

Diseño de investigación clínica I. Estudios primarios: observacionales y experimentales.

Características, ventajas, desventajas y conceptos fundamentales.

Prof. Beatriz Ramirez Unwin, Escuela de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

Los estudios primarios reportan resultados obtenidos de investigaciones realizadas directamente por los autores del trabajo. En cambio, los estudios secundarios se usan para extraer conclusiones o integrar datos provenientes de varios estudios primarios o de otros estudios secundarios, realizados por los mismos u otros investigadores. Este trabajo se refiere a los diseños empleados en estudios primarios.

Características de un buen diseño.

El diseño debe asegurar que la respuesta del estudio a la pregunta que se investiga en éste sea exacta y precisa. Dicho de otro modo, el resultado debe reflejar la variable tal como ésta es en la población estudiada. La variabilidad de los indicadores debería estar dada principalmente por la variabilidad biológica de la variable estudiada y no por las variables confundentes, cuyo efecto sobre los indicadores del resultado debe eliminarse, o al menos reducirse considerablemente, a través de la aplicación de los controles correspondientes.

El diseño debe evitar la existencia de errores sistemáticos en el estudio, a través de una cuidadosa elaboración de los métodos. Los errores sistemáticos causan sesgos, lo que disminuye la validez de las conclusiones. El error sistemático más grave es la selección incorrecta de la muestra, de modo que ésta no representa adecuadamente la forma como la variable se distribuye en la población. Cuando ocurre un sesgo de selección de muestra, las conclusiones son válidas sólo para la muestra y no para la población, lo que invalida la extrapolación de las conclusiones a un grupo más grande que la muestra. Los equipos mal calibrados también pueden originar un sesgo en los resultados.

Los errores aleatorios, aunque no son una fuente de sesgo, aumentan la variabilidad de los resultados y disminuyen la posibilidad de detectar efectos de pequeña magnitud sobre



la variable estudiada. Este tipo de error puede disminuirse sistematizando los procesos y entrenando a los operadores.

Además, el diseño debe considerar que la muestra tenga un número adecuado de sujetos, de modo que la potencia del estudio permita asegurar la validez de las conclusiones, sobre todo cuando los resultados apoyan la hipótesis nula, lo que ocurre cuando no se observa diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Un buen diseño le confiere credibilidad y validez al estudio.

Tipos de diseño.

Entre otros, los diseños se clasifican en función de los siguientes aspectos:

- La intervención
- La secuencia temporal
- El sujeto

La intervención.

El investigador puede aplicar una intervención al sistema estudiado (diseño experimental) o solamente observar y describir lo que ocurre, sin modificar el ambiente ni el sujeto estudiado (diseño descriptivo).

En estudios observacionales en los que se analiza la relación entre distintos factores, el diseño, además de descriptivo, es analítico. La toma de muestras, requerida a veces para medir la variable en estudios observacionales cuantitativos biomédicos, no se considera una intervención.

En los estudios en que se efectúa una intervención (aplicación de un tratamiento, cirugía, droga u otro), el investigador debe asegurar que el efecto de ésta sobre el resultado se debe exclusivamente a la intervención y no a otras variables (confundentes). Por lo tanto,



debe controlar estrictamente las variables confundentes, además de las variables que son parte de la intervención.

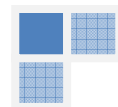
El diseño experimental puede ser experimental verdadero o cuasi-experimental. En el experimental verdadero, el diseño permite tener un control estricto sobre las variables. Además, los sujetos se seleccionan al azar en la población y se asignan también al azar a los diferentes grupos del estudio. Debe haber un grupo control, y los sujetos de los grupos control y experimental deben tener características equivalentes al inicio del estudio, al menos en todas las características relevantes.

La selección de la muestra al azar implica que todos los sujetos de la población tienen la misma probabilidad de ser escogidos. Esto generalmente no ocurre en estudios clínicos, en los cuales los sujetos se seleccionan entre los pacientes, los parientes de los pacientes o miembros del equipo de salud a los cuales el investigador tiene fácil acceso. Además, por razones éticas o de otro tipo, muchas veces el grupo control no es equivalente al experimental (ejemplo: pacientes escasos en enfermedades poco prevalentes), o no existe grupo control (ejemplo: no es lícito dejar un grupo de enfermos sin tratamiento, como control en un estudio sobre el efecto de una droga, si existe un tratamiento para dicha enfermedad).

Cuando un estudio carece de grupo control, el grupo control no es equivalente al grupo tratado, o los sujetos no son seleccionados al azar en la población, pero se realiza una intervención, el diseño es cuasi-experimental. Por lo tanto, los estudios clínicos generalmente son de tipo cuasi-experimental.

La secuencia temporal.

Desde el punto de vista del curso temporal de los sucesos, los estudios se clasifican en transversal y longitudinal. Los estudios transversales son aquellos en los cuales la variable se mide en una sola ocasión en cada sujeto estudiado. Los estudios longitudinales son estudios de seguimiento y pueden realizarse en un tiempo posterior a la formulación del proyecto (prospectivos) o revisando datos que se registraron antes de formular el proyecto (retrospectivo). Los diseños prospectivos son de mayor calidad que



los retrospectivos, porque permiten definir mejor las variables a medir y la forma como éstas se deben medir. En cambio, los estudios retrospectivos deben atenerse a los datos existentes, y muchas veces no se encuentra toda la información requerida para el estudio en las fichas de los pacientes. El costo de los estudios prospectivos suele ser mucho mayor que el de los retrospectivos.

El sujeto.

La forma como se miden los resultados en los sujetos del estudio determina si el diseño es de datos independientes o pareados.

a) Datos pareados.

En un estudio de datos pareados se tiene un solo grupo (muestra) y la variable indicadora del resultado es medida en dos o más ocasiones en cada sujeto, como se muestra en la Tabla 1.

Muestra			
Sujeto	Valor inicial (basal)	Valor final (post-tratamiento)	Diferencia (final – inicial)
1	I_1	F_1	D_1
2	I_2	F_2	D_2
3	I_3	F_3	D_3
n	I_n	F_n	D_n

Tabla 1. Modelo de estudio con diseño de datos pareados.

El diseño de datos pareados permite detectar efectos de escasa magnitud, que pueden pasar inadvertidos en un diseño de datos independientes, porque el análisis de los resultados se basa en la magnitud de las diferencias (Tabla 1) y en la probabilidad de que estas diferencias se hayan producido por azar y no se deban a la intervención realizada. Como las mediciones de la variable se hacen en el mismo sujeto (antes y después del tratamiento o intervención), se disminuye la variabilidad de la respuesta causada por la

variabilidad biológica entre sujetos, lo que aumenta la potencia del análisis estadístico. En el análisis de los resultados debe usarse un test para datos pareados (también llamados relacionados) para determinar si el tratamiento provocó un efecto estadísticamente significativo.

b) Datos independientes.

En un diseño de datos independientes el estudio debe tener dos o más grupos y los resultados del tratamiento se comparan entre los grupos. Cada sujeto puede pertenecer a un solo grupo del estudio (Tabla 2).

Grupo 1		Grupo 2	
Sujeto	Valor variable	Sujeto	Valor variable
1	V_1	4	V_4
2	V_2	5	V_5
3	V_3	6	V_6
n_1	V_{n_1}	n_2	V_{n_2}

Tabla 2. Modelo de estudio con diseño de datos independientes.

En diseños de datos independientes no debe usarse un test estadístico de datos pareados para comparar los resultados de ambos grupos, ya que se viola un supuesto matemático fundamental y el análisis pierde validez.

Los sujetos participantes en el estudio pueden asignarse a los diferentes grupos por azar (estudios denominados randomizados o aleatorios). Sin embargo, esto no asegura que las condiciones al inicio del estudio (situación basal) sean iguales entre los grupos. Si ocurriera que los grupos no son iguales al inicio, en características relevantes para la variable estudiada, deben tomarse las providencias estadísticas necesarias cuando se haga el análisis de los resultados para corregir esta situación y validar las conclusiones.



Obtención de los datos del estudio: Doble ciego y otros modelos.

Se ha demostrado que se pueden producir sesgos en un estudio debido al “efecto placebo” o al “efecto investigador”. Para disminuir estos sesgos, que afectan la validez del estudio, es conveniente que el diseño considere las condiciones para que el estudio sea del tipo doble ciego.

Un estudio es doble ciego cuando tanto el sujeto estudiado como el investigador, que mide la variable en estudio, desconocen si el sujeto pertenece al grupo control o al tratado. Cuando el investigador o el sujeto conocen la condición del sujeto, el estudio es ciego. Cuando la situación es conocida por el investigador puede producirse el “efecto investigador” (mirar de manera diferente los datos de sujetos controles y tratados. Ejemplo: observar un ECG y decidir si está normal o alterado. Es posible que en ECGs de trazados similares indique “alterado” si el sujeto es un paciente que no está recibiendo el tratamiento en estudio y “normal”, en el paciente tratado). Cuando el sujeto sabe a cual grupo pertenece, la variable en estudio puede modificarse (un sujeto que cree que está recibiendo una droga o tratamiento puede responder favorablemente, aunque esté recibiendo un placebo).

Si ambos conocen la situación, el estudio es de otro tipo.

Otros diseños empleados en estudios clínicos.

Los estudios de grupos independientes se consideran de calidad máxima cuando tienen grupos equivalentes al inicio, disponen de grupo control, los sujetos se asignan al azar entre los grupos y son de tipo doble ciego. Sin embargo, las restricciones éticas o la disponibilidad limitada de pacientes muchas veces impiden que un estudio se haga empleando un diseño aleatorio o con un grupo control equivalente a los que se van a tratar. En esos casos, se usa el diseño de cohorte o de caso-control.



Estudios de cohorte.

Una cohorte es un grupo de personas que comparten una característica común (ejemplos: los estudiantes ingresados a primer año de la carrera en un año determinado; los sujetos que viven en una misma región) y que son seguidos en el tiempo, lo que permite establecer con certeza la secuencia temporal de los eventos registrados. En estudios de cohortes se puede comparar dos cohortes, o dos grupos dentro de una cohorte (que difieran en la exposición al factor estudiado) y pueden ser prospectivos o retrospectivos. Una ventaja de los estudios de cohorte es que permiten calcular las tasas de incidencia y el riesgo relativo.

Cuando la prevalencia de una patología es muy baja, los estudios de cohorte son inadecuados, porque se necesitaría un número demasiado alto de sujetos para detectar a los que tienen la enfermedad. En esos casos, se prefiere el diseño de casos y controles.

Estudios de caso-control.

Los casos corresponden a un grupo de personas que tienen la patología que se desea estudiar y se comparan con un grupo que no presenta la patología, en relación con la frecuencia de exposición a determinados factores de riesgo, sospechosos de tener relación con la patología (Tabla 3).

	Expuestos al factor	No expuestos al factor
Enfermos (casos)		
Sanos (controles)		

Tabla 3. Estructura de un estudio con diseño caso-control.

Como el número de enfermos suele ser pequeño, el grupo control habitualmente es mucho mayor, para aumentar la potencia del estudio. Los controles deberían ser representativos de la población de donde vienen los casos (la población se puede definir temporalmente, geográficamente, o por otra condición).



Los estudios de caso-control no proporcionan información sobre la incidencia ni la prevalencia de la patología estudiada, porque la proporción de los enfermos en el estudio es determinada por el investigador y no depende de su proporción en la población.

Eficacia de un test diagnóstico.

El objetivo de este tipo de estudio es evaluar la capacidad de un test para diferenciar los sujetos que “tienen” de los que “no tienen” una determinada condición. Estos estudios son descriptivos, transversales y los resultados del test a evaluar se comparan con los de un gold standard, para conocer su sensibilidad y especificidad.

Estudios de daño potencial.

En estudios para evaluar daño o efectos colaterales negativos, el agente puede encontrarse en el medio ambiente o ser el tratamiento mismo. Como no es ético asignar deliberadamente un grupo a un medio ambiente dañino, en esos casos generalmente se hacen estudios observacionales en sujetos que han estado/no han estado sometidos a determinadas situaciones (agentes potenciales de daño), como fuma/no fuma. Los sujetos se siguen en el tiempo y se observa si desarrollan/no desarrollan la patología en estudio (estudios de cohorte). Alternativamente, se puede seleccionar a un grupo de pacientes que desarrolló la patología y otro grupo que no la tiene y comparar si ambos grupos han sido expuestos al factor de riesgo en la misma magnitud (caso-control).

Si el daño se deriva de una intervención y ocurre con frecuencia, el estudio para verificar esta situación puede hacerse usando el mismo diseño que el estudio de tratamiento (doble ciego, aleatorio, controlado).

Preguntas más habituales en investigación clínica y diseños óptimos para responderlas.

- Tratamiento. Se prueba la eficacia de un tratamiento, procedimiento quirúrgico, u otros. Diseño óptimo: aleatorio, controlado, doble ciego.



- Diagnóstico. Evaluar la validez y la confiabilidad de un test de diagnóstico nuevo. Diseño óptimo: transversal.
- Screening. Evaluar la validez de un test que se va a aplicar a grupos muy grandes de personas (salud pública) para detectar a los portadores de una patología en estado asintomático. Diseño óptimo: Transversal.
- Pronóstico. Establecer que es lo que puede ocurrir a una persona cuya enfermedad es detectada en un estado temprano. Diseño óptimo: longitudinal prospectivo.
- Causalidad. Determinar si un agente dañino putativo (ejemplo: polución ambiental) está relacionado con el desarrollo de una enfermedad. Diseño óptimo: cohorte o caso-control, en función de la prevalencia de la enfermedad. Los estudios de casos puede aportar información crucial.

Fuerza de la evidencia en estudios con distintos diseños.

La fuerza de la evidencia es mayor en estudios con diseño aleatorio, controlado y doble ciego que en estudios de caso-control y cohorte. Los estudios de casos se consideran muy útiles cuando la información al respecto es escasa, pero la fuerza de la evidencia de estos estudios es considerada baja.



Bibliografía.

Argimón Pallás Joseph M., Jiménez Villa Josep. Métodos de investigación clínica y epidemiológica Madrid, España : Elsevier, 2004. 3ª edición.

Greenhalgh Trisha. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. BMJ Books. Blackwell Publishing Ltd., 2006. 3ª edición.

Polit Denise F., Hungler Bernadette P. Investigación científica en ciencias de la salud. México : Mc Graw-Hill, 2000.

The evidence-based medicine working group. User's guides to the medical literature. AMA Press. Gordon Guyatt, Drummond Rennie (eds), 2002.

