

## Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos (Types of clinical and epidemiologic study designs)

José H Donis H<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad de los Andes, Mérida - Venezuela.

[ARTICULO DE REVISION]

Recibido: 10 de Enero de 2013. Aceptado: 17 de Mayo de 2013.

### Resumen

Muchos reportes clínicos no son leídos en forma crítica, por esta razón se presenta esta revisión sobre la investigación clínica y epidemiológica dirigida a los clínicos e investigadores afines. La investigación se puede dividir en dos categorías generales: Observacional y Experimental, basadas en que el investigador realice o no alguna intervención. Los Estudios Observacionales pueden ser Descriptivos o Analíticos. Los estudios Descriptivos, tales como los reportes de casos y series de casos, no tienen grupo de comparación y el investigador no puede establecer asociaciones; dentro de estos estudios Descriptivos también están los Estudios Transversales los cuales son parecidos a la toma de una foto en el tiempo midiendo así la exposición y desenlace en el mismo momento. A diferencia de estos están los estudios Analíticos, cuya característica principal es que tienen un grupo de comparación o grupo control. Dentro de los estudios Analíticos se encuentran los estudios de Cohorte, los cuales siguen a las personas estudiadas en forma prospectiva hacia adelante en el tiempo, desde la exposición hasta el desenlace. En contraste, los estudios de Casos y Controles trabajan en forma inversa, siguiendo al individuo hacia atrás, desde el desenlace hasta la exposición. Los estudios Experimentales pueden ser subdivididos en dos: Aleatorizados y No Aleatorizados. En este manuscrito se definen y se explican los diferentes diseños de estudios epidemiológicos y clínicos en forma extensa, para la comprensión completa de ellos. Además, se explican las medidas de asociación las cuales son las herramientas preferidas de expresar los resultados de un desenlace dicotómico.

### Palabras clave

Estudio de caso y controles, estudios de cohorte, estudios transversales, estudios no aleatorizados, estudios experimentales clínicos aleatorizados, riesgo relativo, intervalos de confianza.

### Abstract

Many clinician reports that they cannot read the medical literature critically, to address this difficulty, we provide a clinical Research for clinicians and researches alike. Epidemiologic and Clinical Research fall into two categories: Observational and experimental based on whether the investigator not assigns or assigns the exposition. Observational studies can be either descriptive or analytical. Descriptive studies such as case report and case-series reports do not have a comparison group. In this way in these kinds of studies the investigator cannot examine the association and very often they ignore it. Cross-sectional studies are like a snapshot, which measure both exposure and outcome at one time point. Analytical studies feature a comparison group (control), whereas descriptive studies do not. Within analytical studies, cohort track peoples forward in time from exposition to outcome. By contrast, case-control studies work in reverse tracking back from outcome to exposition. Experimental trials can also be subdivided into two: non-randomized and randomized In this review we define and explain the different designs of epidemiologic and clinical studies in extensive form for a better understood of them. Also explain the association measures, such as relative risk and odds ratio, which are the preferred way of expressing results of dichotomous outcome e.g, sick versus healthy.

### Keywords

Case-control study, cohort study, cross-sectional study, non-randomized trial, clinical randomized trial, relative risk, odds ratio, confidence interval

Indice	
Introducción	77
I. Descripción de los tipos de estudios: Estudio observacional y descriptivos individuales	78
IA1.- Reporte de caso	80
IA2.- Reportes de series de casos	80
IA3.- Estudios transversales o “cross sectional” (estudio de prevalencia)	80
IA4.- Estudios de vigilancia o de supervisión	81
IB.- Estudios ecológicos o poblacionales	81
II.- Estudios analíticos	82
IIA.- Estudios de cohorte	83
IIB.- Estudio de casos y controles	86
III.- Estudios experimentales	89
IIIA.- Estudios no aleatorizados o cuasiexperimentales	89
IIIB.- Estudios antes y después	89
IIIC.- Estudios experimentales aleatorizados	89
IV.- Revisión sistemática de la literatura y metanálisis	91
V.- Estudios económicos	91
VI.- Estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia	92
VII.- Formas de medidas del desenlace	92
VIII.- Medidas de asociación	93
IX.- Intervalos de confianza y niveles de investigación	95
X.- Conclusiones	97
Bibliografía	98

## Introducción

Así como la anatomía dicta a la fisiología, el conocimiento de la anatomía de los estudios científicos nos permite identificar como es en realidad el diseño de una investigación científica. En ocasiones en los estudios no se reporta el tipo de investigación utilizada o no se describen los detalles de este para comprender como los autores de un estudio abordaron la investigación. En otras ocasiones, el diseño es identificado de manera incorrecta, los errores más típicos son: incluir a los llamados estudios controlados no Aleatorizados, como estudios experimentales Aleatorizados (RCT) (1), o a los estudios de cohorte no concurrentes, como estudios de casos y controles (2-4), o a los estudios casos y controles, como cualquier estudio con grupos de comparación. Es por ello que en la investigación científica se debería hacer una jerarquización o gradación de la evidencia científica clínica y epidemiológica, como ha sido recomendado por el Sistema de Evaluación US Preventive Services Task Force (5, 6), el cual es mostrado en la tabla 1.

El tipo de investigación depende de dos aspectos fundamentales: **1.-** Si el investigador realiza un análisis sin asignar una exposición o una intervención, es decir solo observando la práctica clínica usual (7-11). **2.-** Si el investigador asigna una exposición o intervención, (administración de un tratamiento). Tomando en cuenta estos dos aspectos, se puede observar en la figura 1a, un algoritmo que permite orientar sobre el tipo de estudio a desarrollar: En el primer caso, se trata de estudios observacionales, es decir solo se observa sin intervenir, estos son los estudios que predominan en la literatura médica (11). Seguidamente debe distinguirse si el estudio tiene un grupo de comparación o grupo control. Cuando no existe un grupo control o de comparación, el estudio se define como **descriptivo**, mientras que si el estudio contempla un grupo control se define como **analítico**. Si el estudio es **analítico**, el siguiente paso es saber la direccionalidad temporal del estudio, de tal manera que si el estudio determina que la exposición y el evento o desenlace, ocurren al mismo tiempo o en un punto determinado del tiempo, el estudio se denomina **transversal o “cross-sectional”** (10, 12).

**Tabla 1.** Nivel jerárquico y gradación de la evidencia clínica (5, 13).

Calidad de la evidencia	Fortaleza de la recomendación
I) Evidencia por lo menos un estudio con diseño de Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (RCT)	A.- Buena evidencia que permite sustentar la intervención
II-1) Evidencia obtenida de un estudio de Ensayo bien Controlado no Aleatorizado	B.- Evidencias Regulares que soporten la intervención
II-2) Evidencias obtenidas de un buen estudio diseñado de Cohorte o Caso Control Multicéntrico	C.- Evidencias que sean insuficientes para recomendar o ir en contra de la intervención, pero ésta recomendación podrían ser hechas en otros terrenos lo cuales estén más claros
II-3) Evidencia de Múltiples Series en el Tiempo con o sin Intervención, así como Experimentos no Controlados	D.- Evidencias regulares en contra de la intervención
III) Opinión autorizada y respetadas basadas en experiencias clínicas, estudios Descriptivos o Reportes de un comité de expertos en el tema a tratar	E.- Buena evidencia en contra de la intervención

En cambio, si el estudio comienza con la exposición (Ej. uso de anticonceptivos orales) y se realiza un seguimiento a las usuarias por varios años para determinar la ocurrencia de un evento (Ej. la trombosis venosa profunda), estamos en presencia de un **estudio de cohorte**. Cuando el estudio se comienzan observando el evento (ej. la trombosis venosa profunda) y se evalúa en retrospectiva la exposición (ej. consumo de anticonceptivos orales), son considerados estudios analíticos **casos y controles**. En la figura 1a se muestra el algoritmo para la clasificación de los tipos de investigación clínica y epidemiológica (13). Los **estudios experimentales** son aquellos donde se asigna una exposición, intervención o tratamiento; debe distinguirse si la exposición fue asignada por una técnica aleatoria o no aleatoria o asignación alternante (12). A continuación la explicación detallada de cada uno de ellos.

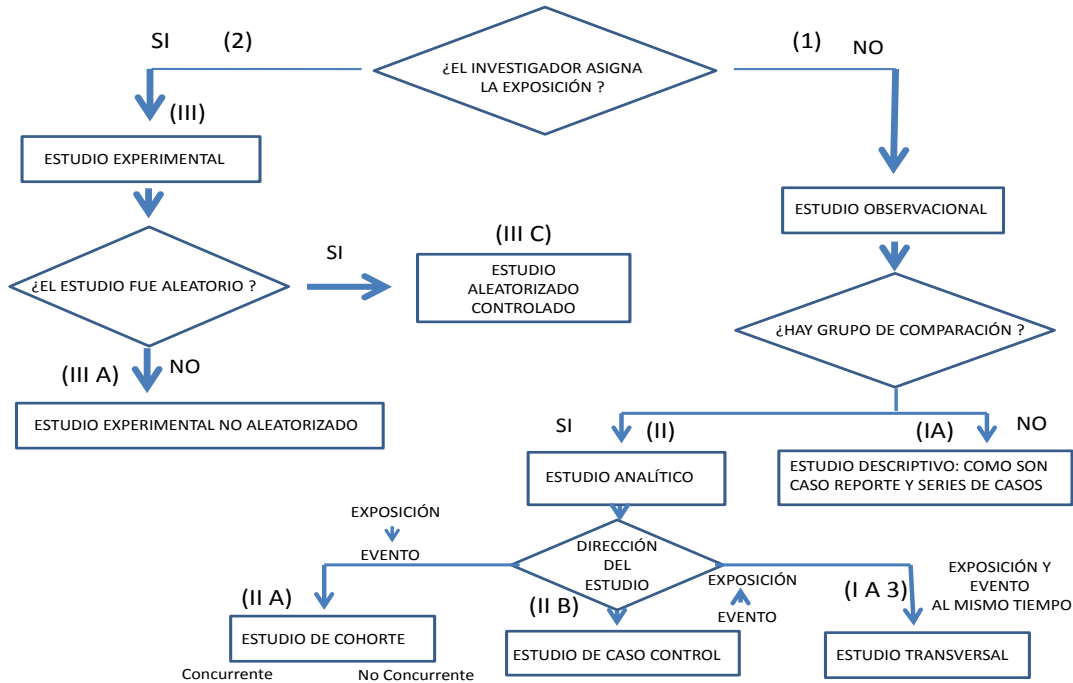
### I. Descripción de los tipos de estudios: estudio observacional y descriptivo individual

Por definición, los estudios descriptivos no tienen grupo de comparación o grupo control y se enfocan sobre: 1) persona, lugar y tiempo (14) o 2) sobre el agente, el hospedador y el ambiente (15). En

ambos casos debe responder las 5 preguntas básicas: “Quién”, “qué”, “porqué”, “cuándo” y “dónde”, y opcionalmente: “y así Que”. En este tipo de estudios el mensaje clave es describir el estado de salud o explorar las características de una población, permitiendo así el desarrollo de nuevos estudios derivados de éstos resultados. Los elementos que componen a los estudios descriptivos se resumen en la tabla 2.

Los estudios sin grupo de comparación o **estudios descriptivos**, permiten investigar la jerarquía de la patología o enfermedad, de estos se derivan: los **reporte de casos**, en donde se describe la patología de un solo paciente de forma completa, en tiempo, lugar y espacio. **Las series de casos**, cuando se reúne un grupo de pacientes y se les describe la patología de manera conjunta a todos los individuos con la misma patología; un ejemplo de series de casos fue la descrita en el año 1981, en donde investigadores de Nueva York y California observaron en hombres homosexuales jóvenes, gozando previamente de buena salud, una inusual presencia del Sarcoma de Kaposi, infecciones oportunistas como la neumonía a *Pneumocystis carinii* y linfadenopatías inexplicables y persistentes. Posteriormente, se hizo evidente que estos hombres tenían un déficit del sistema inmune, asociado con una pérdida significativa de linfocitos T CD4+ (18).

a



b



**Figura 1.** 1a Representa un algoritmo que orienta el tipo de estudio a desarrollar. 1b Relación entre la exposición y el desenlace y la definición del tipo de estudio.

Los estudios descriptivos son el primer paso de la investigación biomédica, y permiten describir la frecuencia, historia natural y los posibles determinantes de la condición a investigar (16-18). Sus resultados muestran como muchas personas desarrollan una enfermedad o presentan un evento en el tiempo, por lo tanto permiten describir las características de una enfermedad y quiénes son los afectados. Otra característica importante de estos estudios es que a partir de ello se pueden generar hipótesis acerca de las causas de las enfermedades,

para luego ser exploradas mediante otros tipos de investigación, más rigurosos como son los estudios analíticos y los estudios experimentales aleatorizados (RCT) (19). Una precaución importante que se debe tener presente en los estudios descriptivos es que **no tienen grupos de comparación o grupo control**, por lo que no permiten determinar la asociación entre las variables que intervienen, a diferencia de los estudios analíticos y los experimentales, que si tienen grupos de comparación y permiten valorar la asociación casual (6, 12).

**Tipos de estudios descriptivos**

Los estudios descriptivos consisten en dos grandes grupos: **IA)** Individuales: aquellos que se refieren al individuo, ejemplo de estos son los reportes de casos, los reportes de serie de casos, los estudios transversales y los estudios de supervisión **IB)** Poblacionales: aquellos que se refieren a la población, como por ejemplo los estudios ecológicos (14). A continuación se detallarán cada uno de ellos:

Tabla 2. Elementos que caracterizan a los estudios descriptivos.	
Pueden ser puntuales o bien longitudinales	Nunca pueden valorar ni probar una asociación causal
<b>Responden las clásicas preguntas:</b>	-¿Cuál es el problema o condición de salud de interés? Descripción clara y específica
	-¿Dónde se produce el problema o condición de salud? Distribución geográfica
	-¿Quién tiene el problema o condición de salud? Raza, sexo, ocupación...
	-¿Cuándo se manifiesta el problema o condición de salud? Brotes, patrones estacionales

**IA.- Estudio descriptivo individual:**

**IA1.- Reporte de caso.** En estos estudios a menudo el clínico observa y reporta un caso con una enfermedad o asociación de eventos inusual en un individuo, ejemplo de ello el reporte de un tumor poco frecuente, el adenoma hepatocelular en paciente femenina que recibe anticonceptivos orales (20).

**IA2.- Reporte de serie de casos.** Son estudios descriptivos donde se reporta una serie de casos con una condición o enfermedad. Este tipo de estudio usualmente es capaz de generar una hipótesis, pero no puede probar una hipótesis debido a que no incluye un grupo de comparación apropiado. Comprende el estudio de casos agrupados en un solo reporte, por ejemplo la aparición de varios casos de una enfermedad en un periodo corto de tiempo, que anuncia una epidemia. El ejemplo clásico son los primeros casos documentados del síndrome de

Immunodeficiencia adquirida (SIDA), evidenciado por la aparición de neumonía asociada a *Pneumocistis sp*, en un grupo de hombres homosexuales en la ciudad de los Ángeles, esa serie de casos alertó a la comunidad médica sobre la epidemia del SIDA en Norte América (18, 21). Estos estudios pueden a su vez constituir el punto de partida para estudios de casos y controles y utilizarse para evidenciar las causas de la enfermedad.

**IA3.- Estudio Transversal o “cross sectional” (estudio de prevalencia).** Es un estudio observacional que es realizado para examinar la presencia o ausencia de una enfermedad y simultáneamente se investiga la presencia o la ausencia de una exposición, en el mismo momento del tiempo. Así la exposición y el desenlace son tomados en el mismo momento de realizar el estudio, pero no está claro si la exposición precede el desenlace. Los estudios de prevalencia o transversales describen la salud de una población, un ejemplo clásico es el estudio “Health Interview Survey and Health and Nutrition” (5), que ha permitido la supervisión periódica del estado de salud de la población de los USA, y es análogo a un censo, proporcionando una fotografía inmediata de la población en un momento particular. Debido a que en este tipo de estudio la exposición y eventos son obtenidos al mismo momento, sus costos son reducidos y la pérdida del seguimiento no es un problema en estos estudios, sin embargo, es imposible saber la secuencia temporal de eventos. En estos estudios la prevalencia y no la incidencia es el principal foco de atención. En la figura 1b (6) se puede observar como en los estudios transversales la exposición y el desenlace son obtenidos en el mismo momento del tiempo, así la relación temporal entre ellos es incierta. Las ventajas y limitaciones de estos estudios se resumen en la tabla 3.

Los estudios transversales también pueden dar información sobre la relación entre dos o más variables en un mismo grupo de sujetos, sin considerar a una de ellas como dependiente de la otra, es decir, sin asumir ninguna secuencia temporal, ni relación causa-efecto entre ellas, un ejemplo es la asociación entre las cifras de colesterol y la tensión arterial en una muestra de sujetos, y otro ejemplo sería si la obesidad es más frecuente en mujeres que tienen artritis, basados en que la carga de peso extra en las articulaciones conduciría a la artritis o que la artritis hace más inactiva a las personas en forma involuntaria y estos las hace más propensas a la obesidad (5).

**Tabla 3.** Ventajas y limitaciones de los estudios de Prevalencia o de corte Transversal.

Ventajas	Limitaciones
Permiten estimar simultáneamente la frecuencia de la enfermedad y de la exposición o la probabilidad de que una persona expuesta presente la enfermedad.	Se estudian los <b>casos prevalentes</b> (pueden no ser representativos de todos los pacientes con la enfermedad al no incluirse los rápidamente letales).
Pueden estudiarse múltiples enfermedades simultáneamente.	No se puede establecer la <b>secuencia temporal</b> de las variables estudiadas.
Son más cortos y económicos que los estudios longitudinales, ya que no requieren de seguimiento.	Difícil de separar <b>factores de riesgo y de pronóstico</b> .

**IA4.- Estudio de vigilancia o de supervisión.**

Estos estudios tienen como objetivo fundamental la vigilancia a través de la observación de una comunidad, ésta puede realizarse mediante una recolección sistemática, con análisis e interpretación de los datos de salud a fin de planificar, implementar y evaluar la práctica de la salud pública. La clave esencial en este caso es la prevención y el control de los problemas de una comunidad. Un ejemplo clásico de los estudios de supervisión o de vigilancia epidemiológica, fue la erradicación y eliminación de la viruela en el mundo, con un extraordinario alcance en la salud pública, cuando la inmunización en masa de la población mundial falló en detener su transmisión; la correcta identificación de los casos con la vigilancia y supervisión y de esta manera aplicación de una correcta inmunización de las personas susceptibles en las comunidades, jugó un papel importante en el control de esta enfermedad al identificar el vector no humano (22). En un estudio de supervisión la vigilancia que se lleva a cabo, puede ser pasiva o activa. *La vigilancia pasiva*, es la obtenida a través de los certificados médicos de mortalidad, mientras que *la vigilancia activa* investiga la supervisión de los casos, como por ejemplo la realizada utilizando múltiples métodos del reporte de muertes relacionadas con los abortos durante el año 1972, y publicado por el centro de prevención y control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC de Atlanta, USA). Una de las

estrategias utilizadas en este estudio fue la organización y formación de profesionales en esta materia a fin de identificar las posibles causas (5, 14).

La Indicación de los estudios descriptivos es recoger toda la información epidemiológica sobre las características de salud, la utilización de los recursos de salud o la satisfacción en un problema médico en particular, así como conocer la prevalencia de una condición de interés como es una enfermedad crónica para detectar la prevalencia de casos en estas enfermedades, por lo tanto se puede estimar su frecuencia y examinar la tendencia de la enfermedad en la población (23).

**IB- Estudios ecológicos o poblacionales**

Son estudios Descriptivos en los que la unidad de análisis son poblaciones o grupos de personas geográficamente bien delimitados (municipio, ciudad, región, país, etc.), en lugar de individuos. Son estudios de correlación y permiten observar la asociación entre la exposición y el desenlace en poblaciones, en lugar de observar a los individuos como tal (16). Analizan la frecuencia de la enfermedad o problema de salud desde una perspectiva colectiva-espacial muy bien definida. Sus medidas son agregadas que resumen las características individuales de todos los miembros de un colectivo. Por ej., la tasa de mortalidad por una enfermedad, el nivel medio de consumo de un nutriente o la situación nutricional de la población, el consumo medio de alcohol, etc. De esta manera muchos datos podrían recolectarse y aplicarse en los estudios de correlación y así se podría generar una hipótesis para iniciar una investigación en relación a un problema colectivo. La medida de asociación que se utiliza aquí entre la exposición y el evento es el coeficiente de correlación  $r$ , que indica cuán lineal es la relación entre las dos variables, un ejemplo de este estudio ecológico es la frecuencia de muertes por enfermedad de las arterias coronarias, correlacionada con el consumo per cápita de cigarrillos (24), o la determinación de una relación inversa entre las ciudades con mayor nivel de radiación solar y las tasas de cáncer de ovario (a mayor exposición a la radiación solar menor tasa de cáncer de ovario) y las muertes por cirrosis de hígado y bebidas alcohólicas (25, 26) Estos estudios ecológicos, sin embargo, tienen limitaciones importantes, como es la **falacia ecológica**, debido a la imposibilidad de generalizar o extrapolar la

información obtenida a nivel de grupo hacia los individuos. Es decir, las asociaciones observadas en los datos agregados o colectivos obtenidos a nivel del grupo, pueden no ser ciertas a nivel individual. Es un tipo de error el dar por supuesto que todos los miembros de un grupo muestran las mismas características a nivel individual. Este error se produce cuando existen otros factores de riesgo asociados e ignorados con la enfermedad, la cual no se distribuyen por igual entre los individuos de los grupos que se comparan dentro del estudio. Un ejemplo de ello sería cuando se observa la frecuencia de muerte por enfermedad de las arterias coronarias, la cual se correlaciona con el número de equipos de televisión per cápita (14); se sabe que los equipos de televisión no tienen ninguna relación con la formación de los coágulos en las arterias coronarias, por esto se podría argumentar que esto es una "falacia ecológica" (27, 28).

Otro ejemplo de falacia ecológica sería la data recogida de un estudio al norte de California donde exploraron la posible relación entre la exposición prenatal al virus de la Influenza durante una epidemia de esta enfermedad, que estuvo relacionada al desarrollo de leucemia linfocítica aguda en los niños (29). Los datos presentados muestran la incidencia en los niños que no habían estado expuestos a esta epidemia de influenza, con relación a los niños que estaban expuesto durante la epidemia en el útero de las madres en su primer, segundo y tercer trimestre del embarazo. Estos datos indican un alto riesgo relativo para leucemia en los niños que estaban en el útero de las madres durante esta epidemia de influenza, sobre todo en el primer trimestre. El autor concluyó que había una asociación entre los embarazos durante esta epidemia de influenza y la leucemia en los descendientes. El problema aquí es que están faltando los datos individuales sobre la exposición a esta epidemia de influenza. Uno podría preguntarle al investigador porqué no obtuvo los datos de exposición necesarios de los individuos individuales. La principal razón es que el investigador usó los certificados de nacimiento y los datos de registro de leucemia ya que ambos datos son relativamente fáciles de obtener. Así, en este estudio los datos recogidos no requieren seguimiento o contacto directo con los sujetos en forma individual. Si hay interés por esos **datos ecológicos**, se podría llevar a cabo un estudio específicamente diseñado para explorar la posible relación entre la influenza prenatal y la leucemia en forma individual, pero tal estudio probablemente es considerado más difícil de realizar y

por supuesto más costoso para obtener los datos individuales.

**Conociendo los diferentes tipos de Estudios Descriptivos, se puede resumir su utilidad en tres aspectos principales:**

**1.- Análisis de tendencia:** Permiten la vigilancia de salud en el tiempo, es decir, permite monitorizar la salud en una población para una mejor administración de los servicios. Un ejemplo es la detección de una epidemia internacional de nacimientos múltiples, prematuros y de bajo peso, debido al incremento en el uso de las técnicas de reproducción asistida (30-33).

**2.- Planificación de cuidados de salud:** Ejemplo de ello son los estudios que han permitido determinar que si se implementan de manera oportuna las terapias antiretrovirales para pacientes infectados por el VIH, se reduce el ingreso a los hospitales de los pacientes infectados (34).

**3.- Desarrollar hipótesis causal de los eventos:** Ejemplo de ello son los estudios clínicos que han permitido detectar una asociación entre las altas concentraciones de oxígeno en las incubadoras y la ceguera de los bebés. Este hallazgo ha conducido a realizar estudios analíticos y posteriormente estudios RCT, permitiendo así la confirmación de dicha asociación (35).

Los estudios descriptivos tienen fortalezas y debilidades; entre sus fortalezas se destaca que a menudo los datos son fácilmente disponibles, por lo que son estudios poco costosos y se usan en forma eficiente, además de tener pocas dificultades éticas; sin embargo, su principal limitación es que la asociación temporal entre las causas putativas y los efectos, no son claras o son inciertas, y que el investigador podría extraer inferencias causales cuando ninguna de éstas son posibles y generar repercusiones negativas en el entendimiento de un proceso o en la toma de decisiones (36).

La indicación de los estudios ecológicos es obtener información de la población respecto a una exposición o un efecto de una enfermedad o daño y su relación con factores de riesgo, por lo tanto, permiten obtener tasa de incidencia o mortalidad

## II.- Estudios Analíticos

Los estudios analíticos se clasifican en estudios de cohorte y estudios de casos y controles, que a continuación se describen:

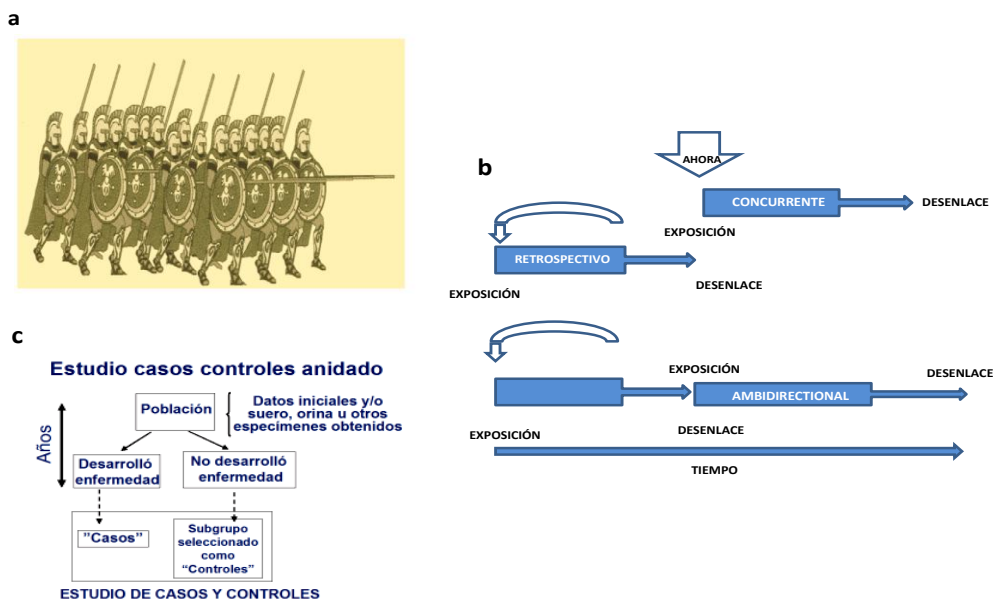
**IIA.- Cohorte**

Es un estudio observacional en el cual los sujetos con la exposición de interés (por ejemplo hipertensión) y los sujetos sin la exposición (sin hipertensión), son identificados y seguidos en el tiempo hasta que el desenlace ocurra (ejemplo accidente cerebrovascular). A diferencia de los estudios descriptivos los estudios de cohorte, proceden de la secuencia lógica de la exposición hacia el evento o desenlace, son prospectivos (figura 1b). El estudio de Cohorte es un término militar en su raíz y es similar a las cohortes de las legiones romanas que avanzaban hacia adelante (figura 2a), así, un estudio de cohorte consiste en grupos de personas que están marchando hacia adelante en el tiempo, desde una exposición a uno o más eventos (37) (figura 1b).

Si el grupo expuesto desarrolla una incidencia de eventos mayor al grupo no expuesto, se podría decir que la exposición está asociada con el aumento de riesgo de eventos en el grupo expuesto. En la figura 2b se exponen los diferentes tipos de estudios de cohorte (37), con la finalidad de comprender mejor, ya que tienen muchos sinónimos que tienden a crear confusión como son: estudios de incidencia, longitudinal, concurrentes, de seguimiento y prospectivos, pero la idea de los estudios de *cohorte* es que son estudios dirigidos hacia adelante.

**a.- Mecanismos de recolección de la información en los estudios de cohorte.** Un aspecto

crucial en los estudios de cohorte, es la manera de recolectar la información; en estos estudios se contempla el seguimiento a dos o más grupos, desde la exposición al desenlace, si el grupo expuesto tiene más alta o más baja la frecuencia de un desenlace que el grupo no expuesto, se evidenciaría la asociación entre la exposición y el desenlace, así la característica principal de estos estudios es el seguimiento de las personas hacia adelante en el tiempo, desde la exposición al desenlace. La investigación para esta clase de estudio debe, por lo tanto, ir hacia adelante en el tiempo, desde el presente hacia el futuro, o desde un tiempo atrás, donde se escoge la cohorte, hacia el presente (figura 2b). Así, el estudio de cohorte se mueve en la misma dirección, aunque la obtención de los datos no siempre sea así. Por ejemplo, un investigador que quiere estudiar si la causa de una epidemia de nacimientos múltiples es debido al uso de técnicas de reproducción asistida mediante un estudio de cohorte, el investigador selecciona a dos grupos de mujeres: un grupo de mujeres sometidas a esa técnica y otro grupo de mujeres no sometidas al procedimiento, ambos grupos son seguidos en el tiempo (hacia adelante) y así se determina la frecuencia de nacimientos múltiples, este tipo de estudio de cohorte es denominado: **estudio de cohorte concurrente** (figura 2b). Alternativamente, para resolver esta misma interrogante pudiera plantearse el estudio de otra manera: el investigador pudiera buscar en las historias clínicas anteriores de varios años aquellas mujeres que recibieron reproducción asistida y aquellas que no la recibieron con esa información, se



**Figura 2.** Descripción de los estudios de cohorte. 2a. Cohortes de las legiones romanas que avanzaban hacia adelante. 2b Estudios de cohorte. 2c. Estudios de casos controles anidado



sigue en el tiempo hacia adelante para determinar el desenlace o no de embarazos múltiples y así poder identificar a aquellas mujeres expuestas y no expuestas a la técnica de reproducción asistida, y de esta manera el estudio se mueve de la exposición al evento a través de los datos de registro que ocurrieron antes del desenlace, este tipo de estudio es denominado de cohorte retrospectivo (figura 2b). Otra variante de los estudios de cohorte son estudios de cohorte ambidireccionales, como lo indica su nombre, la recolección de los datos se obtiene en ambas direcciones; este estudio puede ser útil para exposiciones que tienen desenlaces en corto o largo tiempo. Si se utiliza el mismo ejemplo anterior sobre el uso de las técnicas de reproducción asistida y su asociación con los nacimientos múltiples y se desea investigar otra variable, como es la relación con cáncer de ovario, que sería un efecto a largo plazo (38), el investigador podría mirar hacia atrás a través de las historias para conocer sobre los nacimientos múltiples y además pudiera seguir a este grupo hacia adelante para determinar si estas mujeres desarrollarán o no cáncer de ovario (figura 2b).

**b.- Ventajas y desventajas de los estudios de cohorte.** Los estudios de cohorte tienen muchas características fascinantes:

1.- A través de ellos se puede determinar tanto la incidencia como la historia natural de una enfermedad (39), mediante la evaluación de la secuencia temporal entre la causa y el desenlace, ya que el expuesto y el no expuesto están libres del evento al comienzo del estudio, particularidad que no tienen los estudios de casos y controles o los estudios transversales.

2.- Los estudios de *cohorte* son bastante útiles en la investigación de múltiples desenlaces que podrían producirse después de exponerse a un factor de exposición único. Ejemplo de esto es el fumar cigarrillos (exposición) y la producción de diferentes desenlaces como son ACV, enfisema, cáncer y enfermedades cardiovasculares.

3.- En los estudios de cohorte no se presenta el sesgo de recordado o "Recall", que es muy común en los estudios de casos y controles, y lo explicaremos más adelante (El sesgo se define como cualquier error sistemático en el diseño o conducción del estudio que puede resultar en una distorsión o error en estimar el efecto de la exposición sobre el riesgo de la enfermedad).

4.- Los estudios de cohorte son también útiles en los casos de exposiciones raras o infrecuentes, un ejemplo sería la exposición a radiaciones ionizantes o a productos químicos en el ambiente laboral (Ej. en un hospital), donde un gran número de individuos pertenecientes a esa institución están expuestos, a este producto, pero es bastante rara en la población general y de esta manera se pueden estudiar los individuos sin asignar una exposición tóxica, evitándose el factor ético.

5.- Los estudios de cohorte también reducen el sesgo de sobrevivencia, ya que en las enfermedades que son rápidamente letales es bastante difícil de precisar el factor causante.

6.- Estos estudios permiten el cálculo de la tasa o "rate" de incidencia, el riesgo relativo (RR) y la Razón de Peligro o Hazard Ratio (RP o HR), así como también determinar el riesgo atribuible o la diferencia de riesgo, y el número necesario de tratar (NNT).

7.- Adicionalmente, permiten la determinación del estudio de tablas de vidas y curvas de sobrevivencia, a diferencia de los estudios de *casos y controles* que no permiten determinar la tasa de incidencia, pero sí podrían determinar un riesgo denominado razón de ventaja u odds ratio (OR), que es una aproximación al riesgo relativo o RR, pero solo en los casos en que el desenlace sea bastante infrecuente (menos del 5%) (40).

A pesar de todas las bondades descritas, los estudios de cohorte tienen limitaciones importantes:

1.- Cuando se realizan los estudios de cohorte se puede cometer el sesgo de selección, un ejemplo sería investigar el efecto del ejercicio físico sobre las enfermedades cardiovasculares (CV), ya que los individuos atléticos también pueden diferenciarse de los sedentarios en otros hábitos como: consumo de cigarrillos, tipo de dieta y comportamiento antes las enfermedades, por lo cual hay un sesgo en la selección de los individuos atléticos en comparación a los individuos que no realizan ejercicio físico en cuanto a estas otras variables, las cuales deben ser tomadas en cuenta (40). Ambos grupos deberían ser iguales en todos los aspectos excepto por el factor de exposición de interés (en este caso el ejercicio físico).

2.- El diseño que se usa en los estudios de cohorte no es óptimo para enfermedades de muy baja frecuencia, por ejemplo ciertos cánceres o las de enfermedades del colágeno, ya que ambas enfermedades toman mucho tiempo en desarrollarse. Sin embargo, varios estudios de cohorte han tenido una importante contribución en el conocimiento de enfermedades infrecuentes en los estudios

prospectivos de Framingham Heart Study (41), nurse Health Study (14) y British Physician Study (36).

3.- Otra importante limitación es la consecuencia de pérdida de seguimiento. Los estudios longitudinales necesitan seguirse por largos periodos de tiempo, a veces décadas para que finalicen o se desarrolle el evento y tienen una probabilidad muy importante de pérdida de seguimiento, y, si esta pérdida se hace de manera diferente entre los expuestos y los no expuestos, puede haber un sesgo en su resultado final.

4.- También se evidencia que en la medida que transcurre el tiempo, el estado de exposición de los que participan en el estudio puede cambiar. Un ejemplo sería que una gran proporción de aquellas mujeres que utilizan anticonceptivos orales pueden cambiar a usar aparatos intrauterinos en el tiempo y así cambiar el resultado final de estos estudios o viceversa (42) resultando de esta manera en un sesgo.

**c.- Consideraciones con los estudios de cohorte:** Cuando se piensa en desarrollar este tipo de estudios, es importante que el investigador considere los siguientes aspectos: 1.- *¿Cuál es la población que tiene riesgo de desarrollar la enfermedad?*. Todos los participantes (expuestos y no expuesto) pueden estar en riesgo de desarrollar la enfermedad o el desenlace (39), por ejemplo, en el caso de evaluar el riesgo a desarrollar enfermedad inflamatoria pélvica, debiendo excluirse del estudio todas las mujeres con esterilización tubarica, ya que este grupo no está en riesgo de desarrollar salpingitis (43). 2.- *Definir adecuadamente la exposición.* Para ello se requiere definir desde el inicio del estudio y sin ambigüedades cuál es la exposición y como se cuantificará el desenlace, además establecer una escala que permita su gradación; ejemplo: definición de un número mínimo de cigarrillos para indicar exposición y establecer los grados en el consumo (24). 3.- *Selección de los controles adecuados y apropiados.* El grupo no expuesto debería ser similar en todos los aspectos al grupo expuesto, excepto en la falta de la exposición. El grupo no expuesto puede provenir de un origen interno, es decir de la misma área geográfica o ambiente (ej. de la misma sala del hospital) o de origen externo, es decir de diferentes áreas geográficas. En los estudios de exposición ocupacional, el hallazgo de un número adecuado de empleados en la fábrica sin la exposición a veces es difícil, por lo que se deberían escoger empleados que trabajan en otra fábrica muy similar, de la misma comunidad pero sin el factor de exposición que se está evaluando. Este es un factor

importante, ya que en ocasiones se comete el error de comparar la frecuencia de muerte por cáncer pulmonar entre trabajadores de una fábrica, con la frecuencia general en las personas de la misma edad y sexo pero proveniente de la población, esto representaría un sesgo debido a que se está comparando una población laboralmente activa con otra heterogénea (44). 4.- *El desenlace debe compararse en forma similar en ambos grupos.* El desenlace debe ser definido en forma clara, específica y de forma medible, así como también debe ser comparado de la misma manera para el expuesto y el no expuesto, para evitar el riesgo de sesgo de información o de recordado (Recall). Debería además mantenerse el anonimato en aquellos en que se determine el desenlace, de manera que se desconozca el estado de exposición de los participantes (ciegos a la exposición). La información del desenlace puede provenir de múltiples orígenes; por ejemplo en los estudios de mortalidad, a menudo es usada la muerte certificada, aunque ésta información es clínicamente válida, puede ser altamente variable. En el caso de la fuente de los desenlaces no fatales, ésta puede provenir de los records o las historias de hospitales, de compañías de seguro, registro de laboratorios, registros de enfermedades, del examen físico, etc. La clave en estos casos es que el evaluador del desenlace, desconozca cuáles son los individuos expuestos y no expuestos. 5.- *El seguimiento de los participantes en el tiempo en los estudios de cohortes es fundamental y durante su diseño, esto debe ser uno de los parámetros más críticos a considerar,* para reducir al máximo las pérdidas, ya que podría resultar en un sesgo importante, en particular cuando la pérdida ocurre en los individuos expuestos que presentan los desenlaces. Una de las mejores maneras para evitar estas pérdidas de seguimiento, sería obtener los nombres de varios miembros de la familia o amigos, que no viven con los participantes, desde el inicio del estudio, para así, poder contactarlos al momento que no podamos encontrar al sujeto en estudio, o solicitar asistencia de médicos de la familia o implementar cualquier otra estrategia que permita su fácil ubicación en caso de mudanzas o reubicaciones.

**d.- Variación de los estudios de cohorte.** Se han descrito varias variantes de los estudios de cohorte, que se describen a continuación:

**1.- Los estudios de series en el tiempo o los estudios antes y después.** En estos casos los investigadores pueden tomar medidas en los participantes expuestos y no expuestos, como por ejemplo, tomar las medidas previa de la exposición a

un factor de riesgo en ambos grupos y luego se repite la medida después de ser expuesto al factor de riesgo con la finalidad de compararlos. En estos estudios no deben modificarse las medidas que fueron asignadas desde el inicio del estudio, es decir que un valor de laboratorio asignado como alto al inicio, debe mantenerse de igual manera hasta su finalización (45). Otra particularidad de estos estudios de series son las tendencias seculares, producidas por las estaciones, las cuales podrían cambiar la frecuencia de las enfermedades como por ejemplo los cambios seculares en la aparición de neumonías o diarreas, que pudieran afectar los resultados y por último es necesario conocer los periodos de lavados, para evitar el efecto de las drogas o medicamentos con efecto residual que se podrían mantener en el periodo inicial de observación (40)

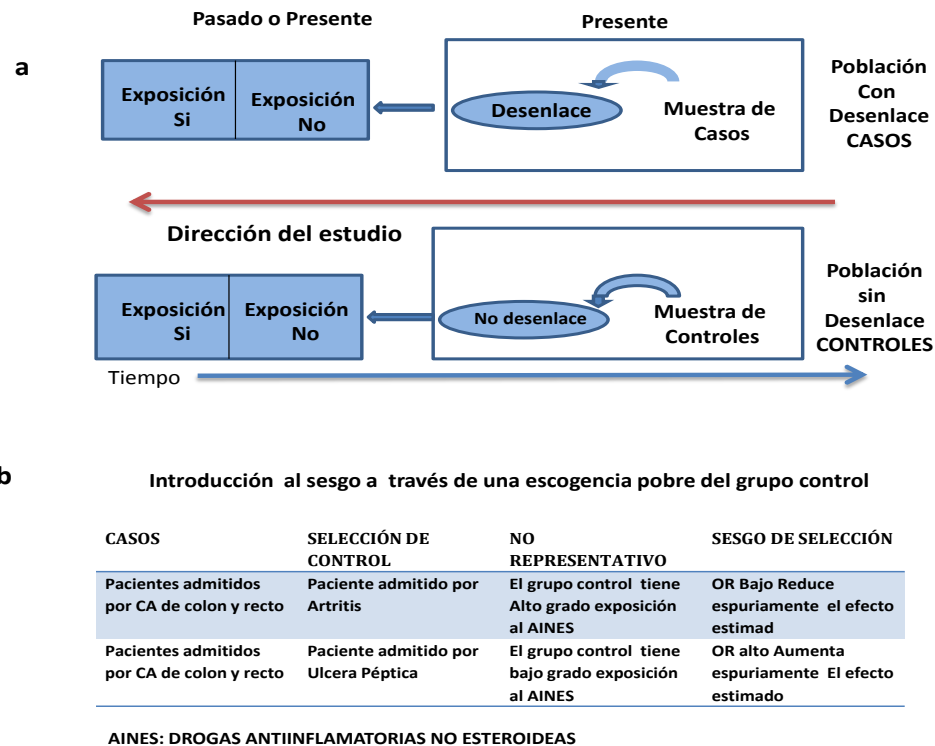
**2.- Estudios de casos y controles anidado.** Los estudios de cohorte algunas veces pueden generar otros estudios, el más frecuente es el **estudio de casos y controles anidados** (44,46). Un ejemplo de este tipo de estudio sería que desde el inicio del estudio de cohorte, se tome una muestra de sangre a todos los participantes y se almacene hasta su culminación. Una vez finalizado, los individuos que desarrollaron el desenlace o evento de interés, constituirían **los casos del estudio anidado**. Luego el investigador selecciona las muestras en forma aleatoria, de todos los participantes que no han desarrollado el desenlace de interés (conformado el grupo control anidado) y en ellos se realizan ensayos más específicos, es decir solo en los casos y controles tomados aleatoriamente y no del grupo total inicial de cohorte expuesto y no expuesto. Los controles son generalmente pareados con los casos por las características demográficas como son edad y sexo (8,47) (figura 2c).

La indicación de los estudios de cohorte es ensayar hipótesis de causalidad y de riesgo, ya que la exposición precede al desenlace, por lo tanto, se busca la causa de una enfermedad en la medicina clínica; otra indicación, es que permiten medir la incidencia de una enfermedad o condición, con la obtención de tasas de incidencia de la enfermedad o condición en estudio, permitiendo Estudiar la Historia Natural de la enfermedad desde su causa hasta el efecto que produzca (23).

## IIB.-Estudios de casos y controles

Este tipo de estudio es observacional, primero se identifica un grupo de sujetos con cierto tipo de desenlace o enfermedad y otro grupo control sin el desenlace o evento y después se evalúa en forma retrospectiva en el tiempo (por ejemplo la historia clínica) a fin de encontrar si fueron sometidos a una exposición o al factor de riesgo asociado con la enfermedad en estudio o desenlace. Son estudios que se utilizan para explorar enfermedades infrecuentes o raras (6). En este tipo de estudio la dirección es hacia atrás, es decir se comienza con el evento, desenlace o enfermedad y a partir de ahí, se mira hacia atrás, en el tiempo a fin de explorar la exposición que pudo desencadenar el evento. Como se evidencia en la figura 1b, el investigador define a un grupo con el desenlace (Ej. cáncer de ovario o infarto del miocardio) identificado como *casos*, y un grupo sin el evento o desenlace identificado como *grupo control*. A partir de este momento el investigador mediante diferentes herramientas, como por ejemplo la revisión de historias clínicas, entrevistas u otro medio, determina la prevalencia o la frecuencia de exposición al factor de riesgo, por ejemplo el uso de anticonceptivos orales o hipertensión arterial, respectivamente. Si la prevalencia de exposición es más alta entre los *casos* que entre los *controles*, la exposición está asociada con un aumento del desenlace o evento (6,48, 49) (figura 3a)

Debido a que en los estudios de *casos y controles* falta el denominador en el cálculo, es decir la población a riesgos, los investigadores no pueden determinar o calcular la "rate" o tasa de incidencia, riesgo relativo (RR), ni el riesgo atribuible (RA); en su lugar pudieran determinar la Razón de Chance o ventaja "Odds Ratio (OR)" que son medidas de asociación utilizadas en este tipo de estudios (27), derivado de la probabilidad de que ocurra un evento o enfermedad en los individuos a riesgo, contra la probabilidad de que dicho evento no ocurra o no haya ocurrido en los individuos sin el factor de riesgo. Cuando la tasa o "rate" de incidencia o RR de un desenlace particular en la población de interés, es relativamente baja (usualmente inferior al 5% en ambos grupos, expuestos y no expuestos), aquí la OR es considerada como un buen estimador del RR (48).



**Figura 3.** Estudios de casos y controles. 3a Relación entre la exposición y el desenlace. 3b Riesgo de sesgo en relación con el grupo control

Los estudios de *casos y controles* son ideales para desenlaces raros los cuales tomarían largo tiempo en desarrollarse, tales como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer. La escogencia de los *controles* debe ser similar a los *casos* en todos sus aspectos, excepto en el desenlace, la escogencia de un grupo *control* de manera inapropiado corre el riesgo de arruinar este tipo de estudio. Adicionalmente, en estos estudios puede ocurrir el sesgo del *recall*, este sesgo se define como una mejor recolección de exposición entre los *casos* que entre los *controles*, esta es una deficiencia de estos estudios y es necesaria hacer uso de la memoria de exposición. Las epidemias de las enfermedades transmitidas por los alimentos son los prototipos de los estudios de *casos y controles*; por ejemplo en un buque o crucero donde el universo completo de aquellos a riesgo de una enfermedad es conocido, porque ellos han tenido síntomas como vómitos, diarreas y náuseas, que en este caso serían los *casos*, se preguntaría acerca de una posible exposición a un alimento y también se investigaría en aquellos que no presentaron estos síntomas (*grupo control*). Si una alta proporción de individuos enfermos reportan haber comido un

alimento en particular, en mayor proporción que aquellos que están sin los síntomas, entonces este alimento se convierte en el factor sospechoso de los síntomas (50).

**a.-Ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles.** Los estudios de *casos y controles* son efectivos y eficientes para la investigación de enfermedades que tienen un periodo de latencia bastante largo, como en el caso del cáncer o enfermedades cardiovasculares, es decir enfermedades que requerirían de muchos años de seguimiento mediante estudios de cohorte. Los estudios de cohorte pueden ser más eficientes, cuando la tasa o "rate" de exposición es bastante baja, ya que en los estudios de *casos y controles* los investigadores necesitarían examinar muchos casos y controles, para poder encontrar uno que haya sido expuesto al factor de riesgo o de exposición; por ejemplo, es realmente impráctico realizar en África estudios de *casos y controles* donde se pretenda evaluar la relación de los anticonceptivos orales, con la transmisión de VIH-1, ya que su uso en África es bastante bajo.

Como regla general se acepta que los estudios **de casos y controles** son más eficientes cuando la incidencia de desenlace, es más alta que la prevalencia de exposición. Otra de sus ventajas, es que para realizarse ameritan menos tiempo, menos esfuerzo y no son tan costosos como los de cohorte.

Se considera que la principal debilidad de los estudios de *casos y controles*, es la escogencia apropiado del grupo control. Se ha descrito que existen dos importantes factores que afectan su validez:

1.-La escogencia del grupo *control* y

2.- La forma como se obtiene la historia de exposición, lo que los hace ser más vulnerables para producir sesgo. Siendo estos aspectos factores críticos para el buen desarrollo de estos estudios, a continuación se discutirán más a fondo:

#### **b.- Selección de Casos y Controles:**

**1.- Grupo de casos** Todos los casos de una población teóricamente podrían ser incluidos en un estudio de *casos y controles*, sin embargo por razones prácticas solo una muestra es seleccionada, por lo que la selección se convierte en un factor importante. Así, como aspecto inicial, debería establecerse como se seleccionará la muestra, a través de una definición clara del desenlace que va a ser estudiado, incluyendo por ejemplo sistemas de diagnóstico clínico, resultados de laboratorio y otros métodos a utilizar. Los investigadores, además, deben detallar los criterios de elegibilidad, tales como: rango de edad, localización geográfica de los *casos* (clínica, hospital o estudios basados en una población); se deberían reunir los datos de **casos de incidencia** más que de **casos prevalentes** (51), y considerar también cambios del patrón diagnóstico que puede ocurrir en el tiempo, por ejemplo, el diagnóstico reciente es más consistente, que el obtenido en periodos iniciales.

**2.- Grupo control:** este grupo debe proporcionar el terreno basal de la exposición esperada en el grupo de **casos y controles** que se está estudiando, y debería estar libre de enfermedad o desenlace, pero a la vez, debe ser representativo de la población de riesgo, que eventualmente podría convertirse en **casos**. La selección de los controles debe ser independiente de la exposición que se está investigando. Un ejemplo hipotético sería un estudio **de casos y controles** con drogas anti-inflamatorias (AINES), para la prevención del cáncer (CA) de colon y recto. El estudio mediría el uso previo de AINES por los pacientes admitidos al hospital con (casos) y sin

(controles) CA de colon y recto; si el grupo *control* proviene de un servicio de reumatología, pudiera esto ser considerado como un sesgo, ya que los individuos con artritis usan en forma más frecuente los AINES que la población general. Tal nivel alto de antiinflamatorios en el grupo control va a afectar el cálculo de la razón de ventaja u OR, que probablemente será espuriamente baja, ya que los AINES reducen el riesgo de CA en el grupo *control*, es decir que si el investigador no selecciona el grupo *control* independiente de la exposición, va a dar como resultado un sesgo en cualquier dirección (ver figura 3b) (51). También están los estudios de casos y controles con el sesgo de selección que es introducido por la forma en la cual los participantes son escogidos en un estudio. Los investigadores pudieran reducir el sesgo de selección por minimizar el juicio en el proceso de su escogencia, por ejemplo, si el grupo de *casos* incluye todos los individuos afectados en una región geográfica específica, el grupo *control* podría escogerse en forma aleatoria de la población general de la misma área de selección de los *casos*; un estudio de *casos y controles* de este tipo sería la evaluación del uso de anticonceptivos orales y el CA de mama de todas las mujeres de edad entre los 20- 54 años diagnosticadas recientemente y que viven en 8 diferentes áreas geográfica de Estados Unidos. Un excelente grupo control (aunque no siempre factible) serían las mujeres de la misma edad seleccionados en forma aleatoria a través del discado telefónico y de las mismas áreas geográficas sin CA de mama (52).

#### **c.- Medidas de información de la exposición:**

En los estudios de *casos y controles* los participantes podrían no recordar con precisión la exposición ocurrida especialmente en aquellas que han acontecido mucho tiempo atrás, además, los *casos* a menudo recuerdan más la exposición a los factores de riesgo a diferencia de los *controles*; esta diferencia de recordar la exposición es lo que se llama *sesgo de información, de recordación o Recall* (49). Por ejemplo, en el estudio de cáncer de mama y el uso de anticonceptivos orales (52), el investigador pregunta a las participantes por la exposición previa a los anticonceptivos orales, y las mujeres con el cáncer de mama podrían recordar más que los controles, ya que conocen que esta podría ser la causa de su cáncer, y así identificarían claramente el anticonceptivo ingerido como factor de riesgo del cáncer de mama, por lo que recordarían la ingesta de esta hormona más fácilmente que el grupo *control*, a quienes se le dificultaría más el recordar si lo han ingerido. Este Sesgo de Recall o de

rellamado generado por la exagerada relación entre los anticonceptivos y el cáncer de mama no es fácil de eliminar, una forma de evitar este sesgo, es tratar de que los investigadores que recogen los datos, desconozcan si los sujetos son casos o controles (53).

#### d.- Control para las variables de confusión.

Un factor de confusión ocurre cuando el investigador concluye falsamente que una exposición particular es la causa y que está relacionada a la enfermedad, sin haber realizado ningún ajuste para otros factores que están interviniendo y que son también conocidos como factores de riesgo para esta enfermedad en particular y por tanto, asociados a la exposición. Los estudios de **casos y controles** necesitan corregir los sesgos de las variables de confusión, sesgo que puede ser tratado en la fase de diseño del estudio al restringir o *parear los casos con los controles*. Pero el investigador generalmente prefiere manejar este sesgo en la fase de análisis de los datos con técnicas analíticas, tales como regresión logística o estratificación de las variables por la técnica de Mantel-Haenszel (48, 49, 53).

Los estudios de casos y controles estudian los factores de riesgo de una enfermedad en particular, permitiendo de esta manera, estudiar los problemas de salud que requieren un abordaje relativamente rápido, como es el estudio de enfermedades con más de un agente etiológico causal. Permiten comparar un factor sospechoso o factor de riesgo de exposición en un grupo que ya tuvo el desenlace (caso) con respecto a un grupo que no lo ha presentado (control), y de esta manera poder examinar un sin número de factores de riesgo o de protectores (23).

### III.- Estudios experimentales

Los estudios experimentales pueden a su vez ser estudios no aleatorizados o cuasi- Experimentales y Estudios antes-después (o pre-post), estos se describen a continuación:

#### III. A.- Estudios no aleatorizados o cuasi-experimentales:

Son estudios de evaluación o de intervención sin asignación aleatoria. En algunos estudios experimentales a veces no se escoge la muestra en forma aleatorizada en relación a su exposición, un

ejemplo de estos estudios es la estrategia de tratamiento o de prevención, aquí en lugar de usar técnicas aleatorizadas, el investigador utiliza a menudo otros métodos tales como la asignación alternada (54). Así son los estudios de The US Preventive Service Task Force (54) y Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (55), los cuales están catalogados como un estudio clase II -1 (ver tabla 1) con menos rigor científico que los estudios aleatorizados, pero sin embargo son estudios analíticos. La ventaja de estos estudios es que incluyen grupo de controles recurrentes y tienen la precisión en catalogar los desenlaces para ambos grupos, sin embargo no están exentos de sesgo ya que no fueron aleatorios

Los estudios cuasi-experimentales tienen varias particularidades: 1.- Son estudios de intervención en humanos donde no se puede manipular la exposición; 2.- Como en cualquier experimento hay una variable de 'exposición' y de 'respuesta' y una hipótesis a contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de intervención, ni al grupo control; 3) No se puede garantizar que los grupos comparados sean equivalentes en los otros aspectos además de la exposición e intervención, por lo que la validez interna (que se refiere a si el estudio mide lo que realmente debe medir) del estudio este comprometida.

Su indicación es el uso de vacunas en una población expuesta a un agente tóxico, así como el estudio de componentes nutricionales en personas expuestas al riesgo de déficit nutricional.

#### IIIB.- Estudios antes-después (o pre-post):

Estos estudios se caracterizan porque cada individuo se compara consigo mismo, es decir, él es su mismo control. Ejemplo de este tipo de estudios es la evaluación de la eficacia de la cirugía de cataratas en un grupo consecutivo de pacientes, que se evalúan antes y después de la intervención, y otro ejemplo es el impacto de la normativa de restricción de consumo de tabaco en lugares públicos y determinación del número de fumadores antes y después de introducir la normativa (7).

#### IIIC.- Estudios experimentales clínicos aleatorizados o patrón de oro (RCT)

Los experimentos clínicos aleatorizados (RCT) son un tipo especial de ensayo clínico en el cual la asignación a la exposición o intervención es

a

¿Como saber si un tratamiento o intervención es o no eficaz ?

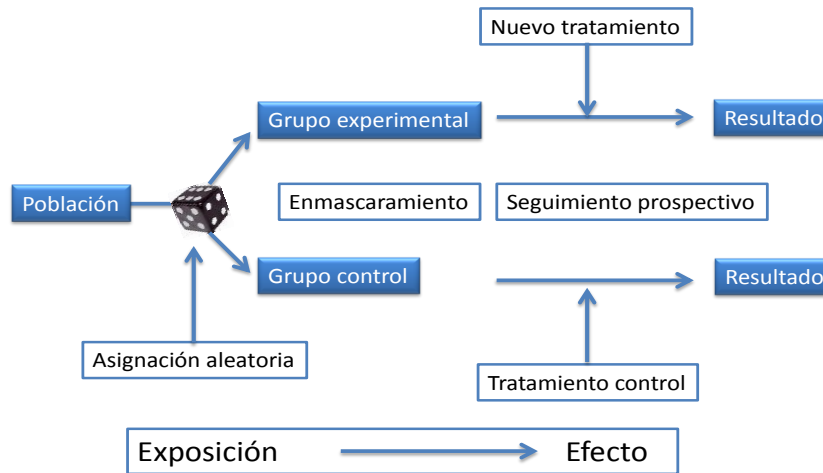
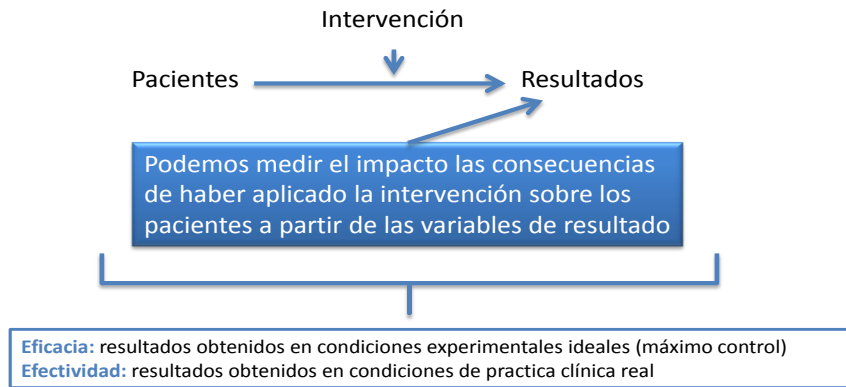


Figura 4. Estudios experimentales clínicos Aleatorizados o Patrón de oro. 4a Eficacia y efectividad de un estudio. 4b Ensayo clínico aleatorizado y controlado

determinado por aleatorización o por puro chance. A través de estos estudios se evita el sesgo de selección y de confusión. Este diseño se aproxima a un experimento controlado sobre la base científica, se asemeja a un estudio de cohorte en varios aspectos con la importante excepción de que en este caso, el investigador asigna la o las exposiciones (ej. dar un tratamiento u exposición) en forma aleatoria (ver figura 1a). Esta asignación al azar permite confiar en que la única diferencia entre los grupos de estudio, sería quienes van a recibir la intervención y quienes no la van a recibir, y por lo tanto, cualquier diferencia entre los grupos al final del estudio, es atribuida a la intervención aplicada (inferencia causal). Son diseños elegantes, pero pueden tener sesgo aunque muy bajo como cualquier otro tipo de estudio, sobre todo en la determinación del desenlace y cuando no es

apropiadamente implementado. Una de sus fortalezas es que elimina el sesgo de confusión en ambos grupos: los conocidos y los desconocidos. En conclusión, si estos estudios se aplican apropiadamente son estadísticamente eficientes, libres de sesgo y útiles para examinar los efectos (ver figuras 4a y 4b). Ejemplo de estos estudios son los grandes estudios de intervención multicentrico, aleatorizados, que se practican en diversos países usando diferentes tipos de intervención o tratamiento en comparación con un grupo sin intervención, con tratamiento placebo o que reciben un tratamiento tradicional que ha sido aplicado anteriormente, para saber si el nuevo tratamiento o intervención es más efectivo que el placebo, o el tratamiento tradicional o el grupo sin tratamiento.

Estos estudios también tienen sus limitaciones, como es la validez externa, es decir, que se puedan o no generalizar sus resultados a otras poblaciones que son diferentes a las del estudio. Si los RCT son apropiadamente realizados tienen buena validez interna, ya que miden lo que realmente se quiere medir, pero no gozan de *validez externa* que se asocia con la extensión que tiene un resultado obtenido y su generalización a otras poblaciones. Otra limitación de estos estudios de RCT es que incluyen solo voluntarios que aprueban un proceso de "screening" antes de ser incluidos en el estudio, por lo tanto, aquellos que son voluntarios en el estudio son totalmente diferentes de aquellos que no lo son. Además son Estudios muy costosos y no pueden ser usados en algunos estudios donde hay exposición a sustancias dañinas (toxina, bacterias u otras noxas), por razones éticas (53).

Los estudios experimentales aleatorizados están indicados cuando se quiere determinar si las modificaciones en una variable independiente (la cual se encuentra bajo el control del observador) como sería el medicamento que se va a estudiar o una intervención que se va a aplicar, asignada al azar, puede modificar algún desenlace (variable dependiente o variable desenlace) (23). Este estudio constituye el primer paso para la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. También es usada para la investigación que es efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas de un nuevo medicamento.

En la Caja 1a se resumen la jerarquía de la evidencia científica en donde los experimentos clínicos aleatorizados y los metaanálisis ocupan la mejor evidencia científica de todos los tipos de estudios y en la caja 1b se evidencia los niveles de evidencia en la investigación clínica. Ver también figura 1a

**IV.-Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.**

Es un análisis estadístico cuantitativo de los resultados de estudios separados, que han sido obtenidos y examinados de orígenes diferentes y han conducido a un resumen cuantitativo estadístico de sus resultados. Los metaanálisis tienen un componente cualitativo (Ej. clasificación de los estudios de acuerdo a determinadas características capaces de influenciar

los resultados tales como su diseño, calidad de los datos, así como ausencia de sesgo y estado de obtención de los datos, si fueron completos o parciales) y un componente cuantitativo (Ej. extracción y análisis de la información numérica, resumen de la efectividad de los tratamientos) (56).

Este estudio se usa como un estimador preciso de la magnitud del efecto y de la variación del mismo efecto en diferentes poblaciones estudiadas, así su indicación es cuando se quieren explorar las causas de variación (heterogeneidad) entre estos diferentes estudios, de intervención sobre la enfermedad y la salud, así como sus riesgos basales (23). También en estos estudios de metaanálisis se resume en forma válida y precisa la dirección y magnitud de los resultados de múltiples estudios primarios.

**V.-Estudios de análisis económico.**

Permiten llevar a cabo un análisis cuantitativo de los costos y de los beneficios entre diferentes alternativas existentes para el abordaje de un problema clínico, por lo que se resume en una razón



NIVEL DE EVIDENCIA A	Datos derivados de múltiples Ensayos Clínicos Aleatorizados o Metaanálisis
NIVEL DE EVIDENCIA B	Datos derivados de Simple Ensayos Clínicos Aleatorizados o Estudios no Aleatorizados
NIVEL DE EVIDENCIA C	Consenso de Opinión de Expertos y/o Pequeños Estudios, Estudios Retrospectivos o de Casos y Controles, Estudios Transversales y Series de Casos

Caja 1. La jerarquía de la evidencia científica



cuyo denominador son los desenlaces y cuyo numerador son los costos, es decir, la razón de costo-efectividad; y se puede expresar como costo por unidad de efecto en la salud o en beneficio económico neto, tanto si la consecuencia como los costos son llevados en unidades monetarias. Los análisis de costo-efectividad comparan los costos de diferentes métodos para obtener la misma efectividad, y los análisis de costo- beneficio valoran los beneficios en la salud en unidades monetarias y la comparan con los costos de la intervención (23).

Estos estudios económicos se indican cuando se quiere conocer el Costo-Beneficio, Costo-Utilidad y Costo-Efectividad de las diferentes intervenciones aplicadas a los individuos y a una población.

#### VI.- Estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia.

La Farmacoepidemiología es la rama de la epidemiología que evalúa el uso y el efecto de medicamentos en un número grande de pacientes, por lo que su finalidad es la evaluación de la seguridad de los medicamentos. La Farmacovigilancia es cuando los estudios se realizan después de que la medicina ha sido lanzada al mercado. Se definen las diferentes fases que se sigue en la clínica para evaluar los medicamentos. Los experimentos clínicos aleatorizados son el pilar fundamental para la evaluación de la eficacia y efectividad de un medicamento, sin embargo no son la mejor opción para evaluar los efectos secundarios, especialmente si son poco frecuentes; en estas condiciones, los estudios observacionales analíticos son de gran utilidad. Sin embargo, dada la falta de aleatorización, es imprescindible evitar sesgos y controlar el efecto de factores de confusión para obtener resultados válidos. Estos estudios son los que permiten establecer una relación causal entre efectos adversos y medicamentos (23). La indicación es conocer la efectividad, farmacodinamia, distribución y toxicidad de las diferentes sustancias y medicamentos que se administran a la población e individuos.

Como todos los estudios que se han expuesto anteriormente tienen diferentes formas de evaluar los desenlaces o las medidas de desenlaces o de eventos, se realizará una revisión de estas medidas de desenlaces de los eventos.

#### VII. Formas de medidas del desenlace.

La identificación y la cuantificación del desenlace es ampliamente utilizado, sin embargo esta terminología es sumamente complicada para los investigadores y sus lectores, ya que por ejemplo el término tasa o "rate" (como la tasa de mortalidad materna) ha sido con mucha frecuencia mal usada en los artículos de las revistas científicas y textos a través de varias décadas, ya que a menudo es usada en forma intercambiables con la de la proporción y la razón (7). En la figura 5a se presenta una clasificación y definición de estos términos (6) y en la figura 5c un resumen de formulas útiles para el calculo del desenlace. A continuación se tratará de analizarlos uno a uno:

#### VIIA.-Proporción.

Es a menudo utilizado como sinónimo de tasa pero a diferencia de ésta, la *proporción* no tiene el componente en el tiempo, pero similar a la tasa, la *proporción* tiene el numerador incluido en el denominador (57), es generalmente expresado en porcentaje, y el numerador y el denominador tienen la misma unidad, por lo que al dividirse queda eliminada unidad de medida. Así, en esta expresión queda una dimensión sin cantidad, es decir un número sin unidad. Un ejemplo de proporción es la prevalencia identificada como un 27% de riesgo para tuberculosis, este número indica cuantos pacientes de la población están a riesgo de esta condición, en un momento particular (27%), ya que aquí no está involucrada la participación de nuevos casos en un tiempo determinado, y la prevalencia es más propiamente considerada como una proporción que como una tasa. Finalmente, es importante mencionar que ambas, la tasa y la *proporción* son consideradas como razones, pero lo opuesto no es verdadero. En algunas razones el numerador no está incluido en el denominador, por ejemplo en la razón de mortalidad materna, que incluye mujeres que murieron de causas relacionadas al embarazo en el numerador, sobre las mujeres con partos de nacidos vivos, en el denominador usualmente, 100.000; no todas las mujeres incluidas en el numerador son incluidas en el denominador, por ejemplo mujeres que murieron de embarazos ectópicos no podrían ser tomadas como partos de nacidos vivos por lo cual aquí está la diferencia de razón y tasa o "rate".

**VII B. Tasa.**

Es la medida de la frecuencia de un evento en la población, tal y como se muestra en la figura 5a. El numerador (aquellos con el desenlace o evento de la tasa debe estar contenido en el denominador (que comprenden todos aquellos con el riesgo del evento o desenlace). Aunque todas las razones se caracterizan por un numerador y un denominador, la tasa o "rate" tiene dos características que la identifica como son: el tiempo y un multiplicador. La tasa o "rate" indica el tiempo durante el cual el evento ocurre y tiene un multiplicador común de base de 10, produciendo así un número en el tiempo. Un ejemplo de esta es la **tasa de incidencia**, indicando el número de nuevos casos de una enfermedad que ocurren en una población a riesgo sobre un intervalo de tiempo, por ejemplo la tasa de 10 casos de cáncer por 100.000 personas al año

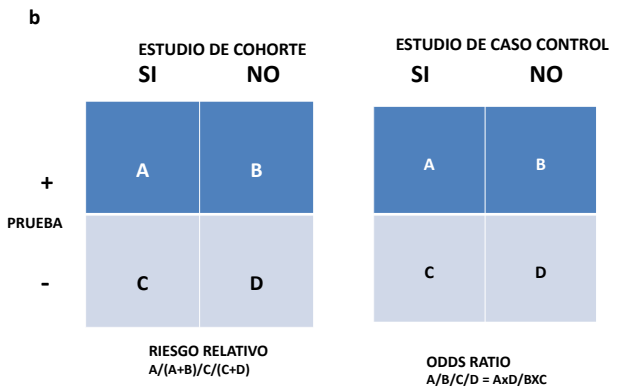
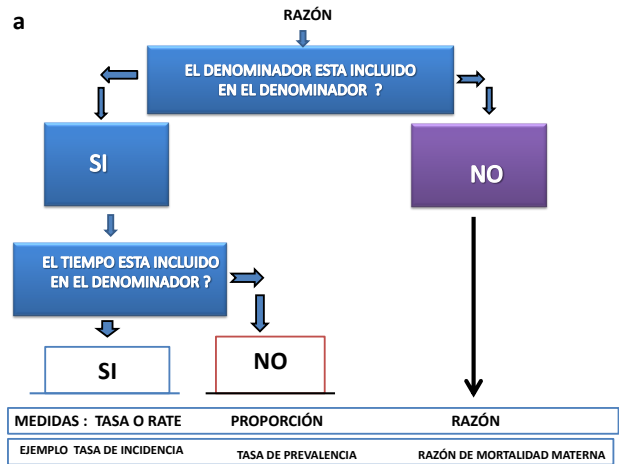
**VII C. Razón.**

Es el valor obtenido por dividir un número entre otro (58), estos dos números el numerador y el denominador pueden estar o no relacionados. Basados en las características y su relación entre del numerador y el denominador, la Razón a su vez puede dividirse en dos grupos: 1.- Aquellos en el cual el numerador está incluido en el denominador la cual puede a su vez considerarse como **Tasa o "Rate"** y Proporción 2.- En aquellos donde el numerador no está incluido en el denominador como es la razón de mortalidad materna ver figura 5a

**VIII. Medidas de asociación.**

Los tipos de medidas usadas para definir una asociación entre la exposición y el evento o desenlace dependen del tipo de dato. Para datos con variables categóricas el riesgo relativo (RR) y la odds ratio (OR) o razón de ventaja o chance, son las más comúnmente usadas y estas describen la relación entre la exposición y el desenlace o evento resultante. A continuación se discuten:

**Riesgo relativo (RR).** También llamado razón de riesgo, muy útil y se refiere a la frecuencia de eventos que ocurren en el grupo expuesto dividido sobre la frecuencia de eventos en el grupo no expuesto. Si la frecuencia de eventos es la misma en ambos grupos, el riesgo será igual a la unidad,



**c**

	Presente	Ausente
Grupo Intervenido	a	b
Grupo Control	c	d

- Tasa de eventos en el control=  $c/(c + d)$
- Tasa de eventos en el grupo intervenido= $a/(a+b)$
- Reducción de riesgo absoluto (RRA):  $(c / c+d) - (a / a+b)$
- Riesgo relativo (RR):  $(a / a+b) / (c / c+d)$
- Reducción de riesgo relativo (RRR):  $1 - RR$
- Odds ratio (OR):  $(a / b) / (c / d)$
- Número necesario para tratar (NNT):  $(1 / RRA) \times 100$

**Figura 5.5a** Algoritmo para diferenciar la tasa, proporción y razón 5b: En el estudio de caso control. La odds ratio puede ser usada para aproximarse al riesgo relativo sobre la asunción de que la enfermedad es rara. 5c. Fórmulas útiles en los desenlaces.

indicando que la asociación de eventos en ambos grupos es la misma. Por contraste, si el evento o

desenlace es más frecuente en el grupo expuesto que en el no expuesto, la riesgo será mayor a la unidad, esto implica que existe un aumento del riesgo asociado en el expuesto e inversamente si la frecuencia de eventos o enfermedad en el grupo expuesto es menor con relación al no expuesto luego el riesgo relativo será menor que la unidad, lo cual implica un efecto protector de la exposición. El **RR** se utiliza en los estudios de cohortes, esta razón de riesgo es definida como la razón de la incidencia de enfermedad en el grupo expuesto dividido por la incidencia de enfermedad en el grupo no expuesto (ver figura 5b). El RR puede ser calculado en los estudios de cohortes como son por ejemplo el estudio del Corazón de Framingham donde los sujetos con cierta exposición tal como hipertensión, hipercolesterolemia fueron seguidos prospectivamente para saber los eventos cardiovasculares en sujetos con o sin exposición. La incidencia de eventos cardiacos en los sujetos con y sin exposición era luego usada para calcular el RR y determinar si la exposición era un factor de riesgo en la producción de estos eventos. (37, 39, 54).

**Razón de chance o ventaja o razón de productos cruzados u odds ratio (OR).** La OR tiene un significado diferente según sea el tipo de estudio. En estudios de caso control, se utiliza como medida de asociación, e indica el chance de exposición en el grupo de casos o con la enfermedad, dividido entre el chance de exposición en el grupo control. Como se describe arriba, los sujetos son seleccionados sobre la base del estado de la enfermedad en el estudio de casos y controles, por lo tanto no es posible calcular la frecuencia o tasa de desarrollo de una enfermedad dada que no se conoce la presencia o la ausencia de la exposición, así la OR es a menudo usada como una aproximación del riesgo relativo en los estudios de casos y controles. Ejemplo de ello, es un estudio de casos y controles realizado para evaluar la relación de la ingesta de azúcar artificial y el cáncer de la vejiga. La razón de chance o de ventaja (odds) de azúcar artificial consumida en los casos y controles, fue usada para calcular la razón de ventaja u odds ratio y así determinar si la azúcar artificial estaba asociada con el cáncer de vejiga. Sobre la asunción de que esta enfermedad es considerada que es bastante rara (CA de vejiga), la razón de ventaja da un estimado estable no sesgado del riesgo relativo (figura 5b). También la razón de ventaja es usada en losl estudio casos y controles anidado dentro de un estudio de cohorte también se aproxima al riesgo relativo aun cuando la asunción de la enfermedad rara no es mantenida. Si en los estudios de los casos y controles tienen la misma

OR o razón de chance de tener el evento en los expuestos a la exposición, y en los no expuestos entonces la OR será igual a unidad, lo cual indica que no tiene ningún efecto. Si los casos tienen mayor chance de eventos en el grupo expuesto a la exposición que los no expuestos o controles, luego la OR será mayor de la unidad, lo que implica un riesgo mayor asociado a la exposición, similarmente si la OR es menor de la unidad indica un efecto protector de la exposición.

La OR puede ser calculada también en los estudios transversales, así como los de de cohorte y en los experimentos clínicos aleatorizados o RCT. Aquí la OR o razón de ventaja de eventos es la razón a favor del desenlace en el expuesto frente al no expuesto. De la misma manera la OR es utilizada en los metaanálisis, en donde tenemos reunidos muchos estudios los cuales se totalizan en forma de OR total. Sin embargo hay que hacer la aclaración de que la OR no indica el Riego Relativo (RR), cuando la proporción del desenlace es mayor del 5 al 10% , por lo tanto este término tiene poca relevancia clínica o significado cuando la tasa de incidencia es alta (57).

La OR en los estudios de casos y controles, es definida como el chance de que ocurra o haya ocurrido un evento o una enfermedad en el grupo expuesto al riesgo dividido, sobre el chance de que dicho evento o enfermedad no haya ocurrido en el grupo no expuesto o grupo control (ver figura 5a). Como se describió anteriormente, los sujetos son seleccionados sobre la base de la enfermedad en los estudios de casos y controles, por lo tanto no es posible calcular la frecuencia de desarrollo de la enfermedad dado que no sabemos si hay la presencia o la ausencia de exposición. Así la OR es a menudo usada para aproximarse al riesgo relativo en estudio de casos y controles en el cual la frecuencia de la enfermedad es menor al 5%.

En la figura 5b podemos observar que si la enfermedad es rara, tal que A es mucho menor que B y C también es mucho menor a D entonces  $A/(A+B)$  se aproxima a  $A/B$  y  $C/(C+D)$  se aproxima a  $C/D$ , en esta situación el riesgo relativo es igual a  $(A/B)/(C/D)$  el cual al desarrollar esta expresión nos resulta  $(A \times D)/(B \times C)$  que es igual a la OR.

La razón de ventaja o chance es un concepto probabilístico, íntimamente relacionado con la probabilidad siendo el cociente de la probabilidad (p) de que un evento suceda con respecto a la probabilidad de que este evento no suceda (1-p) resultando que la OR de un evento es igual a  $p/(1-p)$ . Este cociente, se puede expresar como un número

entero tal como "Oportunidad" o ventaja que son observado en los juegos de azares tal como obtener 1 en 6 al lanzar un dado, pero para fines técnicos la división se puede realizar para alcanzar un número real positivo dando este cociente  $1/6 = 0.166$ . También la razón de oportunidad o ventaja son el cociente de no-ocurrencia a ocurrencia de un evento. Si el cociente de ocurrencia de una enfermedad es  $1/10 = 0,1$  (10%) que es igual en chance a 1 en 9 o lo que es lo mismo al chance  $1/9=0,11$ , por lo tanto el cociente de no ocurrencia tendrá una probabilidad de  $9/10=0,9$  (90%) y el chance de no ocurrencia será de  $9/1 = 9$ .

Existen otras medidas como: 1) **Riesgo absoluto**. El RR y la OR no permiten una medida de riesgo para compararla con el estándar o control en forma absoluta Sin embargo algunas veces es deseable conocer el riesgo absoluto. Por ejemplo un 40% de aumento del riesgo en enfermedad cardiaca debido a una particular exposición, no nos permitirá saber la probabilidad que la exposición en un paciente individual conduzca a la enfermedad cardiaca. 2) **Reducción del riesgo atribuible (RRA) o diferencia de riesgo (DR)**. Es una medida absoluta de riesgo y esta representa por el exceso de riesgo de enfermedad en aquellos expuestos tomando en consideración la frecuencia basal de la enfermedad. El riesgo atribuible es considerado y definido como la diferencia entre la tasa de incidencia de eventos del grupo expuesto frente al grupo no expuesto:  $DR \text{ O } RRA = RR \text{ EXPUESTO} - RR \text{ EN EL NO EXPUESTO}$ . 3) **El riesgo atribuible a las poblaciones** es usado para describir el exceso de frecuencia de la enfermedad en la población total estudiada de los individuos expuestos y los no expuestos que se atribuyen a la exposición. Esta medida es calculada por multiplicar el riesgo atribuible por la proporción de individuos expuestos en la población:  $RA \text{ POBLACIÓN} = RRA \text{ O } DR \times \text{proporción de expuestos en la población}$ . 4) **Número necesario de tratar (NNT)**. Es el número de pacientes que deberíamos tratar para prevenir un evento adverso o una muerte, enfermedad o una recaída y es a menudo usado para presentar los resultados en los experimentos clínicos aleatorizados Este NNT es el recíproco de la Reducción del riesgo absoluto o RRA o la DR y es igual a:  $NNT = 1/ RRA = 1/ (RRA \text{ Control} - RRA \text{ Expuesto o Tratado})$  este denominador es igual a la frecuencia o rata de eventos adversos absoluto en el grupo placebo menos la rate de eventos adversos absoluto en los pacientes tratados. También se puede representar así:  $100/RRA$  (donde el RRA está representado en %) o también  $1/RRA$  (cuando el RRA está representado como proporción).

Esta medida puede ser usada en estudios de intervención incluyendo grupos tratados y en grupos de prevención. El estimado para el NNT está sujeto a considerables error y es generalmente presentado con intervalos de confianza al 95% para que ser interpretado correctamente. 5) **Número necesario de daño (NNH)**. Es el número de pacientes que deberías ser expuesto a un factor de riesgo o tratados sobre un periodo específico de tiempo para que se produzca un efecto colateral o de daño en un paciente. En otras palabras ocurrencia de enfermedad, reacción adversa o recaída Un ejemplo sería si uno espera que 5 pacientes de 100 pacientes presenten fatiga como efecto colateral adverso cuando reciban un beta bloqueantes entonces uno debería de tratar 20 pacientes para causar un efecto colateral de fatiga luego el NNH es 20 que es igual  $100/ 5$ . Mientras menor es el NNH peor es factor de riesgo o el tratamiento que está recibiendo, es un factor de detrimento de los factores de riesgo o de un tratamiento recibido y es igual a  $1 / (RRA \text{ en el expuesto o tratado} - RRA \text{ en el no expuesto o no tratado})$  también es igual  $NNH = 1/\text{Aumento de RA}$  (Riesgo en el tratado- Riesgo en el placebo o no tratado)

En resumen el RRA nos da una buena apreciación del efecto en cuanto a su real magnitud, pero por tratarse de una medida absoluta sólo es aplicable al grupo en estudio que tiene ese riesgo basal. Y la RRA y la RRR tienen cualidades distintas y complementarias que nos permiten valorar mejor la magnitud del efecto de una intervención determinada y, por lo tanto, ambas merecen ser consideradas.

El NNT tiene la ventaja de darnos una idea más tangible y aplicable a la clínica respecto de la efectividad de un tratamiento, ya que nos entrega un valor en términos de pacientes y no solamente un número

#### IX.- Intervalos de confianza y niveles de investigación.

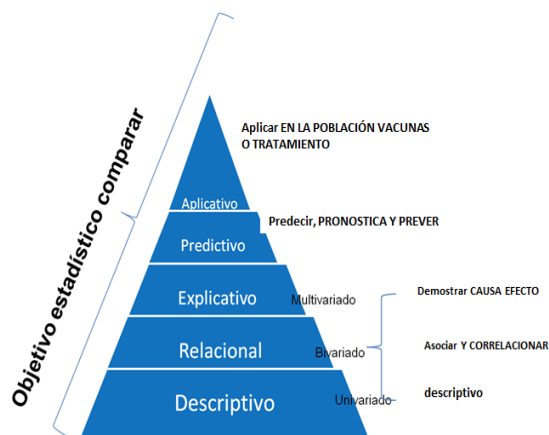
**Intervalos de confianza (IC)**. Para decidir sobre la efectividad de una intervención en un estudio, no basta con aceptar el estimador puntual (*point estimate*) del resultado del estudio, pues como recordará, si Ud. repite 100 veces el mismo experimento, las 100 veces obtendrá resultados similares, pero no iguales. En términos clínicos simples el IC de un estimador puntual es el intervalo dentro del cual caerá el estimador puntual la mayoría de las veces que se repita el experimento. Por convención el más

utilizado es el Intervalo de Confianza del 95 %, es decir, el intervalo dentro del cual estará el resultado 95 veces de cada 100 experimentos. El IC es por tanto la forma de establecer la precisión del resultado (estimador puntual). Siempre debe fijarse en la amplitud del intervalo: los intervalos más estrechos nos dan mayor precisión, los intervalos demasiado amplios nos dejan más incómodos, así debe tener presente además que mientras más amplitud se evidencie en los IC, menor precisión existe en los resultados y viceversa. Pues son resultados poco precisos. Es así como para un mismo resultado de RR, nuestra seguridad (precisión) en la interpretación depende del IC, además de dar alguna idea de la relevancia clínica del resultado más allá de la significación estadística de este. Los IC reflejan la precisión de un resultado de un estudio y el rango de valores para la variable, tal como para la proporción, RR, OR, que tienen una probabilidad especificada por el intervalo de contener el valor verdadero de la población entera, de donde la muestra ha sido extraída. Aunque el 95% de IC son los más comúnmente usados, otros tal como 90 % y el 99% pueden también ser utilizados (39). Para una RR o OR al 95 % el cual no incluye a la unidad, permite decir que la diferencia es significativa a un nivel de significación del 0,05 o al 5%, (57)

**Niveles de investigación.** Sería necesario en este momento de la revisión tal como lo señala Dr. Supo en su sitio web de hablar de los niveles de la investigación clínica la cual la podríamos esquematizarla como al imaginamos como una escalera de 6 peldaños, el tránsito a través de estos peldaños es lo que se denomina líneas o niveles de investigación como es mostrado en la caja 2, y que podríamos definirlo de la manera creciente de cada peldaño así (60):

**1.- Exploratorio:** Se plantean cuando no existe un cuerpo teórico abundante que ilumine el estudio de un fenómeno observado; y los resultados que se obtengan sean un aporte al reconocimiento e identificación de los problemas. No hay preguntas que conduzcan a problemas precisos, se exploran áreas problemáticas. Se trata de una investigación cualitativa; por lo que no se requiere de manejo estadístico.

**2.- Descriptivo:** Describe fenómenos sociales o clínicos en una circunstancia temporal y geográfica determinada. Desde el punto de vista cognoscitivo su



Caja 2. Niveles de investigación.

finalidad es describir y desde el punto de vista estadístico su propósito es estimar parámetros. La estadística consiste en estimar frecuencias y/o promedios y otras medidas univariadas. Ej. Los estudios de frecuencia de la enfermedad: Incidencia y Prevalencia.

**3.- Relacional:** No son estudios de causa y efecto; porque las pruebas estadísticas solo demuestran dependencia entre diferentes eventos; aquí podemos encontrar los estudios de asociación sin relación de dependencia, y las correlaciones espurias. La estadística es bivariada, podemos hacer asociaciones y medidas de asociación; correlaciones y medidas de correlación. Ej. Chi Cuadrado y R de Pearson.

**4.- Explicativo:** Su finalidad es explicar el comportamiento de una variable en función de otra(s); aquí se plantea una relación de causa-efecto, y tiene que cumplir otros criterios de causalidad (Bradford Hill); requiere de control tanto metodológico como estadístico. La estadística multivariada; tiene por finalidad descartar asociaciones aleatorias, casuales o espurias entre la variable independiente y dependiente. Ej. Chi 2 de Mantel - Haenszel.

**5.- Predictivo:** Se encarga de la estimación probabilística de eventos generalmente adversos, como puede ser las complicaciones de la enfermedad, la mortalidad, etc. La línea investigativa debe haber pasado previamente por los otros niveles. Se aplican un conjunto de técnicas estadísticas. Ej. La validación de una prueba diagnóstica requiere: Alfa de Cronbach, Índice Kappa, ANOVA, Curvas ROC.

## PRO Y CONTRA DE LOS ESTUDIOS DE PREVALENCIA O DE CORTE TRANSVERSAL

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fortalezas</b></li> <li>• Permiten estimar simultáneamente la frecuencia de la enfermedad y la exposición o la probabilidad que una persona expuesta presente la enfermedad</li> <li>• Puede estudiarse múltiples enfermedades simultáneamente</li> <li>• Son mas corto y económicamente mas baratos que los estudios longitudinales</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Debilidades</b></li> <li>• Se estudian los casos prevalentes (pueden no ser representativos de todos los pacientes con la enfermedades al no incluirse los rápidamente letales)</li> <li>• No se puede establecer la secuencia temporal de las variables estudiadas</li> <li>• Difícil de separar los factores de riesgos con los factores pronósticos</li> </ul> |
|---|---|

## PRO Y CONTRA DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FORTALEZAS</b></li> <li>• Puntos finales duros clínicamente importantes y posibles</li> <li>• Cohortes grandes que permiten la recolección de eventos infrecuentes</li> <li>• Población no seleccionada de pacientes consecutivos - generalizables a todos los pacientes</li> <li>• Reclutamiento Rápido</li> <li>• Muy baratos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DEBILIDADES</b></li> <li>• Factores de confusión imposible de ajustar por modelos estadísticos complejos</li> <li>• Calidad de los datos no son tan buenos</li> <li>• Variables faltantes - por selección no deseable</li> <li>• Monitoreo limitado</li> <li>• Análisis estadísticos avanzados y multivariable lo cual son difícil de comprender</li> </ul> |
|--|---|

## PRO Y CONTRA DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES ALEATORIZADOS

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FORTALEZAS</b></li> <li>• Estándar de oro para los ensayos clínicos comparativos</li> <li>• Puntos finales de importancia clínica - puntos finales duros posibles</li> <li>• Elimina las diferencias basales entre los grupos o no son distinguibles</li> <li>• Datos de alta calidad con un monitoreo apropiado</li> <li>• Se la adjudican los eventos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DEBILIDADES</b></li> <li>• Muy caro</li> <li>• Necesitan largo tiempo para planearlos y completarlos</li> <li>• Población altamente seleccionada</li> <li>• A menudo provienen de centro de estudios seleccionados</li> <li>• A menudo son financiados por industria - por lo cual solamente estudios económicos podrían ser realizados</li> <li>• A menudo los puntos finales son sustituto como por ejemplo revascularización de la lesión blanco versus angina o infarto del miocardio</li> </ul> |
|--|--|

**Caja 3.** Resumen sobre las ventajas y debilidades de los estudios más importantes en la literatura médica y científica

la vida cotidiana o a controlar situaciones prácticas. Puede ser programática o no programática, de manera que enmarca a la innovación técnica, artesanal e industrial como la propiamente científica.

Las técnicas estadísticas apuntan a evaluar el éxito de la intervención, como medidas de impacto sobre los principales indicadores de salud: tasas, coberturas, rendimiento, etc.

## X. Conclusiones.

Comprender qué clase de estudio ha sido realizado sería un prerrequisito para poder evaluar y comprender los artículos de una investigación. La investigación clínica y epidemiológica puede ser dividida en OBSERVACIONAL Y EXPERIMENTAL (en la caja 3 se resumen ventajas y desventajas de cada uno de los estudios) Los estudios observacionales como son los estudios descriptivos que es un acercamiento inicial a los nuevos eventos y condiciones. Esos estudios generalmente enfatizan la características de nuevas enfermedades o valoran el estado de salud de una comunidad. La administración de la salud usados en los estudios descriptivos es una tendencia a monitorizar y los planes para los recursos de la salud. En contraste, los epidemiólogos y los clínicos generalmente utilizan los reportes descriptivos para investigar las pistas de la causa de las enfermedades generando hipótesis. Los estudios observacionales son ulteriormente categorizados en aquellos sin o con grupo de comparación. Solo los estudios con grupos de comparación o grupo control permitirán a los investigadores evaluar la posible asociación causal y de aquí surgen los estudios analíticos como son los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes un hecho que a menudo es olvidado o ignorado por los investigadores. Desenlaces o eventos dicotómicos de los estudios deberían ser reportados como medidas de asociación como son las proporciones, las tasas y las razones, así como sus riesgos relativos, con sus intervalos de confianza; las cuales son a menudo más informativas que las pruebas de hipótesis con valores arbitrarios de  $p$  menor de 0,05 que no tienen bases en medicina científica y deberían ser rechazados y solo aceptarlos si tienen su intervalo de confianza. Los reportes de los estudios de cohorte y casos controles deberían identificar y describir los posibles efectos de sesgos y el investigador debería también medir y controlar los posibles factores de confusión

Por último en esta revisión nos permite saber que los estudios experimentales son una de las mejores evidencias de los estudios científicos y en esta categoría tenemos a los estudios no aleatorizados y los aleatorizados (RTC), estos últimos son los estudios de standard de oro de todos estos estudios científicos, con sus diferentes varianzas.

También en la parte final de la revisión se trata de explicar en forma detallada los **niveles de investigación** que le da una orientación al investigador de cuales son las líneas de investigación en el campo científico.

Por lo tanto los beneficios de esta revisión son múltiples como es la utilidad de conocer la clasificación de los diseños, permitirle a los individuos que van a hacer investigación la mejor elección de un diseño

apropiado; así como también para aquellos que leen artículos de investigación, darle el peso apropiado a los datos que se recogen y las conclusiones que se obtienen de estos diseños, y de esta manera apoyar o reforzar o no los datos que son apropiados y sólidos, para poder estimular la formulación de hipótesis y realización de nuevos trabajos científicos.

### Agradecimientos

Especial agradecimiento a la Dra. Mariela Paoli Valeri, por la revisión crítica del manuscrito.

### Referencias

1. Tatum HJ, Beltran RS, Ramos R, Van Kets H, Sivin I, Schmidt FH. Immediate postplacental insertion of GYNE-T 380 and GYNE-T 380 postpartum intrauterine contraceptive devices: randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1231-5. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
2. Silver RK, Helfand BT, Russell TL, Ragin A, Sholl JS, MacGregor SN. Multifetal reduction increases the risk of preterm delivery and fetal growth restriction in twins: a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 30-3. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
3. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*. 1994; 271: 1099-102. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
4. Berenson AB, Chacko MR, Wiemann CM, Mishaw CO, Friedrich WN, Grady JJ. A case-control study of anatomic changes resulting from sexual abuse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 820-31. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
5. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1987. [[Google scholar](#)]
6. Crimes DA, Schutz KF. An Overview of Clinical research: The Lay of the Land. *Lancet* 2002; 359:57-61. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
7. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman RB, eds. Designing clinical research: an epidemiologic approach, 2nd edn. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. [[Google scholar](#)]
8. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. Methods in observational epidemiology, 2nd eds. New York: Oxford University Press, 1996. [[Google scholar](#)]
9. Feinstein AR. Clinical epidemiology: the architecture of clinical research. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985. [[Google scholar](#)]
10. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994; 272: 125-8. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
11. Funai EF, Rosenbush EJ, Lee MJ, Del Priore G. Distribution of study designs in four major US journals of obstetrics and gynecology. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 8-11. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
12. Israni R. Medpage Tools Guide to Biostatistics. Medpage today 2010. Com: 1-11.
13. Cates WJR, Smith JC, Rochat RW, Patterson JE, Dolman A. Assessment of surveillance and vital statistics data for monitoring abortion mortality, United States, 1972-1975. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 200-6. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
14. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1987. [[Google scholar](#)]
15. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. Foundations of epidemiology, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1980 [[Google scholar](#)]
16. Hager WD, Eschenbach DA, Spence MR, Sweet RL. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 113-4. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
17. Wiesenthal AM, Ressler M, Caston SA, Todd JK. Toxic shock syndrome, I: clinical exclusion of other syndromes by strict and screening definitions. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 847-56. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
18. Anon. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 1-19. [[PubMed](#)]
19. Ainsleigh HG. Beneficial effects of sun exposure on cancer mortality. *Prev Med* 1993; 22: 132-40. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
20. Schenken JR. Hepatocellular adenoma: relationship to oral contraceptives? *JAMA* 1976; 236: 559. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
21. Anon. Pneumocystis pneumonia: Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 250-2 [[PubMed](#)]
22. Foege WH. Smallpox eradication in west and central Africa revisited. *Bull World Health Organ* 1998; 76: 233-5. [[PubMed](#)]
23. Ruiz Álvaro M, Morillo Luis E.Z. Epidemiología Clínica Investigación Clínica Aplicada. Segunda reimpression. Agosto -2006. Editorial Medica International LTDA.
24. Friedman GD. Cigarette smoking and geographic variation in coronary heart disease mortality in the United States. *J*

- Chronic Dis* 1967; **20**: 769–79. [PubMed] [Google scholar]
25. Gilaberte Y., Aguilera J., Carrascosad JM., Figueroa FL., Romaní de Gabriel J. y E. Nagore E. Revision. La vitamina D: evidencias. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102:572-88
  26. Seeley, J.R. 1994. Muerte por Cirrosis de hígado y precio de las bebidas alcohólicas. En: Buck, C., Llopis, A. Nájera, E. y Terris, M. (Recopiladores). Op. cit., pp. www.ecologiahumana.mda.cinvestav.mx
  27. Rothman KJ. *Modern epidemiology.* Boston: Little, Brown and Company, 1986
  28. Centerwall BS. Television and violence: the scale of the problem and where to go from here. *JAMA* 1992; **267**: 3059–63. [PubMed] [Google scholar]
  29. Austin DF, Karp S, Dworsky R, Herderson BE. Excess leukemia in cohorts of children born following influenza epidemics. *Am J Epidemiol* 1977; **101**: 77-83 [PubMed] [Google scholar]
  30. Tough SC, Greene CA, Svenson LW, Belik J. Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatr* 2000; **136**: 618–22. [PubMed] [Google scholar]
  31. Bider D, Livshitz A, Tur Kaspá I, Shulman A, Levron J, Dor J. Incidence and perinatal outcome of multiple pregnancies after intracytoplasmic sperm injection compared to standard in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1999; **16**: 221–6. [PubMed] [Google scholar]
  32. Steegers-Theunissen RP, Zwertbroek WM, Huisjes AJ, Kanhai HH, Bruinse HW, Merkus HM. Multiple birth prevalence in The Netherlands: impact of maternal age and assisted reproductive techniques. *J Reprod Med* 1998; **43**: 173–9. [PubMed] [Google scholar]
  33. Dunn A, Macfarlane A. Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality in England and Wales. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; **75**: F10–9. [PubMed] [Google scholar]
  34. Anon. Update: trends in AIDS incidence, deaths, and prevalence—United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; **46**: 165–73. [PubMed]
  35. Silverman WA. Memories of the 1953–54 Oxygen Trial and its aftermath: the failure of success. *Control Clin Trials* 1991; **12**: 355–8. [PubMed] [Google scholar]
  36. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000; **320**: 1097–102. [PubMed] [Google scholar]
  37. Crimes D. A., Schutz K. F. Cohort studies: Marching towards outcomes. *Lancet* 2002; **359**: 341-5 [PubMed] [Google scholar]
  38. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies, II: invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; **136**: 1184–203. [PubMed] [Google scholar]
  39. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman RB, eds. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*, 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2011. [Google scholar]
  40. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979; **32**: 51–63. [PubMed] [Google scholar]
  41. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; **45**: 1039–46. [PubMed] [Google scholar]
  42. Hannaford PC, Kay CR. The risk of serious illness among oral contraceptive users: evidence from the RCGP's oral contraceptive study. *Br J Gen Pract* 1998; **48**: 1657–62. [PubMed] [Google scholar]
  43. Levgur M, Duvivier R. Pelvic inflammatory disease after tubal sterilization: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2000; **55**: 41–50. [PubMed] [Google scholar]
  44. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine.* Boston: Little, Brown and Company, 1987. [Google scholar]
  45. Bland JM, Altman DG. Regression towards the mean. *BMJ* 1994; **308**: 1499. [PubMed] [Google scholar]
  46. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1996. [Google scholar]
  47. Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D, Brock JW, Helzlsouer K, Zahm SH, Needham LL, Pearson GR, Hoover RN, Comstock GW, Strickland PT. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997; **350**: 240–4. [PubMed] [Google scholar]
  48. Schutz, K.F., Crimes D.A., Case Control studies :Research inverse. *Lancet* 2002; **359**: 431-34 [PubMed] [Google scholar]
  49. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in observational epidemiology.* New York: Oxford University Press, 1996. [Google scholar]
  50. Lew JF, Swerdlow DL, Dance ME, et al. An outbreak of shigellosis aboard a cruise ship caused by a multiple-antibiotic-resistant of shigella flexneri. *Am J Epidemiol* 1991; **134**: 413-20
  51. Schlesselman JJ, Schneiderman MA. Case-control studies: design, conduct, analysis. *J Occup Med* 1982. **24**: 879 [Google scholar]
  52. Stadel BV, Rubin GL, Webster LA, Schlesselman JJ, Wingo PA. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 1985; **2**: 970–3. [PubMed] [Google scholar]
  53. Lindefors-Harris BM, Eklund G, Adami HO, Meirik O. Response bias in a case-control study: analysis utilizing comparative data concerning legal abortions from two independent Swedish studies. *Am J Epidemiol* 1991; **134**: 1003-8 [PubMed] [Google scholar].
  54. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. *Foundations of epidemiology*, 2nd edn. New York: Oxford University Press, 1980.
  55. US Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*, 2nd edn. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1996.
  56. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive care.* Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1994.
  57. Porta M, *A dictionary of epidemiology.* Edited for the International Epidemiological Association. 5th ed. Sander Greenland Oxford University press 2008. [Google scholar]
  58. Sackett DL, Deeks JJ, Altman DG. Down with odds ratios!. *Evidence based medicine* 1996; **1**: 164–6. [Google scholar]
  59. Sterne JA., Smith GD. Sifting the evidence: What's wrong with significance tests? *BMJ* 2001; **322**: 226-31
  60. Supo J. Videos de clases de análisis de datos epidemiológicos en la web. <http://www.bioestadistica.com/page/> y [www.seminariosdeinvestigación.com](http://www.seminariosdeinvestigación.com) 2012

**Como citar este artículo:** Donis JH, Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Avan Biomed* 2013; **2**: 76-99