

Diseños de estudios clínicos y epidemiológicos

Clinical and epidemiological studies designs

Henry Oliveros Rodríguez, MD, MSc *

RESUMEN

Una de las prioridades en la realización de investigación biomédica es que los resultados obtenidos sean producto de metodologías válidas, siendo uno de los criterios más importantes en la evaluación de los hallazgos y en la posibilidad de generalizar los resultados de la investigación. Es por ello que en este artículo se propone describir los aspectos más importantes de los principales diseños empleados en la investigación biomédica.

Una vez formulada la pregunta de investigación, el paso siguiente es considerar el diseño de estudio más apropiado para su respuesta, esto se logra al analizar las ventajas y limitaciones de cada uno de los diseños de investigación clínica y epidemiológica que pueden emplearse para abordar el problema.

* Epidemiólogo Clínico. Jefe Unidad de Educación e Investigación.
Hospital Militar Central.

Correspondencia:

Henry Oliveros Rodríguez, MD MSc
Oliveros.henry@gmail.com

Recibido: 13/VIII/2008

Aceptado: 02/VIII/2008

ABSTRACT

One of the priorities in carrying out biomedical research is based on using valid methodologies to get the results proposed. This is very important to evaluate the results and to get the opportunity to generalize the findings of the research.

The purpose of this article is to explain the main aspects of most of the different study designs used in biomedical research.

Once the question of the study is proposed, the most appropriated study design needs to be found. The knowledge of the advantages and limitations of each clinical and epidemiological study designs allow us to choose the best approach to study a specific subject.

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN

Entre los criterios que existen para clasificar los diseños de investigación se consideran distintas dimensiones, entre ellos, la manipulación del investigador al introducir un tratamiento/intervención a un grupo de sujetos y a otros no, de ahí los estudios experimentales(1). En este diseño los sujetos que participan son asignados aleatoriamente para permitir que cada sujeto del estudio tenga la misma probabilidad de ser asignado al grupo experimental que es el grupo que recibe la intervención o al grupo control que se refiere al grupo de sujetos que no recibe la intervención. En el caso que solamente hubiere manipulación sin que los grupos hayan sido asignados aleatoriamente, estaríamos ante un estudio cuasi-experimental.

Otro de los criterios es la dimensión de la temporalidad en el diseño de investigación y la manera como se recolecta la información, de tal forma que el tiempo es incorporado como una de las diferencias de los diseños transversales y longitudinales. En los diseños transversales se observa y analiza un proceso en un momento determinado, no existe seguimiento del hecho observado. Por lo tanto, este diseño sólo puede informar de la simultaneidad de dos o más factores o condiciones, pero no puede demostrar la relación de causalidad (causa-efecto). Los estudios longitudinales, por el contrario, se llevan a cabo a lo largo del tiempo y en ellos se estudia a los sujetos en distintos momentos, lo cual permite al investigador verificar relaciones de causa-efecto entre dos o más variables.

De acuerdo a la finalidad pueden ser descriptivos o analíticos; en los descriptivos se detallan las características del tiempo, lugar y persona. Corresponden siempre a diseños de tipo observacional. En los analíticos se contrastan

hipótesis con el fin de verificar relaciones de causalidad al comparar dos o más grupos.

Debido a la orientación del proceso, los diseños pueden ser prospectivos o retrospectivos. En un estudio con diseño prospectivo se selecciona un grupo de individuos expuestos a un factor de riesgo o a una intervención y es observado a lo largo del tiempo hasta que se produce el desenlace o resultado. En los estudios con diseños retrospectivos, los sujetos que se seleccionan para participar en el estudio presentan el desenlace. La pregunta que se quiere responder es, si en el pasado, habían estado expuestos a factores que pudieran estar relacionados con el resultado actual, esto sucede en los estudios de casos y controles en donde se seleccionan a los participantes por su condición de presentar el evento o enfermedad de interés (casos), y un grupo de sujetos que no lo tiene (controles). En estos dos grupos se determina la exposición en estos grupos.

Los estudios epidemiológicos clásicamente se dividen en experimentales y no experimentales, a continuación se describe brevemente las características de estos diseños de investigación.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Los estudios experimentales son los que aportan mayor evidencia de causalidad, siendo el método más poderoso para probar hipótesis de relaciones entre causa y efecto de las variables. En este estudio el investigador controla, como mínimo, la variable independiente y observa el efecto de la manipulación en la variable dependiente que le interesa. La asignación de la intervención se lleva a cabo mediante un

proceso aleatorio ya que constituye el método más confiable y aceptable para que el grupo experimental y el grupo control sean equiparables garantizando que las características básicas relevantes (potenciales factores de confusión) se distribuyan de forma similar en los dos grupos. La inclusión de un grupo control permite comparar los resultados de la intervención. (2,3)

Entre las ventajas de los experimentos se tiene que son diseños que permiten evaluar la eficacia de las intervenciones, si son efectivas, posteriormente podrán ser empleadas en programas de prevención, tratamiento y rehabilitación. Además es el diseño que provee mayor evidencia sobre la causalidad.

Los diseños experimentales pueden clasificarse en: ensayo clínico aleatorizado, ensayo clínico cruzado y estudios cuasi experimentales.

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

El ensayo clínico aleatorizado (ECA), busca probar la eficacia de un determinado tratamiento o programa preventivo a través de la aleatorización de los participantes a un grupo experimental y a un grupo control, finalmente ambos grupos son comparados.

La selección de los sujetos del ECA se realiza sobre la población de referencia, que es aquella a la cual se pretende

extrapolar los resultados del estudio. Al emplear criterios de inclusión y exclusión se logra definir la población elegible de la cual saldrán los participantes.

La asignación aleatoria de los grupos puede realizarse mediante una tabla de números aleatorios, a través de un programa de computador o de una calculadora científica que genere números al azar.

En el seguimiento del grupo experimental y de control se deben utilizar técnicas de enmascaramiento (estudio ciego) para evitar que, tanto los pacientes como los investigadores conozcan a qué grupo pertenece y la posterior introducción de sesgos. Existen diferentes técnicas de enmascaramiento, entre ellas se distingue el enmascaramiento simple cuando los participantes no reciben ninguna indicación respecto al grupo al que han sido asignados, enmascaramiento doble cuando el investigador y los participantes desconocen la asignación del tratamiento y enmascaramiento triple cuando los participantes, el investigador y las personas que analizan los resultados del experimento, ignoran el grupo que ha recibido el tratamiento.

Para el desarrollo de este tipo de diseño se debe considerar los principios éticos de la investigación, entre ellos el consentimiento informado, las descripciones minuciosas de la intervención, los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo.

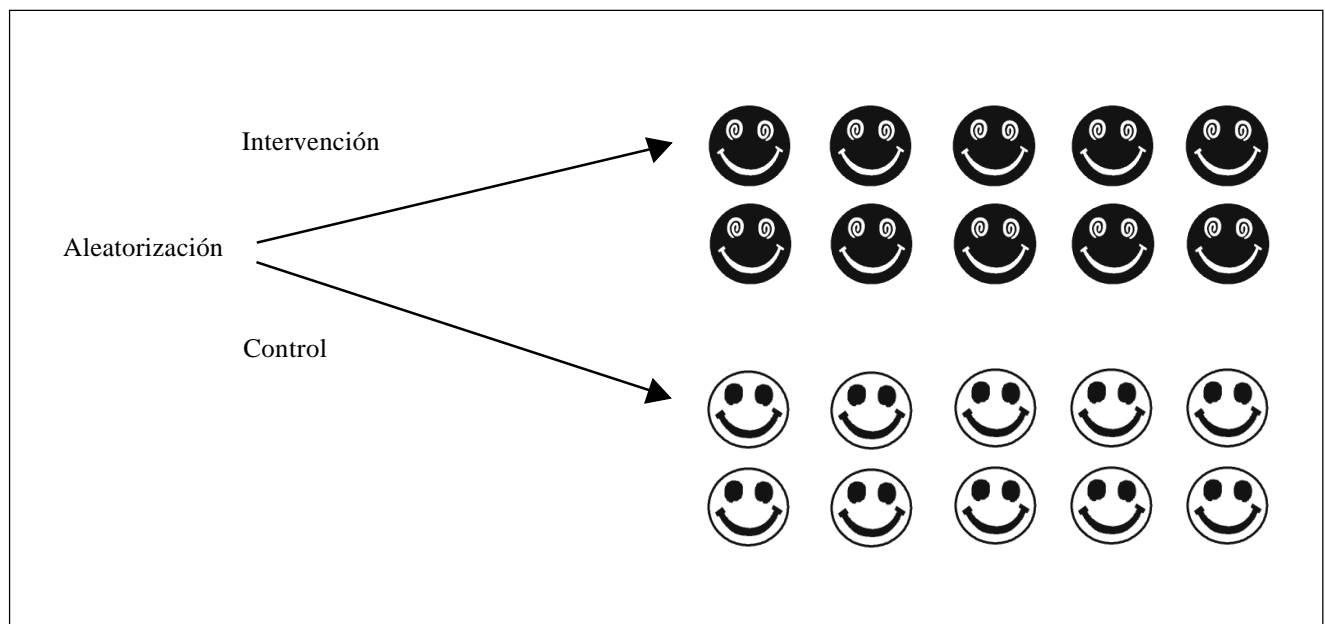


Figura 1. Ensayo clínico aleatorizado.

EXPERIMENTO CLÍNICO CRUZADO

En este tipo de ensayo, cada sujeto participante recibe dos intervenciones y, entre ellas, hay un período de “lavado” cuya finalidad es que desaparezcan los posibles efectos de la primera intervención. Este período debe ser lo suficientemente largo como para que, al aplicar la segunda intervención, se

hayan eliminado los efectos del primer tratamiento. Si en el segundo periodo, la respuesta está afectada por el primer tratamiento o intervención, significa que el periodo de “lavado” no ha sido suficiente. Si con el primer tratamiento el paciente cura o mejora, entonces no sería ético suprimir la intervención que está resultando eficaz y no se administraría el segundo tratamiento.

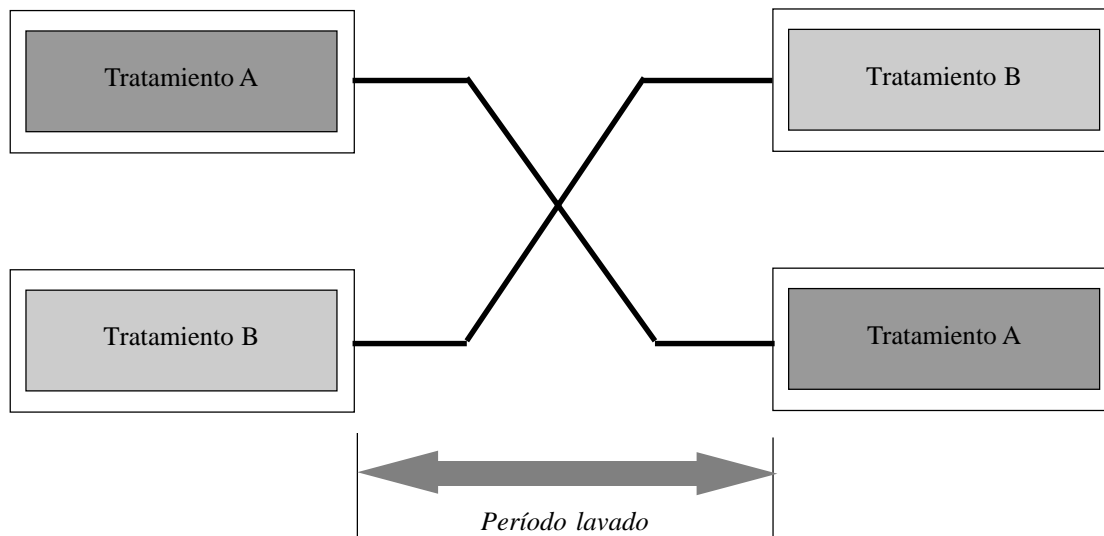


Figura 2. Experimento clínico cruzado.

DISEÑO DE GRUPO CONTROL PRETEST - POSTEST

En este diseño los sujetos han sido asignados aleatoriamente al grupo experimental y al grupo control. En ambos grupos se realizan dos observaciones o medidas (O-1 y O-3): antes de que el grupo experimental reciba la intervención y después de la intervención, cuando se volverán a realizar las observaciones (O-2 y O-4).

Se determinan las diferencias encontradas de las mediciones entre las observaciones O-1 y O-2 (grupo intervención), con respecto a las encontradas entre las observaciones O-3 y O-4 (grupo control), de manera que, si sólo se encuentran diferencias entre O-1 y O-2, serán atribuidas a la intervención, pero si hubiese diferencias entre O-3 y O-4 estas serán atribuidas a circunstancias diferentes a la intervención.

Otra de las características importantes son las cuatro fases de progreso de los ensayos clínicos. En la fase I, los ensayos

clínicos se enfocan a evaluar la seguridad respecto a efectos adversos del tratamiento, el metabolismo del medicamento a diferentes dosis y la administración del mismo. En esta fase los participantes no son aleatorizados y son personas sanas.

En los ensayos de fase II, se incluyen participantes enfermos quienes no son aleatorizados y su principal objetivo es establecer la eficacia del medicamento a diferentes dosis, su frecuencia de administración y seguridad. Si el perfil de seguridad y eficacia es adecuado, se procederá a realizar los estudios de fase III.

Para la fase III, los ensayos clínicos buscan principalmente evaluar la eficacia a través de ensayos clínicos aleatorizados comparando la eficacia del medicamento estudiado con la terapia estándar disponible en el momento.

En fase IV, el medicamento ya ha salido al mercado y lo que se pretende con este ensayo es obtener información de los eventos adversos que se puedan presentar en la población.

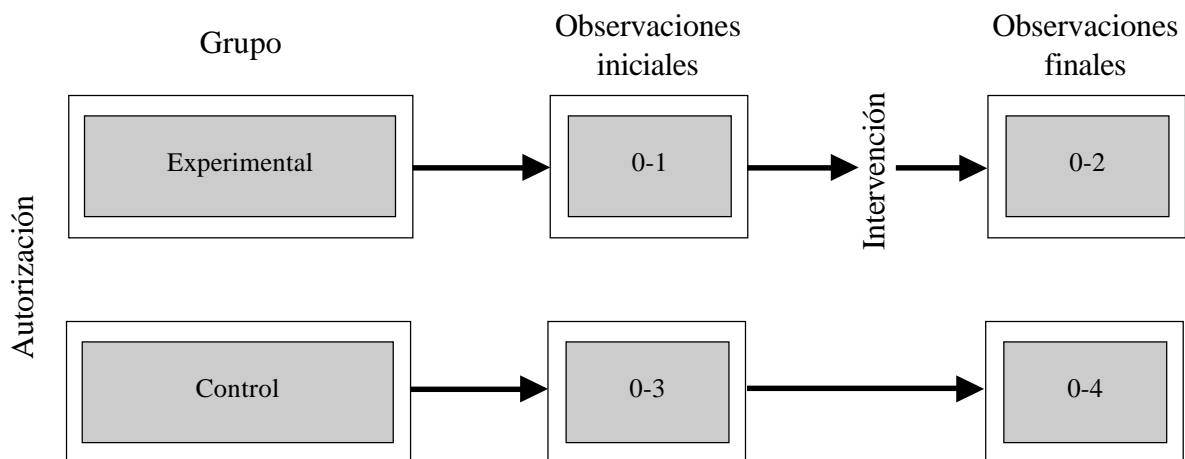


Figura 3. Diseño de grupo control pretest - postest.

ESTUDIOS NO EXPERIMENTALES

Los estudios no experimentales son investigaciones de tipo observacional que intentan reconstruir la ocurrencia natural de los fenómenos, sin influir de manera alguna en la ocurrencia de ellos. En este orden de ideas, el investigador se limita a observar, registrar y comparar de forma sistemática, la exposición y la enfermedad en una población o muestra. No manipula ninguna de las variables implicadas en el estudio.

Los estudios observacionales pueden ser descriptivos como los reportes de casos, serie de casos y estudios de morbilidad o de tipo analítico como los estudios transversales, de cohorte y de casos y controles.

ESTUDIOS DE MORBI - MORTALIDAD

Los estudios de morbi - mortalidad permiten conocer los problemas de salud de una población a través de la descripción de variables que intervienen en el proceso de salud - enfermedad. En este diseño se logra identificar personas o grupos de riesgo y la distribución del evento en relación al lugar, las personas y tiempo de ocurrencia.

SERIE DE CASOS

Son estudios observacionales que permiten identificar nuevas patologías y alertar sobre procesos poco frecuentes. Estos estudios describen de forma detallada las características

sociodemográficas y clínicas de un grupo de enfermos durante un período de tiempo. Son estudios de tipo longitudinal, relativamente fáciles de hacer, rápidos y económicos; sin embargo, no cuentan con un grupo control, por lo cual, cualquier factor de riesgo puede ser un hallazgo casual.

ESTUDIOS TRANSVERSALES

También conocidos como de prevalencia son estudios que describen la salud de una población o muestra en un período de tiempo. Una de sus características consiste en que la exposición y la enfermedad se observan al mismo tiempo, por lo tanto, al no haber secuencia temporal (ausencia de seguimiento), no se pueden establecer relaciones de causa-efecto, ya que solo se realiza una medición en el tiempo en cada sujeto de estudio. Este tipo de estudio es útil en la planeación de los servicios de salud. (6)

En los estudios transversales se obtienen medidas como la prevalencia (P) que es la proporción de pacientes que presentan la enfermedad o característica de interés en una población, esto puede incluir casos antiguos o nuevos. La medición de la P se realiza en un momento concreto o durante un período de tiempo y en un lugar determinado.

En cuanto a las ventajas que presentan los estudios transversales se encuentra la factibilidad de indagar por diferentes factores de riesgo y estimar la prevalencia de enfermedad y de la exposición, así como la generación de nuevas hipótesis. Son estudios económicos y pueden realizarse en un corto tiempo. Cabe resaltar que la falta de

secuencia temporal hace que este tipo de estudio tenga una escala baja en términos de causalidad y además algunos de los casos pueden ser casos prevalentes que representan a sujetos con mayor periodo de supervivencia o casos de larga duración.

ESTUDIOS DE COHORTE

El estudio de cohorte es un diseño observacional y se considera que es el estudio más cercano al diseño experimental. Los estudios de cohortes consisten en seleccionar a individuos sanos los cuales son clasificados en un grupo expuesto (cohorte expuesta) y en otro no expuesto (cohorte no expuesta) a un factor de riesgo. Estos grupos son observados durante un período de seguimiento para determinar la presencia del evento de interés (incidencia de la enfermedad) en cada grupo.

Los estudios de cohorte permiten conocer la incidencia de la enfermedad y el riesgo relativo de enfermar que tiene la cohorte expuesta respecto a la cohorte no expuesta. De igual forma es posible verificar la relación causa - efecto debido en que la causa (exposición) es anterior a la enfermedad permitiendo una adecuada secuencia temporal.

Los sujetos seleccionados a la cohorte expuesta deberán presentar un alto riesgo de desarrollar la enfermedad que se quiere investigar. Cuando se estudia una exposición, con presentación frecuente de la enfermedad, los participantes se seleccionan de un área geográfica o administrativa delimitada por la viabilidad para desarrollar el estudio. Si existen diferencias evidentes entre el grupo de expuestos y no expuestos, en cuanto a la edad, el sexo, la procedencia geográfica u ocupación, los resultados del estudio pueden verse afectados. Asimismo, se puede generar un sesgo de confusión cuando un factor de riesgo se distribuye de manera desigual entre los dos grupos.

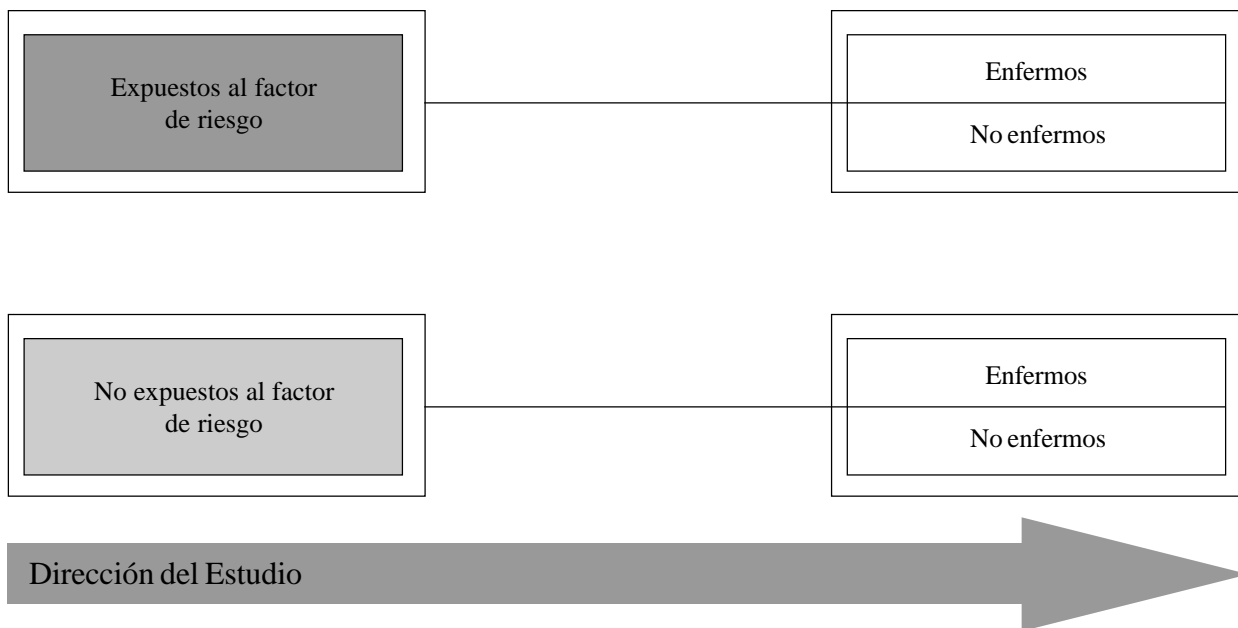


Figura 4. Diseño de cohortes.

Los participantes en un estudio de cohortes pueden distribuirse, de acuerdo con la presencia o ausencia de exposición al factor de riesgo y a la aparición de la enfermedad en cuatro categorías, expuestos que desarrollan la enfermedad y expuestos sanos y no expuestos que presenta enfermedad y no expuestos sanos.

Entre las medidas propias de los estudios de cohortes, se destacan, entre otras, el *riesgo relativo (RR)* y el *riesgo*

atribuible (RA), que analizan la magnitud de la asociación entre ciertos factores de riesgo o de exposición y la aparición de la enfermedad. La base para calcular el RR (principal medida de asociación) es la incidencia, la cual representa el número de casos nuevos de enfermedad que se desarrolla en una población de individuos a riesgo durante un intervalo de tiempo específico. La incidencia admite dos posibilidades; la incidencia acumulada que se define como la proporción de una población fija que cae enferma en un periodo de tiempo

dado y la densidad de incidencia la cual considera el momento en que aparece la enfermedad ya que el denominador representa la suma de los tiempos contribuidos por cada individuo, es decir la suma del tiempo que cada persona permaneció bajo observación y a riesgo de presentar la enfermedad; esto se conoce como persona-tiempo a riesgo y se expresa como personas - años. En la densidad de incidencia el numerador es el número de casos nuevos en la población y el denominador es la suma del tiempo a riesgo de cada individuo. (4)

El riesgo relativo es la comparación de la incidencia del grupo expuesto con la del grupo no expuesto y se expresa a través de una razón en la cual el numerador es la incidencia que se observa en el grupo de expuestos y el denominador es la incidencia en el grupo no expuesto. El RR indica cuántas veces es más probable que el grupo de expuestos a un factor de riesgo desarrolle la enfermedad en relación con el grupo de no expuestos.

$$\text{Riesgo_relativo(RR)} = \frac{\text{IA_en_los_Expuestos}}{\text{IA_en_los_no_Expuestos}} = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

Si el RR es mayor que 1 significa que el factor de exposición favorece la aparición de la enfermedad, por su parte, si el RR es menor que 1 indica que el factor de exposición actúa como un factor protector o preventivo de la enfermedad; sin embargo, si el RR es igual a 1 se interpreta como la no existencia de asociación entre el factor de exposición y la enfermedad.

En cuanto al riesgo atribuible (RA), mide la diferencia entre la incidencia de la enfermedad en el grupo de expuestos respecto a la incidencia en el grupo no expuestos, da información sobre el riesgo adicional de enfermar en los expuestos respecto a los no expuestos.

Se obtiene calculando la diferencia entre las incidencias acumuladas correspondientes a cada uno de los grupos participantes. Cuando un RA es igual a 0, significa que la exposición al factor de riesgo no provoca más enfermedad en el grupo de expuestos que en el de no expuestos. Si el RA es mayor a 0, representa el exceso de enfermedad atribuible al factor de riesgo, en el grupo de expuestos. Un RA con resultado negativo, indica la magnitud con la cual la enfermedad se presenta en el grupo expuesto respecto al no expuesto. Luego, la exposición resultaría ser un factor protector.

Entre las ventajas de los estudios de cohorte se encuentra que la probabilidad de cometer errores sistemáticos es baja, ya que la medida de la exposición no depende de la memoria

de los participantes. Además, se puede corregir los errores detectados durante la obtención de datos.

La relación de causa-efecto es evidente, puesto que ya que al inicio del estudio todos los participantes están libres de la enfermedad y sólo se diferencian en que unos están expuestos a un factor de riesgo y otros no.

Sin embargo, los estudios de cohorte presentan algunas limitaciones como el costo elevado a causa del número de sujetos que deben ser observados por un largo período de tiempo y la inversión de recursos humanos para realizar las diferentes mediciones en los participantes. Otro problema frecuente son las pérdidas de sujetos participantes durante el período de seguimiento, por diversas causas, entre ellas la muerte, enfermedad distinta a la del estudio, cansancio, cambio de residencia, falta de interés, entre otras.

No son adecuados para estudiar enfermedades poco frecuentes, puesto que exigirían el seguimiento de muchos participantes para detectar unos pocos casos al final del estudio.

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Son estudios observacionales analíticos, longitudinales y retrospectivos, en los cuales se seleccionan dos grupos de individuos; los casos, quienes son los individuos que presenta la enfermedad o condición de estudio y los controles, que son individuos que no presentan la enfermedad de estudio. Ambos grupos se comparan retrospectivamente para verificar si ha existido exposición a un factor de riesgo que influya en el desarrollo de la enfermedad. (5)

En la selección de los casos se define claramente la enfermedad o condición que se quiere estudiar. Los sujetos seleccionados son representativos de todos los casos existentes, y preferiblemente, se incluirán los casos en los que se ha diagnosticado la enfermedad recientemente. Para la selección de los controles se escogen individuos que no padezcan la enfermedad de interés y que tengan la misma oportunidad de exposición al factor de riesgo en el pasado, que los casos. Además es necesario que los controles puedan ser comparables a los casos en variables como la edad, el sexo, el nivel socioeconómico, el estado civil entre otras. Es aconsejable utilizar más de un sujeto control por cada caso.

Los participantes en un estudio de casos y controles pueden distribuirse de acuerdo con la presencia o ausencia de exposición en el pasado a un factor de riesgo, en cuatro categorías; casos expuestos, casos no expuestos, controles expuestos y controles no expuestos.

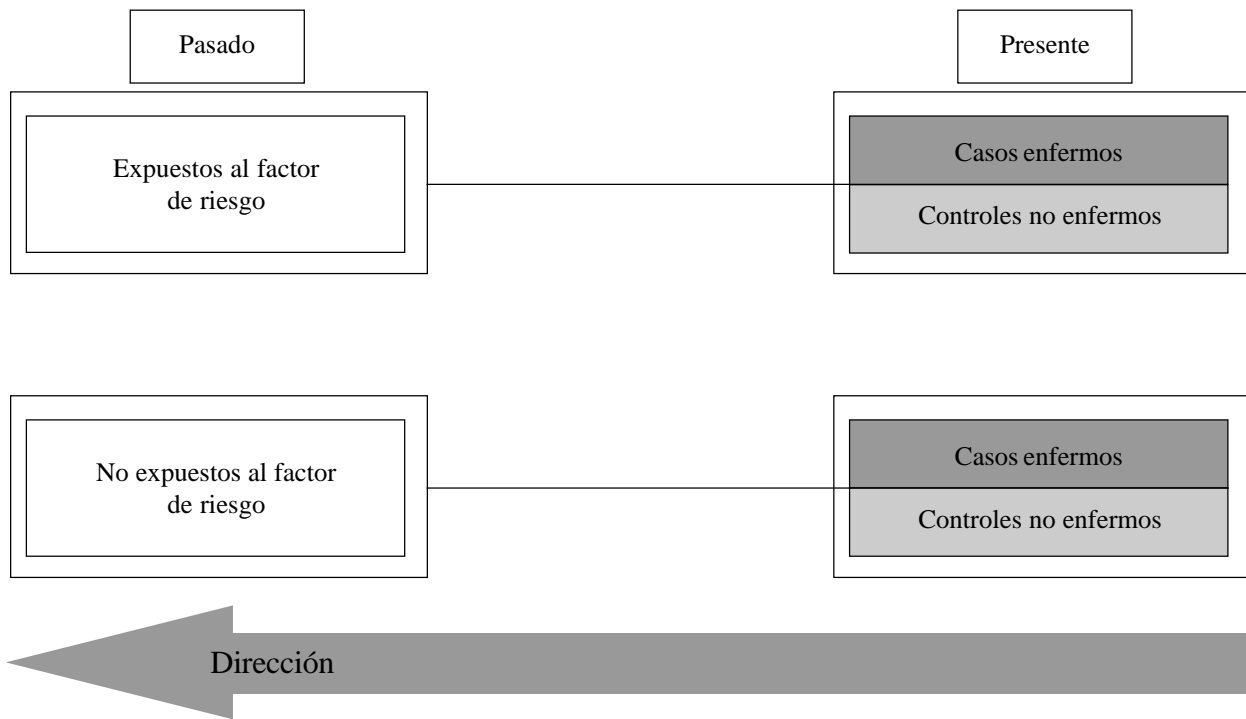


Figura 5. Estudio de casos y controles.

Para estimar la asociación entre la exposición a un factor de riesgo en el pasado y la presencia de una enfermedad, se utiliza la razón de disparidad, conocida como *odds ratio* (OR) o razón de probabilidades que expresa la frecuencia de la exposición de los casos respecto a los controles en el pasado. Su fórmula es la que sigue:

$$OR = A/C / B/D = A \times D / B \times C$$

Si el OR es mayor a 1, se interpreta que la exposición en el pasado es un factor de riesgo de la enfermedad, si el OR es menor que 1 significa que la exposición en el pasado ha resultado ser un factor protector y previene la presencia de la enfermedad y si el OR es igual a 1, la exposición al factor de riesgo no ha representado ninguna influencia en el desarrollo de la enfermedad actual. (7)

Se considera que los estudios de casos y controles son adecuados para estudiar enfermedades raras permitiendo

valorar diferentes factores de exposición, son estudios que se pueden realizar de forma rápida y relativamente económicos.

En cuanto a las limitaciones, cabe resaltar la dificultad de formar un grupo control adecuado que cumpla los requisitos de selección. Cuando se estudia enfermedades raras, la selección del grupo que conforma los casos, en general, no es aleatoria y pueden introducirse sesgos de información en relación con la exposición en el pasado, por la falta de memoria de los participantes (no recuerdan la exposición) o por registros incompletos en cuanto a este factor. (8,9,10)

En la tabla 1, se resume las principales características de los estudios de investigación clínica y epidemiológica mencionados.

Tabla 1. Características principales de los estudios clínicos y epidemiológicos

Tipo de diseño	Características	Ventajas	Desventajas
Casos y Controles (Retrospectivos)	Casos, sujetos con la enfermedad, y controles, sujetos sin la enfermedad. Se compara la proporción de casos que presentan el factor de riesgo con la proporción de controles que presentan el factor de riesgo.	Útiles en enfermedades poco frecuentes. Son rápidos al no tener que realizar un seguimiento en el tiempo. Menos costosos. Permiten evaluar varios factores de riesgo al mismo tiempo.	Tienen un alto potencial para introducir sesgos, de recuerdo a la selección, etc. Débil evidencia para demostrar causalidad. No se puede establecer una incidencia directa.
Cohorte (usualmente, concurrentes o prospectivos. Ocasionalmente retrospectivos o históricos.	Se define la población expuesta o con el factor de riesgo y la población no expuesta o sin el factor de riesgo. Se siguen a través del tiempo para determinar la proporción de sujetos expuestos que presentan el desenlace y se compara con la proporción de sujetos no expuestos que presentan el desenlace.	Definen incidencia. Aportan una fuerte evidencia para demostrar causalidad. Disminuyen la presentación de sesgos de medición, de muestra y reporte.	Son costosos. Demandan un largo tiempo de seguimiento, pudiendo no ser factibles en enfermedades o desenlaces poco frecuentes. Se pueden encontrar variables de confusión que alteran el efecto de la exposición sobre el desenlace.
Corte transversal Cross-seccional	Son estudios poblacionales que evalúan al mismo tiempo exposición y desenlace. Comparan la proporción de enfermos con el factor de riesgo, con la proporción de no enfermos, con el factor de riesgo.	Definen prevalencia. Son estudios de corto tiempo.	Se presentan sesgos de selección. Débil evidencia para demostrar causalidad.
Experimentos clínicos controlados	La población es asignada de manera aleatoria a los diferentes grupos de tratamiento o no tratamiento. Compara la frecuencia de presentación del desenlace.	La aleatorización y el enmascaramiento reducen las variables de confusión. Es la mejor evidencia para demostrar causalidad.	Son costosos. Presentan limitaciones desde el punto de vista ético. Consumen gran cantidad de tiempo y son malos para enfermedades o desenlaces poco frecuentes.

REFERENCIAS

- 1 Curtis L.Meinert. Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis (Monographs in Epidemiology and Biostatistics. 1986.
- 2 Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation* 2007; 115(13):1819-1822.
- 3 Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation* 2007; 115(9):1164-1169.
- 4 Steve Selvin. Statistical Analysis of Epidemiologic Data (Monographs in Epidemiology and Biostatistics, V. 35). 2004.
- 5 Lawrence M.Friedman, Curt D.Furberg, David L.DeMets. Fundamentals of Clinical Trials. Third Edition ed. USA: Springer, 1999.
- 6 Weiss NS. Clinical epidemiology: the study of the outcome of illness, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- 7 Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology: the essentials, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2005.
- 8 Richardson S, Stucker I, Hemon D. Comparison of relative risks obtained in ecological and individual studies: some methodological considerations. *Int J Epidemiol* 1987; 16:111-120.
- 9 Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds. Statistics with confidence, 2nd ed. London: BMJ Books, 2000.
- 10 Feinstein AR. Clinical epidemiology: the architecture of clinical research. Philadelphia: WB Saunders, 1985.