



# Metodología de la Investigación Clínica: Diseños

---

Dr. Leandro Biagini A.



# Definición

---

Se entiende por *diseño* de un estudio a la secuencia ordenada de pasos que permiten comprobar una hipótesis, y que en general responde a una estructura preestablecida que va desde la definición de las unidades experimentales hasta el agrupamiento por la exposición a un determinado factor de riesgo o tratamiento, estableciendo a su vez las secuencias en el tiempo y las respuestas que se evaluarán.

Arribalzaga EB, Borracci RA, Giuliano RJ, Jacovella PF. "El Artículo Científico. Del papiro al formato electrónico". Ed. Magister EOS, 2005.



# Tipos de Estudios

---

La investigación científica realiza dos tipos de actividades:

- Describir el mundo físico
- Relacionar los distintos elementos que constituyen el mundo físico

Estos dos tipos de acciones se traducen en dos tipos de estudios:

- Estudios descriptivos
- Estudios analíticos



# Diseños: Estudios Descriptivos

---

- Cohorte descriptiva
- Estudios de corte transversal
- Series de casos
- Casos Clínicos



# Diseños: Estudios Analíticos

---

- Estudios Experimentales:
  - Ensayos Clínicos Randomizados
  - Estudios de Cross-Over
  - Estudios antes-después
  - Ensayos Clínicos no randomizados
- Estudios observacionales:
  - Estudios de cohortes
  - Estudios de casos y controles



# Investigación Clínica

---

La Investigación Clínica intenta establecer una *asociación estadísticamente válida* entre una variable o grupo de variables y otra variable o grupo de variables.

Hablamos de *asociación estadísticamente válida*, cuando dicha asociación no es debida a:

Sesgos

Confundidores

El azar



# Diseños

---

La importancia de los diseños radica en que, en una investigación, los sesgos no se controlan con el análisis estadístico, sino que se controlan con el diseño.

En los estudios analíticos, los diseños se diferencian en si la asignación de la intervención (o exposición) la hace o no el investigador y en el poder que tienen para controlar los sesgos.

Los diseños experimentales tienen mayor poder para controlar sesgos que los observacionales.



# Sesgos

---

En los estudios descriptivos, los sesgos tienen que ver con la muestra (donde se obtuvo y cuál fue la técnica de muestreo).

En los estudios analíticos los sesgos tiene que ver con una serie de factores que se relacionan con el tipo de investigación:

- Terapéutica
- Pronóstico
- Intervenciones que hacen daño
- Test Diagnósticos

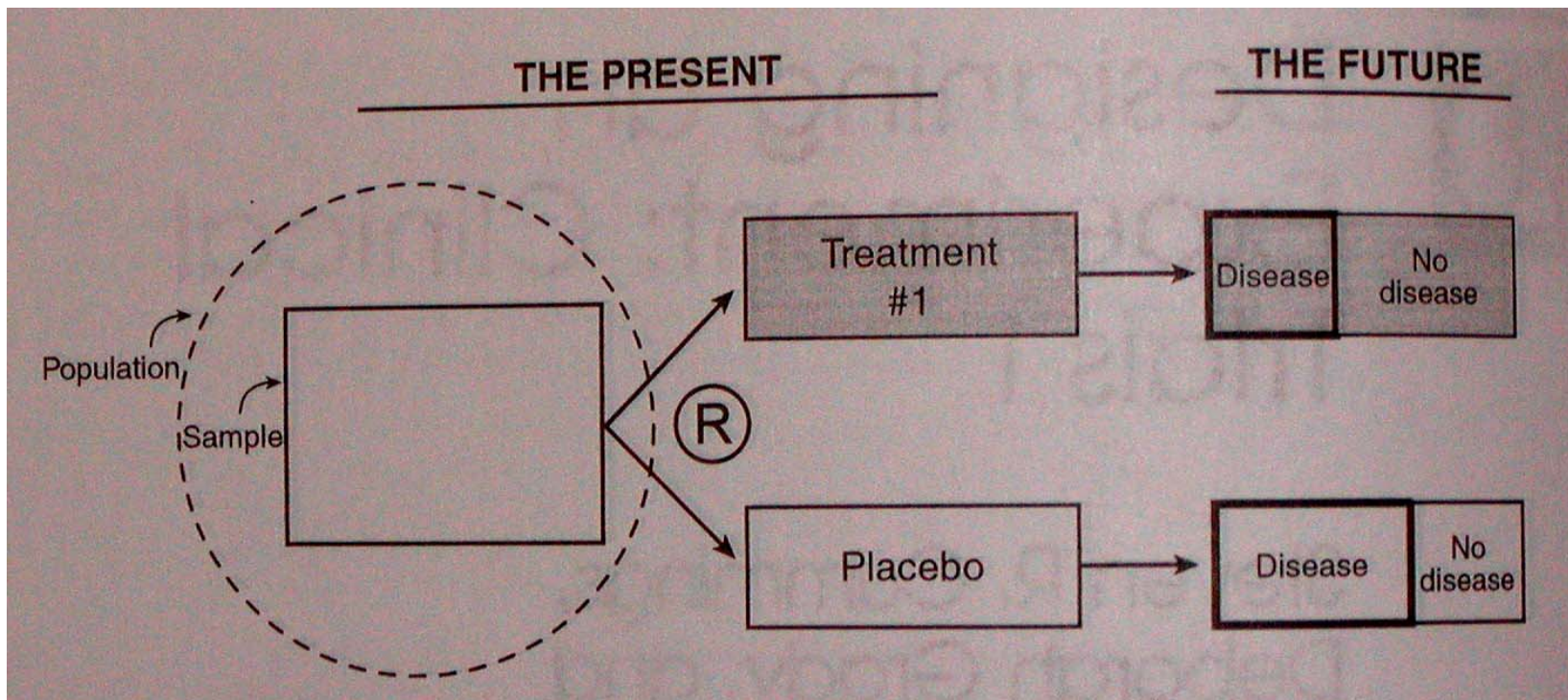


## Diseños Experimentales: Ensayo Clínico Randomizado y Controlado

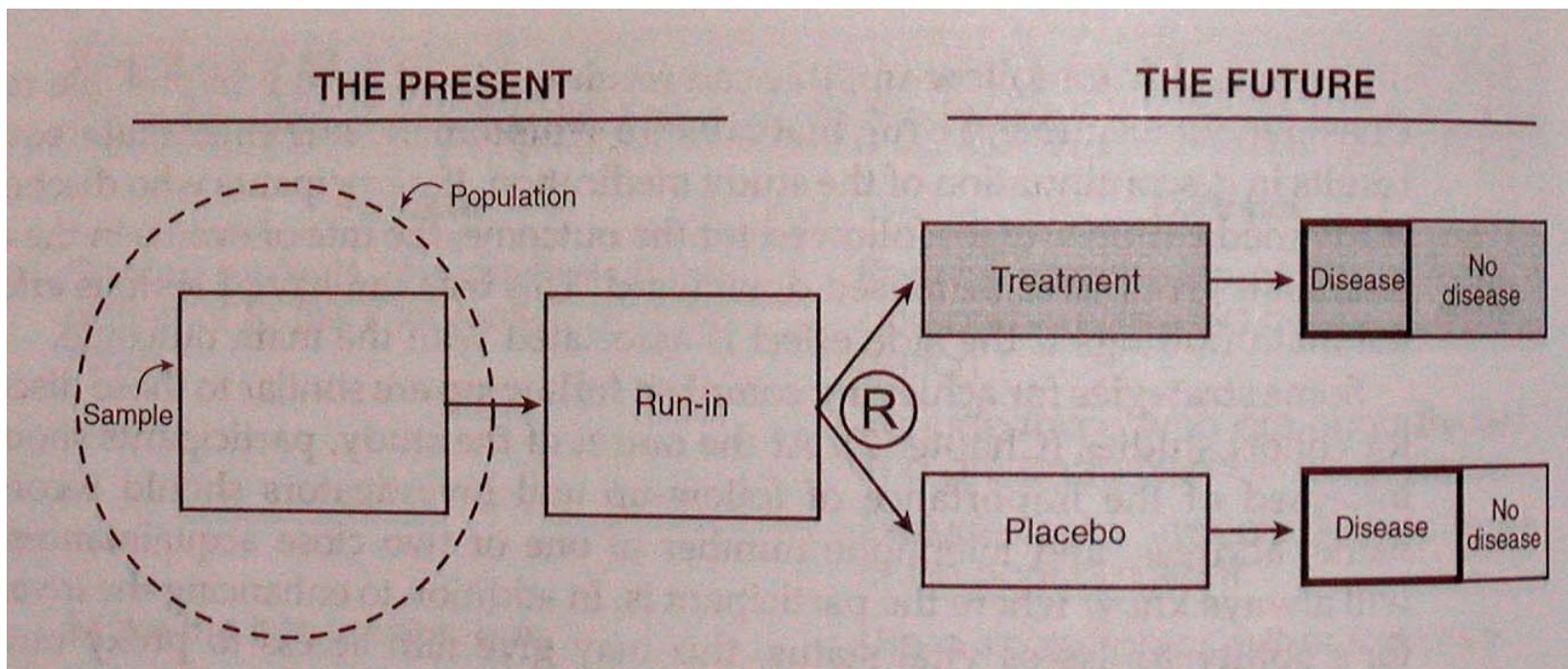
---

- Son especialmente útiles para estudiar intervenciones terapéuticas o de prevención
- El investigador asigna la intervención (o exposición) que se quiere investigar

# Ensayos Clínicos: Esquema



# Ensayos Clínicos: Ejecución Previa





# Sesgos

---

- Pronóstico de los grupos al empezar el estudio:
  - Aleatorización (Randomización)
  - Concealment
  - Análisis de los pacientes en el grupo en que fueron randomizados
  - Factores pronósticos conocidos similares en los grupos que se estudian (prueba de randomización adecuada)



# Sesgos

---

- Pronóstico de los grupos *durante* el estudio:
  - Efecto placebo: simple ciego
  - Co-intervención: doble ciego
  - Determinación de los resultados: triple ciego
  - Seguimiento: pérdidas de pacientes



## Diseños Observacionales: Cohortes

---

- Son llamados también “Experimentos Naturales”. Se realizan cuando no es posible, o no es ético, asignar intervenciones por parte de los investigadores.
- El investigador asiste como observador, esto le hace perder control sobre los eventuales sesgos y confundidores.
- La intervención o, más comúnmente, una exposición, es asignada por otra persona o escogida por el paciente, o determinada por el azar.
- Proceden de la exposición a la enfermedad o resultado.



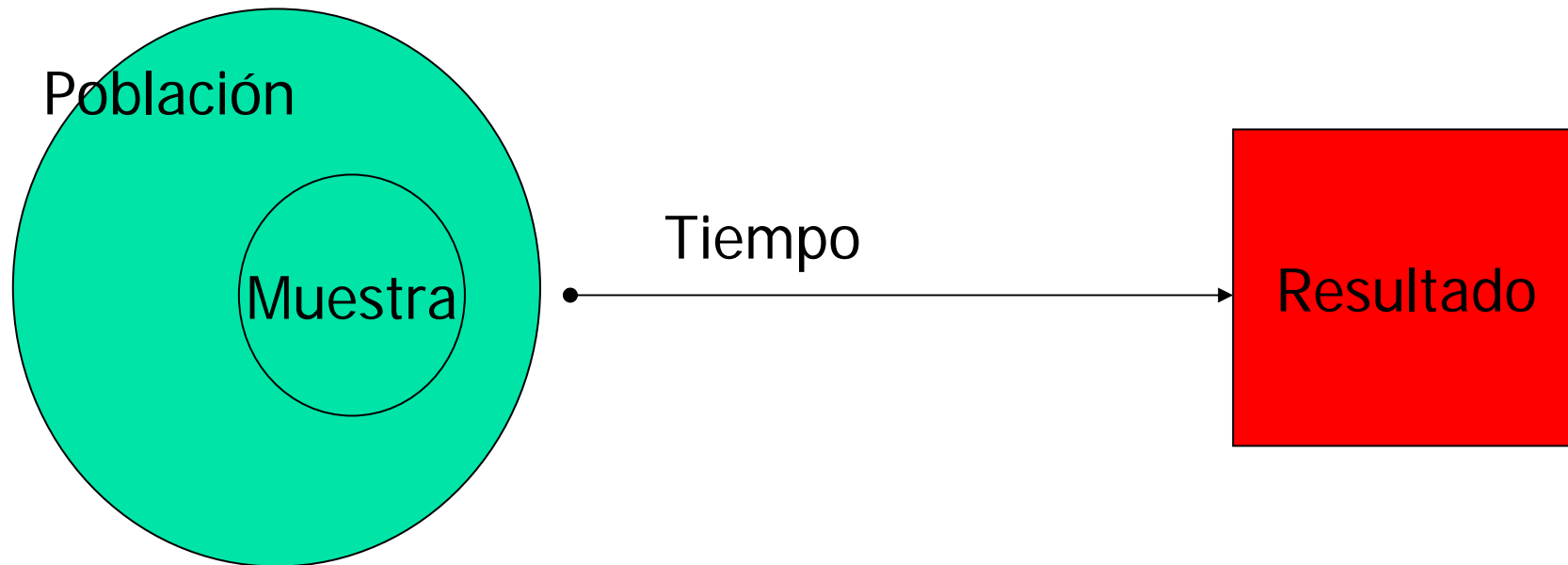
# Propósitos Estudios de Cohorte

---

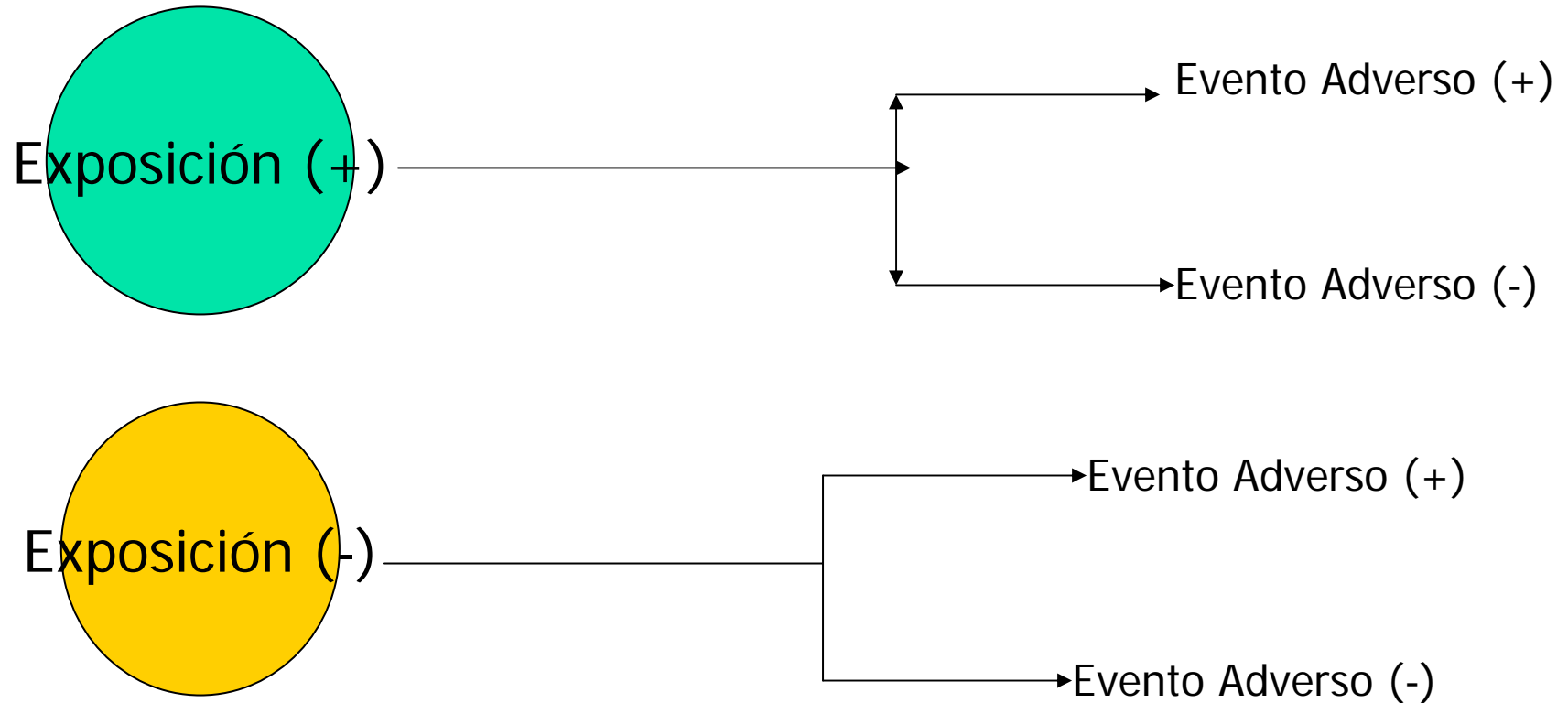
Los estudios de cohorte implican seguir grupos de sujetos en el tiempo, con dos propósitos primarios: **descriptivo**, típicamente para describir la *incidencia* de ciertos sucesos en el tiempo; y **analítico**, para analizar asociaciones entre exposición y resultados.

Son estudios ideales para estudiar eventos adversos.

# Esquema de un Diseño de Cohorte Descriptiva



# Esquema de un Diseño de Cohorte Analítico





# Elementos que definen los estudios de Cohorte

---

En investigación clínica, una cohorte es un grupo de sujetos seguidos en el tiempo y que comparten una característica.

Existen 2 elementos que definen a los estudios de cohorte:

- Se basan en la *exposición*
- Son *longitudinales*, al menos conceptualmente



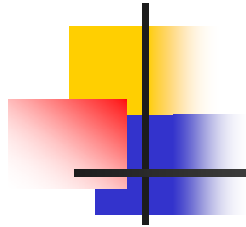
# Tipos de estudios de Cohorte

---

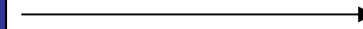
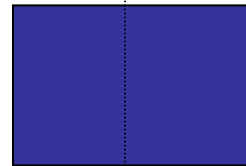
Existen 2 variaciones básicas de los estudios de cohorte:

- ❖ Estudios **prospectivos**, en los cuales el investigador define la muestra y mide variables que pueden *predecir* resultados **antes** que cualquier resultado ocurra.
- ❖ Estudios **retrospectivos**, en los cuales la cohorte fue reunida y las mediciones basales y el seguimiento fueron hechos en el **pasado**.

# Las 2 variaciones básicas del estudio de Cohortes

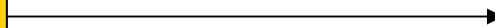


Prospectiva



Resultado

Retrospectiva o Histórica



Resultado





# Medición de Asociación

---

Los estudios de cohorte miden la **fuerza** o **intensidad** de una asociación a través del **Riesgo Relativo** (R.R.).

El riesgo relativo consiste en determinar la **incidencia** (*riesgo*) de un evento adverso en aquellos sujetos expuestos a un medicamento y compararlo con la **incidencia** (*riesgo*) de un evento adverso entre aquellos sujetos no expuestos a un medicamento.

El riesgo relativo es, por lo tanto, un cociente entre dos *tasas de incidencia*.



# Medición de Asociación

---

Cuando el **RR** es **igual a 1**, significa que no existe diferencia de riesgo entre los expuestos en *relación* a los no expuestos. Si el **RR** es **mayor de 1**, significa que el riesgo de un evento adverso es mayor entre los expuestos a un medicamento en *relación* a los no expuestos, y si el **RR** es **menor de 1**, significa que el riesgo de un evento adverso es menor entre los expuestos a un medicamento en *relación* a los no expuestos.



# Significación Estadística

---

La *significación estadística* de una asociación, es decir, el determinar que una asociación es **verdadera** y no debida al **azar**, se mide a través de test estadísticos *no paramétricos*, habitualmente el test de Chi<sup>2</sup>.

La *precisión* del Riesgo Relativo, se mide con los **intervalos de confianza**



# Ejemplo de una Cohorte Descriptiva

---

Eventos Gastrointestinales Altos con el Uso de Naproxeno

Perforación: 4/4029 (0.1%)

Úlcera Gástrica: 81/4029 (2.0%)

Úlcera Duodenal. 27/4029 (1.0%)

Sangramiento: 35/4029 (0.9%)

**Pacientes seguidos durante un tiempo medio de 9 meses**

N Engl J Med 2000; 343: 1520 -8



# Ejemplo Cohorte Analítica Prospectiva

		Bacteriuria		Total
		(+)	(-)	
Exposición (+)		27	455	482
(Anticoncep- tivos orales) (-)		77	1831	1908
Total		104	2286	2390

*N Engl J Med 1978, 299: 536*



# Ejemplo Cohorte Analítica Prospectiva

---

- Incidencia de Bacteriuria entre usuarias de Anticonceptivos orales (Expuestas): 27/482 (5,6%)
- Incidencia de Bacteriuria entre no usuarias de Anticonceptivos orales (No Expuestas): 77/1908 (4,0%)
- Riesgo Relativo:  $(27/482)/(77/1908) = 5,6\%/4.0\% = 1,4$

*N Engl J Med 1978, 299: 536*



# Ejemplo de Cohorte Analítica Retrospectiva

Hermanas e hijas de pacientes con Ca de mama

		Ca de Mama	Personas-año	Tasa
Expuestas	(+)	13	2.533	0,51%
(Uso Anticonceptivos Orales)	(-)	25	15.063	0,17%

RR= 3 (IC 95%: 1.6-6.7)

*JAMA 2000; 284: 1791-1798*



# Estudios de Cohortes

## Ventajas

---

- Permiten contestar preguntas de gran trascendencia en Medicina, que no pueden ser contestadas con diseños experimentales.
- Puede examinar múltiples efectos de una exposición
- Puede poner de manifiesto la relación temporal entre exposición y evento.
- Si es prospectiva, minimiza los sesgos en la determinación de la exposición.
- Permite la determinación directa de la incidencia de los eventos en los grupos expuestos y no expuestos.

# Estudios de Cohorte

## Limitaciones

---

- Son ineficientes para la evaluación de eventos de muy baja incidencia o cuando el lapso de tiempo entre exposición y aparición de los eventos es muy prolongado.
- Si son prospectivas, pueden ser extremadamente caras y requieren dedicarles mucho tiempo.
- Si son retrospectivas, requieren de la existencia de registros adecuados.
- La validez de los resultados puede verse seriamente afectada por el pronóstico diferente de los grupos al iniciar el estudio y por las pérdidas de sujetos durante el seguimiento.



# Diseños Observacionales: Estudios de casos y controles

---

- Son similares a los estudios de cohortes pero proceden de la enfermedad o resultado a la exposición
- Son retrospectivos, al menos conceptualmente, por lo que hace prácticamente imposible para los investigadores poder controlar los sesgos, ya que dependen de los registros clínicos, asistenciales o administrativos.

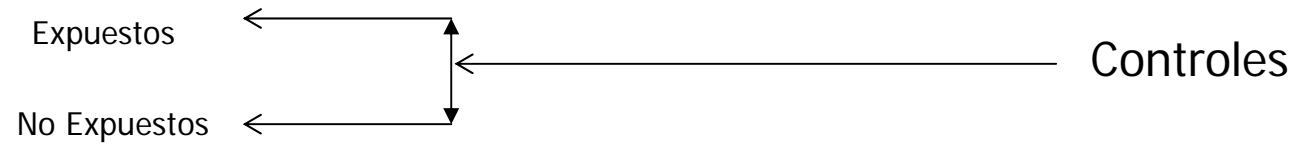
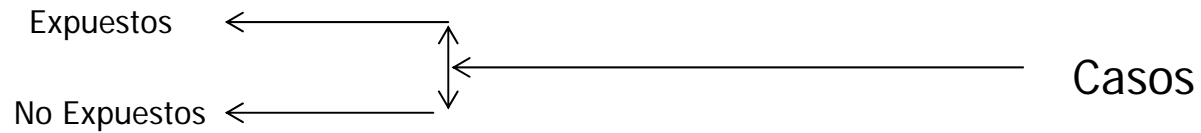


# Estudios de casos y controles

---

- Son útiles cuando la incidencia de un evento es muy escasa o cuando el lapso de tiempo entre exposición y aparición de los eventos es muy prolongado.
- También son útiles cuando se desea tener una idea si existe una asociación entre exposición y enfermedad en forma rápida.
- Miden la asociación en Odds Ratio (OR), ya que la población de los controles no se conoce (es asignada por el investigador).

# Esquema de un Diseño de Casos y controles





# Casos y controles

---

	Casos		Controles		Total
Fumadores	659	a	984	b	1643
No Fumadores	25	c	348	d	373
Total	684		1332		2016

$$\text{OR: } a/c : b/d = 26.4/2.83 = 9.33$$

*JAMA* 1950; 143: 329-336



# Test Diagnósticos

---

- Son estudios de validación, en que un nuevo test se valida contra un *estándar* que es llamado *estándar de oro (Gold standard)*.
- Las principales fuentes de sesgo son la elección del *gold standard* que debe distinguir perfectamente a los enfermos de los no enfermos; la población que se estudia que debe incluir enfermos, sanos, enfermos leves y pacientes con enfermedades susceptibles de ser confundidas con la que se estudia; el que todos los pacientes estudiados deben ser sometidos al test que se estudia y al gold standard; y la evaluación de los resultados que debe ser ciega.



# Test Diagnósticos

---

		Gold standard		Total
		(+)	(-)	
Test	(+)	a	b	a+b
	(-)	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

**Sensibilidad:**  $a/a+c$

**Especificidad:**  $d/b+d$



# Rendimiento Test de ELISA en el Diagnóstico del VIH

		Western Blot				
		(+)		(-)	Total	
ELISA	(+)	498	a	4	b	502
	(-)	10	c	488	d	498
Total		508		492		1000

**Sensibilidad:**  $498/508 = 98.03\%$

**Especificidad:**  $488/492 = 99.19\%$



# Criterios de Causalidad

---

- **¿Existe una asociación estadísticamente válida?**
  - La asociación no es debida a sesgos
  - La asociación no es debida a confundidores
  - La asociación no es debida al azar
  
- **¿Puede esta asociación estadísticamente válida, ser juzgada como de causa y efecto?**
  - ¿Existe una asociación fuerte?
  - ¿Existe credibilidad biológica para la hipótesis?
  - ¿Hay consistencia con los resultados de otros estudios?
  - ¿Existe analogía con los resultados de otros estudios?
  - ¿Es la secuencia de tiempo compatible?
  - ¿Hay evidencia de una relación dosis-respuesta?

**Criterios tomados y adaptados de Sir Austin Bradford Hill, 1965**