención para luego medir resultados.

Otros elementos que se deben tener presente, se relacionan a la temporalidad de las mediciones y a la existencia de seguimiento, así si la medición es única se habla de una **estudio**

transversal y si las mediciones se realizan a lo largo de un período de tiempo se habla de un **estudio longitudinal**; por otra parte, si el estudio se centra en hechos pasados es un **estudio retrospectivo** y si se siguen los individuos en estudio hacia el futuro con la finalidad de detectar hechos que aún no ocurren al momento del inicio de la investigación, es un **estudio prospectivo**.



ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

Los estudios descriptivos están destinados a la descripción de variables en un grupo de sujetos por un período corto de tiempo, sin incluir grupo de control, en otras consisten en una "descripción de las características generales de la distribución de una enfermedad", particularmente en relación a las personas, lugares y tiempo. Los índices de las personas incluyen edad, sexo, raza, estado civil, ocupación, estilo de vida. Las características de lugar se refieren a distribución geográfica de la enfermedad (variación entre países, entre sectores urbanos y rurales). En relación con el factor tiempo, estos estudios comparan la frecuencia de la enfermedad entre hoy y 5, 10, 50 ó 100 años atrás. Para los administradores de salud estos estudios permiten describir las características generales de distribución de las enfermedades, permiten asignar eficientemente los recursos, planificar en base a sus resultados. Para los investigadores constituyen el primer paso en investigación para determinar factores de riesgo ya que son útiles para la formulación de hipótesis que pueden ser probadas con posterioridad a través

de un diseño analítico.

Dentro de los estudios descriptivos están:

- Reporte de casos
- Serie de casos
- Correlacionales o poblacionales
- Corte transversal

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS DESCRIPTIVOS:

Ventajas:

- Útiles en descripción de casos raros
- Generadores de hipótesis
- Estímulo para realización de estudios

Desventajas:

- Alto potencial de sesgos
- Ausencia de grupos de comparación
- Imposibilidad para medición del azar

El primer paso para buscar soluciones ante cualquier problema de salud pública, es formular una razonable y comprobable hipótesis o pregunta de investigación.

REPORTE DE CASOS

El reporte de casos es el tipo más sencillo de diseño en la investigación clínica. Se limita a describir cuidadosamente un caso o un grupo de casos (menos de 10 casos) observado. Ejemplos: algunos Reporte de Casos sobre información de un efecto colateral raro de una droga, la asociación poco frecuente entre 2 enfermedades o la descripción de una enfermedad extraña. La descripción en detalle de un caso puede llevar al conocimiento profundo de algún aspecto básico, generalmente un

mecanismo farmacodinámico o un aspecto fisiopatológico específico. Esto hace del Reporte de Casos una fuente útil de información sobre aspectos de las ciencias básicas que puede ser útil en las ciencias clínicas.

Características del Reporte de Casos

- Descripción detallada de datos fisiológicos o clínicos
- Útil para la detección de casos raros
- Puente entre investigación básica y clínica
- Fuente de hipótesis
- Estímulo para estudios posteriores

Limitaciones del Reporte de Casos

- De gran subjetividad personal.
- No permiten hacer comparaciones.
- La presencia de algún factor de riesgo puede ser sólo coincidencia
- No representan evidencia sólida para cambiar la práctica clínica.
- Suelen reportarse sólo aquellos casos de terapia exitosa.

SERIE DE CASOS

La serie de casos es un estudio de un grupo de sujetos (más de 10 casos), afectados por un problema o patología común. En ellos se hace una descripción de eventos observados en un grupo de pacientes en quienes no ha habido intervención. Generalmente se usan para describir las características de la población en estudio al inicio de cualquier trabajo. Ejemplos: la experiencia de un kinesiólogo con sus últimas 35 terapias manuales, o 65 pacientes tratados en el último año por pancreatitis hemorrágica en el hospital X.

Permiten formular hipótesis de posibles factores de riesgo, pero no permiten probarlas;

permiten obtener frecuencias; y también reportar el inicio o presencia de una epidemia o emergencia de nueva enfermedad.

Características de la serie de casos

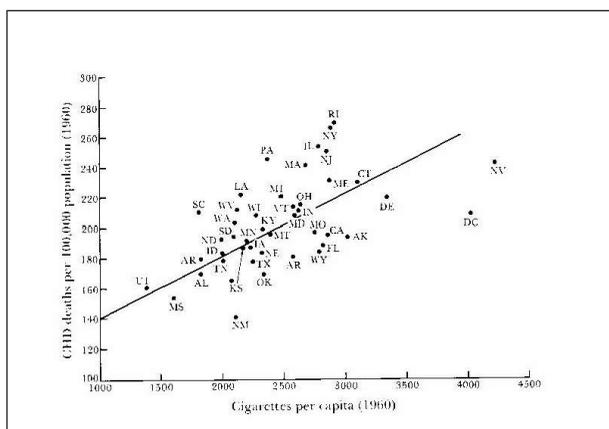
- Descripción atemporal
- Grupo reducido y altamente seleccionado
- Cálculo inadecuado de frecuencia y causalidad
- Generadores de hipótesis

Limitaciones de la serie de casos

- Tiene las mismas limitaciones que los Reporte de casos.
- No se puede calcular frecuencias para la población.
- La información no es generalizable

ESTUDIOS CORRELACIONALES O POBLACIONALES

En estos estudios se miden 2 o más variables, y se pretende establecer si éstas están o no relacionadas, además de medir el grado de relación que existe entre ellas. Estos utilizan datos de la población general para comparar frecuencia de enfermedad entre diferentes grupos durante un mismo período de tiempo, o en una misma población en diferentes períodos de tiempo. Su utilidad está en saber cómo se puede comportar una variable conociendo el comportamiento de la otra. Son útiles además para la formulación de hipótesis que no puedan ser probadas con posterioridad debido a una serie de limitaciones inherentes al diseño. En general son rápidos y económicos de realizar.



Este gráfico muestra la correlación existente entre el N° de cigarrillos per cápita y la tasa de mortalidad de enfermedad cardíaca por cada 100.000 habitantes. Este estudio realizado en 1960 contribuyó a la hipótesis, ahora ya comprobada, de que el cigarrillo es un factor de riesgo cardiovascular

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS CORRELACIONALES

No permiten asociar exposición con enfermedad en individuos en particular. Tampoco se pueden controlar los efectos de potenciales factores confundentes. Una falta de correlación puede no significar una falta de asociación entre la exposición y la enfermedad.

ESTUDIOS DE CORTE TRANSVERSAL

En estos estudios todas las mediciones se hacen en una sola oportunidad, por lo que no existen períodos de seguimiento. Con este diseño, se efectúa el estudio en un momento determinado de la evolución de la enfermedad. Un ejemplo son los de estudios de prevalencia.

Permiten evaluar exposición y enfermedad simultáneamente; además permiten describir

variables y su distribución, analizar los datos obtenidos de un grupo de sujetos en un momento dado de la evolución de su patología y examinar asociaciones. Para algunos factores que permanecen inalterables en el tiempo como sexo, raza o grupo sanguíneo, estos estudios proveen de evidencias de asociación estadística válidas, sin embargo, para otro tipo de variables no permite plantear asociación. En algunos estudios los factores de riesgo pueden estar sujetos a alteraciones subsecuentes al desarrollo de la enfermedad. En estos casos, los datos pueden ser usados para describir las características de los individuos que padecen la enfermedad y formular hipótesis, pero no probarla.

Fortalezas del Corte Transversal

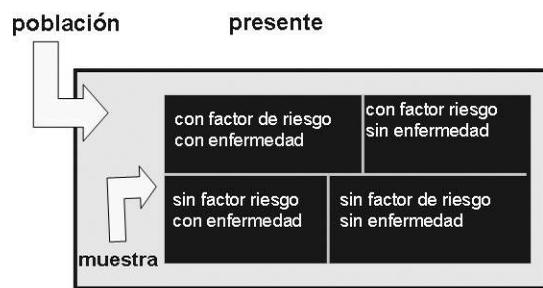
- Existe control en la selección de los sujetos y las mediciones.
- No existen pérdidas de seguimiento
- No hay espera para el desarrollo de enfermedad
- Son rápidos y económicos

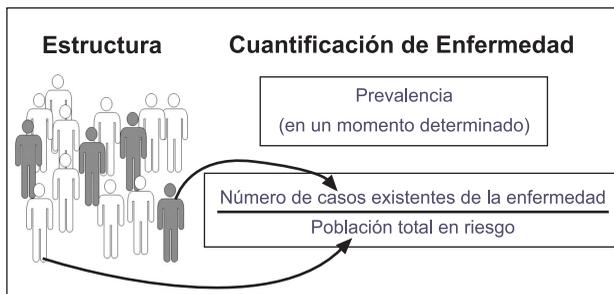
Constituyen el primer paso para estudios posteriores

Limitaciones del Corte Transversal

- No establecen secuencia de acontecimientos
- No son útiles para estudiar enfermedades raras,
- No permiten establecer relación causal, establecer incidencia ni riesgo relativo.
- Presentan potenciales sesgos

Estructura de un estudio de Corte Transversal





ESTUDIOS ANALÍTICOS

Se ha mencionado algunos de los elementos que dan solidez a un estudio. Solamente la presencia de un grupo control nos permite evaluar si el resultado observado en el grupo de estudio depende del factor en evaluación. Obtener mejoría en un 87% de los casos en el grupo de intervención nada nos dice mientras no sepamos el porcentaje de mejoría en el grupo control, al que no se le sometió a la intervención. La selección de los pacientes debe ser exenta de sesgos, los grupos deben ser comparables y debe medirse el efecto del azar, que da la probabilidad de que los resultados se deban a la intervención de interés y no solamente a la suerte.

Ocasionalmente se necesita estudiar una posible causa en una entidad donde se reconoce multicausalidad, lo que obliga a exigirle a un diseño que pueda controlar las posibles causas diferentes a la de interés.

La inclusión de un grupo control evita muchos de los problemas ya mencionados y permite plantear y estudiar hipótesis. Estos estudios se llaman **analíticos**, por su capacidad de analizar la información obtenida.

CARACTERÍSTICAS DE UN ESTUDIO ANALÍTICO:

- Existe un grupo control
- Comparabilidad en los grupos
- Control de factores diferentes al de interés
- Medición de efecto del azar (pruebas de

significación)

Dentro de los estudios analíticos están:

- Estudios de Casos y Controles
- Estudios de Cohorte
- Ensayos Clínicos

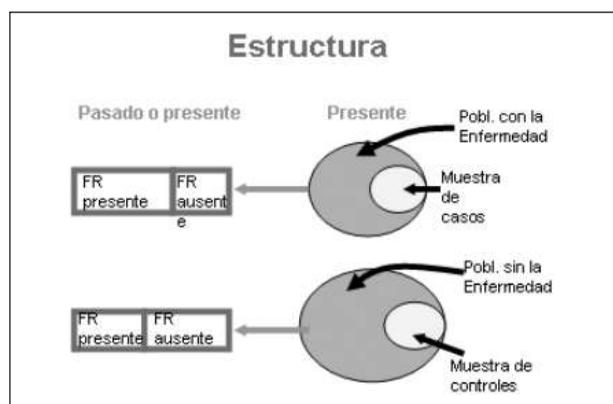
El proceso de investigación debe reservarse para verificar las hipótesis que hayan sobrevivido a todo tipo de ingeniosos intentos deductivos de refutarlas. En la investigación cuantitativa, el método hipotético-deductivo es la base de los estudios analíticos.

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

A través de las Series de casos puede observarse la prevalencia de algunos factores de riesgo en una patología determinada, pero esto no es concluyente por la carencia de un grupo de referencia, de manera que pueda compararse la prevalencia del factor en los individuos con la enfermedad (casos) respecto a aquellos que no la presentan (controles). Así nace el estudio de Casos y Controles que se define como un diseño observacional analítico en el cual los sujetos son seleccionados sobre la base de la presencia de una enfermedad (casos) o no (controles) y, posteriormente, se compara la exposición de cada uno de estos grupos a uno o más factores o características de interés.

La esencia de los Casos y Controles, es que primero se reúnen los pacientes (casos) con una condición (enfermedad) y otros sujetos, sin la condición o enfermedad (controles), y luego se investiga retrospectivamente la exposición a factores o variables predictoras que pudiesen explicar por

qué los casos desarrollaron la enfermedad y los controles no. A veces un estudio de Casos y Controles bien hecho resulta ser sorprendentemente bueno y más barato que otros diseños, eso sí que representan un desafío debido a las mayores posibilidades de sesgos.



Ventajas de los Casos y Controles

- Son rápidos y económicos
- Especialmente útiles en enfermedades raras
- Evalúa múltiples factores de riesgo o protección para una enfermedad
- Ideal para enfermedades de larga latencia.

Desventajas de los Casos y Controles

- Poco eficiente para exposiciones raras.
- No permite determinar frecuencias
- No puede calcular tasas de incidencia
- Difícil establecer relación temporal entre exposición y enfermedad
- Susceptibles a sesgos (de selección, del recuerdo, de mala clasificación, de medición, etc)

ESTUDIOS DE COHORTE

La palabra cohorte es un término antiguo romano que definía a un grupo de soldados que

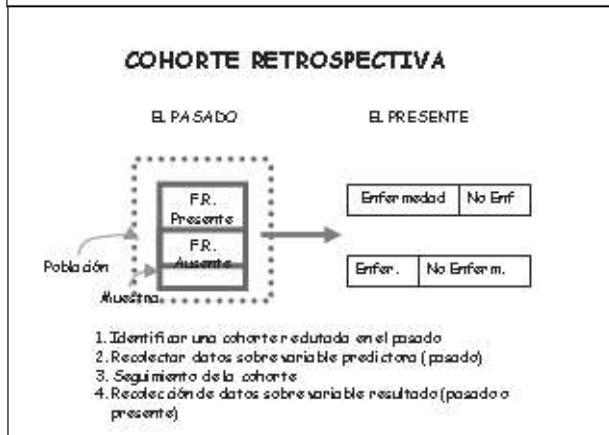
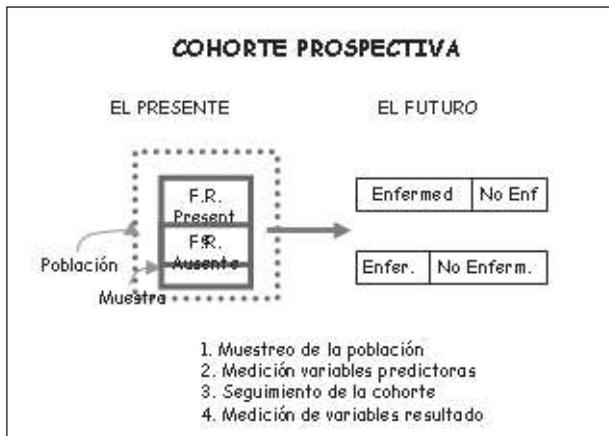
marchaban juntos hacia la batalla. En investigación clínica, significa un grupo de individuos que se siguen conjuntamente a lo largo del tiempo.

Por definición un Estudio de Cohorte es un diseño analítico observacional, donde un grupo de individuos son definidos sobre la base de la presencia o ausencia de una exposición o factor de riesgo hipotetizado para una enfermedad; para luego seguirlos por un periodo de tiempo, de modo de evaluar la ocurrencia del resultado. En relación a la temporalidad del seguimiento se pueden identificar los estudios de Cohorte Prospectivos y los Retrospectivos.

En un estudio de cohortes prospectivo, el investigador elige o define una muestra de individuos que todavía no presentan el desenlace de interés; primero, mide los factores que podrían predecir la aparición del desenlace en cada uno de los individuos, luego efectúa un seguimiento de este conjunto de personas mediante encuestas o exámenes periódicos, con el objetivo de detectar el desenlace (o desenlaces). En una Cohorte retrospectiva, la diferencia es que la reunión de la cohorte las mediciones iniciales, el seguimiento y los desenlaces se produjeron en el pasado. Este estudio es posible si se dispone de datos adecuados sobre los factores de riesgo y los desenlaces en una cohorte definida para otros propósitos.

En general los estudios de Cohorte son la única forma de establecer la incidencia en forma directa, es decir, el riesgo absoluto, ya que se parte de personas expuestas y se busca el desarrollo de la enfermedad. La exposición, además, se explora antes de que aparezca la enfermedad. El mismo estudio puede buscar la relación entre la exposición escogida y muchas enfermedades. Además, en su planteamiento sigue la lógica clínica: dado que la persona está expuesta, ¿desarrollará la enfermedad?...como la medición de los posibles

factores causales se efectúa antes de que se produzca el desenlace, un estudio de cohortes puede establecer que dichos factores precedieron al desenlace. Esta secuencia temporal refuerza la inferencia de que el factor pueda ser la causa del desenlace.



Cohorte Prospectiva:

Fortalezas:

- Establece relación causa-efecto
- Permite medir variables completa y exactamente
- Previene sesgos
- Especialmente útil en enfermedades fatales

Debilidades:

- Diseño caro e ineficiente
- No puede usarse en estudio de enfermedades raras
- Efecto de variables confundentes

Cohorte Retrospectiva:

Fortalezas:

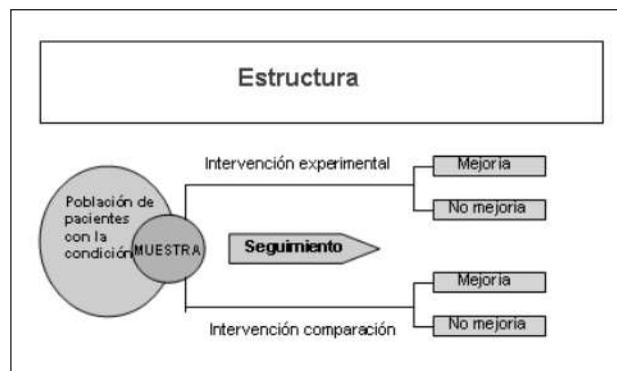
- Relación causa - efecto
- Menos sesgo de medición de variables predictoras
- Factibilidad .
- Todos los sujetos pertenecen a la misma población.

Debilidades:

- No control sobre la naturaleza y calidad de mediciones
- Información incompleta e inexacta

ENSAYOS CLINICOS

Los Ensayos Clínicos son estudios de cohortes en los que el investigador **manipula** la variable predictora (la intervención, variable independiente) y observa el efecto sobre un desenlace. La principal ventaja de un ensayo (experimento) frente a un estudio observacional es la fuerza de la inferencia de causalidad que ofrece, siendo utilizado para evaluar la eficacia o efectividad de programas de tratamiento. Es el mejor diseño para controlar la influencia de variables de confusión.



El **ensayo clínico controlado aleatorizado enmascarado** (ECA) es el diseño ideal frente al cual comparar todos los demás diseños.

Un ensayo es **clínico** cuando cualquier tipo de experimentación planeada involucra pacientes con una condición médica dada con el objetivo de elucidar el tratamiento más apropiado de futuros pacientes similares o también métodos de prevención o diagnóstico;

→ es **controlado** porque involucra la comparación de efectos de tratamientos entre un grupo intervenido y un grupo que actúa como control, de modo de intentar evitar el potencial de proveer una visión distorsionada de la eficacia y/o efectividad del tratamiento;

→ el hecho de ser **aleatorizado** significa que los investigadores asignan la exposición sobre la base del azar, es decir cada sujeto que entra al estudio tiene la misma probabilidad de pertenecer a un grupo o a otro, produciendo además, que los grupos en estudio sean comparables con respecto a factores de riesgo conocidos y desconocidos;

→ finalmente, el que un ensayo sea **enmascarado** o “ciego” quiere decir que los pacientes, los tratantes, los evaluadores u otros participantes en la investigación, no conocen la intervención la que está sometido cada paciente, disminuyendo de esta forma la introducción de sesgos ya que la comparación de tratamientos puede ser distorsionada si el paciente y aquellos responsables del tratamiento y evaluación conocen cual tratamiento esta siendo usado.

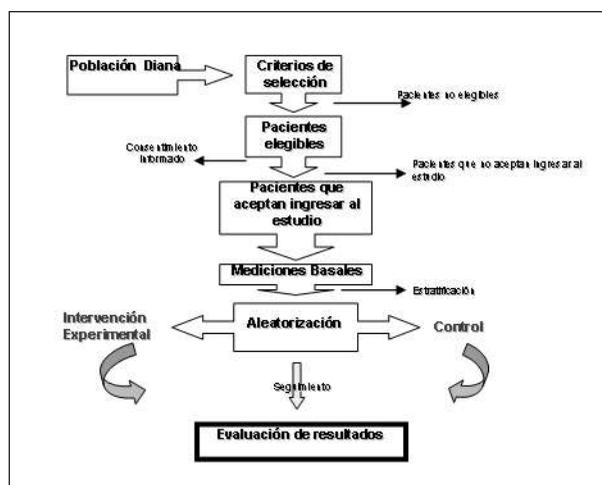
Ventajas del Ensayo Clínico:

- Producen la evidencia más poderosa para causas y efectos
- Puede ser el único diseño para algunas preguntas de investigación
- A veces produce una respuesta más rápida y económica que estudios observacionales

Desventajas del Ensayo Clínico:

- Frecuentemente costosos en tiempo y dinero
 - Algunas preguntas no pueden ser resueltas a través de experimentos
 - Intervenciones estandarizadas pueden ser diferentes de la práctica cotidiana
- Tienden a restringir el alcance y a limitar la pregunta en estudio

FLUJOGRAMA DE UN ENSAYO CLÍNICO



ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Existe un tipo de diseño que se relaciona con los exámenes diagnósticos, estos estudios podrían clasificarse como analíticos y su objetivo es determinar las características operativas de un examen. Estas características operativas se determinan luego de la aplicación de un patrón de oro (gold standar: el mejor método para establecer la “verdad”) a un grupo de sujetos para clasificarlos como enfermos o sanos. Al mismo tiempo, a estos sujetos ya clasificados se le aplica el examen en estudio (generalmente más barato y menos invasivo que el patrón de oro), así, los resultados permiten evaluar cuántos de los enfermos son correctamente clasificados por la prueba (sensibilidad) y cuántos

de los sanos son también correctamente catalogados como sanos.

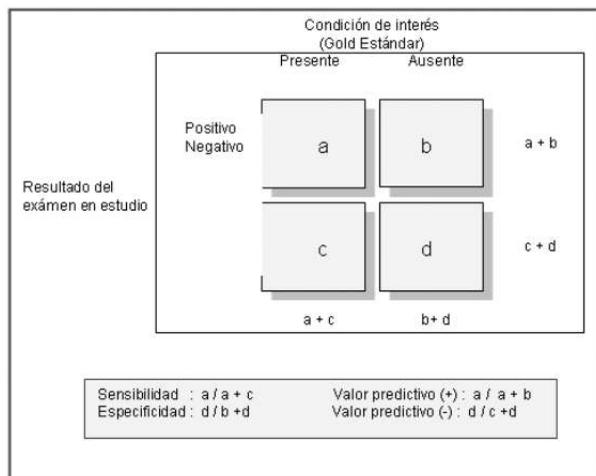
Las características operativas son la *sensibilidad* y la *especificidad*, que corresponden a características propias de la prueba y los *valores predictivos positivo y negativo* que permiten aplicar los resultados de la prueba a cada paciente.

Sensibilidad: capacidad de la prueba para clasificar correctamente al enfermo como enfermo o como la probabilidad de tener un resultado positivo, si se tiene la enfermedad.

Especificidad: capacidad de la prueba para clasificar correctamente al sano como sano o como la probabilidad de tener un resultado negativo, si se está sano.

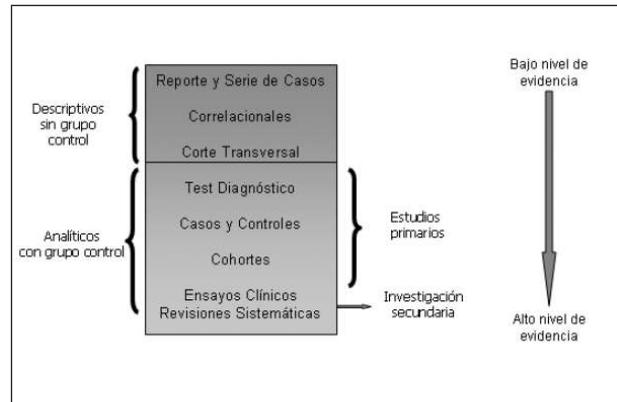
Valor predictivo positivo: es la probabilidad de que el paciente esté enfermo dado que el resultado del exámen fue positivo.

Valor predictivo negativo: es la probabilidad de que el paciente esté sano dado que el resultado del exámen fue negativo.



Finalmente y a modo de resumen se esquematizan los distintos diseños de investigación cuantitativa de

acuerdo al nivel de evidencia que otorgan:



REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA

- Análisis de la información recolectada en diferentes estudios hechos por diferentes investigadores.
- Es la síntesis de la mejor evidencia disponible.
- Combina los resultados de múltiples estudios previos que han sido dirigidos a la pregunta de investigación planteada, para calcular una estimación resumen del efecto.
- Los cálculos de estimaciones resumen de estudios previos es lo que se llama meta-análisis.

RECURSOS UTILIZADOS

1. Ruiz A., Morillo L. "Epidemiología Clínica. Investigación clínica aplicada". Bogotá, Editorial Médica Panamericana, 2004.
2. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. "Epidemiología Clínica: Aspectos Fundamentales" MASSON-Williams & Wilkins España, S.A. 2º edición en español, 1998.
3. Hulley SB, Feigal D., Martin M., " Diseño de Investigación Clínica". Ediciones Doyma, 1997.
4. Hennekens, Buring. "Epidemiology in Medicine". Canada. Little Brown and Company. 1987.
5. Oxman, A. Sackett, D. Guyatt, G. Por el Evidence-Based Medicine Working Group. Serie: "Guías para usuarios de la literatura biomédica" JAMA. 1994.