

Investigación clínica I.

Diseños de investigación

Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica,
Coordinación de Investigación en Salud,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan O. Talavera
Correo electrónico: jtalaverap@cis.gob.mx

Resumen

La investigación clínica se encarga principalmente del estudio de grupos de sujetos enfermos con el fin de establecer un diagnóstico, estimar un pronóstico e iniciar un tratamiento. Con este objetivo utiliza el método científico desde distintos puntos de vista: el arquitectónico, que se divide en estudios de causa-efecto y de proceso; el metodológico, donde se incluyen los estudios de ensayo clínico, cohorte —casos y controles— y encuesta; y por objetivos, en el que se ubican los estudios de prueba diagnóstica, pronóstico, tratamiento y estudios de factores de riesgo o agente etiológico. Estos diseños se consideran primarios, es decir, utilizan información obtenida directamente del sujeto en estudio; sin embargo, existen otros que utilizan la información de los estudios primarios, a los cuales se les denomina secundarios o diseños de integración.

Palabras clave

investigación
proyectos de investigación
ensayo clínico

Summary

The endeavor of clinical research to study a group of patients is to make a diagnosis, estimate the prognosis and prove a treatment. For this purpose it is used the scientific method: 1) the architectural arrangement, which can be divided in cause-effect and the process of research; 2) the methodological approach, it includes the controlled clinical trials, cohorts, case control, and cross-sectional designs; 3) the goal-oriented approach, in which the studies on diagnostic tests, prognosis, treatment and risk or causal factors are grouped. The designs above mentioned are considered primary studies; it means that the information was obtained directly from the subjects studied. There is a second category of studies, which uses information obtained from the primary studies. This is the reason why they are considered as secondary or integrative studies.

Key words

research
research design
clinical trial

Introducción

La investigación clínica, conocida como epidemiología clínica —término que bajo el concepto actual fue acotado por Alvan R. Feinstein (previamente había sido utilizado por John R. Paul, para referirse a lo que ahora conocemos como epidemiología social y medicina comunitaria)— se dedica al estudio de grupos de personas con el fin de obtener evidencias para tomar decisiones en el cuidado del paciente; es decir, se encarga del estudio de la estructura y función de la investigación realizada en sujetos enfermos. Sin embargo, en ocasiones se superpone con la epidemiología clásica y estudia al sujeto antes de que desarrolle la enfermedad. Por otro lado, los conocimientos obtenidos en la epidemiología clínica se

aplican en el paciente como ente individual, mientras que en la mayoría de las ocasiones los obtenidos en la epidemiología clásica se aplican a un grupo de sujetos.

El método de investigación en la epidemiología clínica es único y corresponde al método científico. No obstante, con fines didácticos se han realizado clasificaciones desde distintos puntos de vista, de los cuales tres son los más frecuentes. El primero, denominado *arquitectónico*, se basa en la descripción más apegada del suceso real e incluye los estudios de causa-efecto y de proceso; el segundo, conocido como *metodológico*, se caracteriza por jerarquizar la calidad de la información obtenida de los grupos en estudio; abarca el ensayo clínico, el de cohorte —casos y controles— y la encuesta; el tercero utiliza el propósito que conlleva en la práctica clínica.

nica cotidiana y lo conocemos como *enfoque por objetivos*; se divide en estudios de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y de factores de riesgo o agente causal (causalidad).

Los estudios donde no se considera la imposición de una maniobra por el investigador y que por lo tanto no son un experimento sino una observación, respetan los principios del método científico y sustituyen la maniobra experimental por una maniobra natural o impuesta con fines ajenos a la investigación.

Enfoque arquitectónico

Cuando hablamos de estudios de causa-efecto nos referimos al cambio sufrido en el estado basal del sujeto al recibir una maniobra, por ejemplo: al estimar en un paciente previamente sano (estado basal) que sufre un traumatismo craneoencefálico (maniobra observacional), la probabilidad de fallecer o quedar con secuelas (desenlace); o al evaluar en un paciente con cefalea (estado basal) si un analgésico que se le prescribe (maniobra) disminuyó el dolor (desenlace). Lo anterior significa que los estudios de causa-efecto no solo incluyen la búsqueda de un agente etiológico o factor de riesgo, sino también de factores pronósticos e, incluso, de medidas terapéuticas. Por otro lado, en los estudios de proceso se evalúa la calidad de los procedimientos, ya sea al comparar el procedimiento por analizar con un estándar o con otra ejecución del mismo, por ejemplo: para estimar la sensibilidad y especificidad del ultrasonido de cuello (procedimiento en estudio) en pacientes con obstrucción de la carótida (diagnosticada por arteriografía de la carótida), éste se contrasta con otra ejecución del mismo estudio en la valoración de la misma lesión por dos radiólogos, con el fin de evaluar la coincidencia más allá de lo esperado por el azar (figuras 1 y 2).

Enfoque metodológico

Con base en la calidad de la información obtenida, el enfoque metodológico intenta jerarquizar los distintos diseños de tal manera que pueda decidirse qué estudio sobre un mismo tema es más confiable al tener una menor probabilidad de cursar con sesgos y, por lo tanto, en cuál deben fundamentarse las decisiones en relación con los pacientes.

Es importante considerar que diseños en niveles jerárquicos inferiores llevados a cabo en forma adecuada pueden superar a otros de niveles superiores pero mal estructurados; aunado a esto, estudios en niveles jerárquicos inferiores pueden ser suficientes para dar respuesta a una pregunta de investigación; además, en no raras ocasiones son los únicos que pueden efectuarse.

En la descripción de los diseños es necesario tener en cuenta cuatro características básicas y la medición de la ocurrencia del desenlace.

Características básicas

1. *Imposición o no de una maniobra con fines de investigación.* Un estudio se considera experimental si la maniobra fue impuesta por el investigador y *observacional* cuando dicha maniobra es natural (ejemplo, la presencia de alguna enfermedad) o impuesta con fines ajenos a la investigación (tabaquismo, alcoholismo, etcétera).
2. *Seguimiento o no del paciente a través del tiempo.* Se considera que un estudio es *longitudinal* cuando el paciente es evaluado en alguna de sus características de interés a través del tiempo (en más de una ocasión); en la mayoría de las ocasiones se hace referencia al cambio del estado basal al de resultado o desenlace, por ejemplo: el seguimiento de un grupo de médicos sin antecedentes de cardiopatía isquémica (estado basal) durante cinco años y la medición

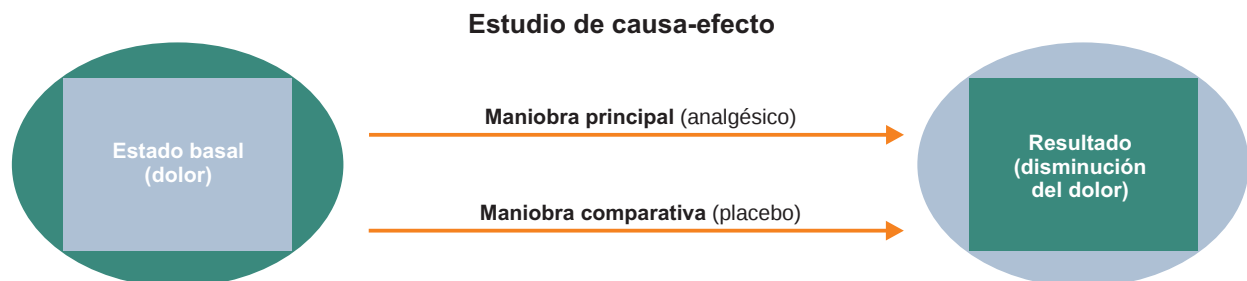


Figura 1 En un estudio de causa-efecto se busca establecer la asociación entre la maniobra y el cambio en el estado basal del sujeto, lo que genera un resultado. Deben considerarse tres componentes: el estado basal del sujeto, la maniobra principal y el desenlace o resultado; conforme la pregunta, puede ser necesaria o no la maniobra comparativa

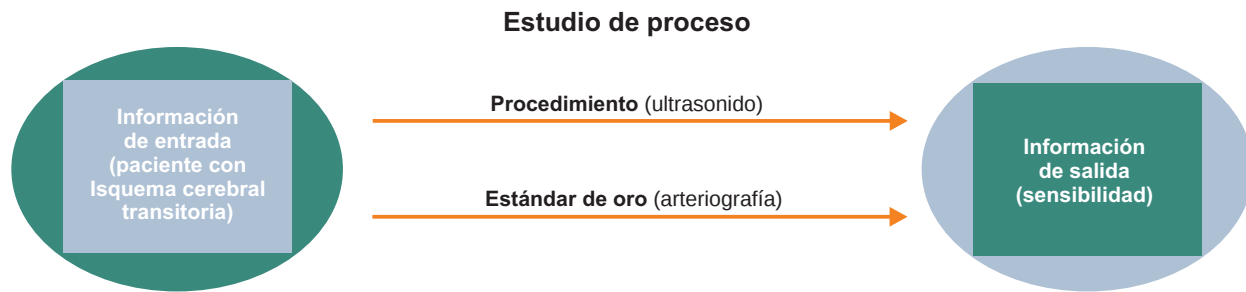


Figura 2 En estudios de proceso se busca evaluar la confiabilidad del procedimiento, para lo cual es necesaria información de entrada (sustrato), la ejecución de un procedimiento a comparar con el estándar de oro o con otra ejecución del procedimiento, lo que da como resultado información de salida

durante dicho periodo de la aparición de enfermedad coronaria (desenlace). La investigación es *transversal* cuando el paciente es evaluado en forma estacionaria (solo en una ocasión), por ejemplo: la medición de hipertensión en un grupo de pacientes diabéticos en quienes se busca asociar el descontrol metabólico con la hipertensión. Mientras los estudios longitudinales permiten evaluar distintos factores como causantes del cambio del estado basal al subsecuente con la certeza de la temporalidad de exposición a ellos, frecuentemente en los transversales no existe la certeza de la relación temporal aun cuando se establecen asociaciones entre variables para las que artificialmente se asume cuál es la maniobra y el desenlace.

3. **Direccionalidad en la obtención de la información.** Un estudio es *proyectivo* cuando la obtención de la información se realiza simultáneamente con la ocurrencia de la maniobra y, por lo tanto, simultáneo a la ocurrencia del resultado. Es *retroactivo*, cuando la obtención de la información es realizada una vez que la maniobra y el resultado han ocurrido. Existe la posibilidad de que un estudio sea *retroproyectivo* cuando al momento de obtener la información la maniobra ya ocurrió pero el resultado aún no, y, por lo tanto, su medición se realiza en el momento en que éste ocurre (figura 3).
4. **Búsqueda o no de asociación entre dos variables.** Se considera *descriptivo* cuando el objetivo es mostrar el espectro de características del grupo en estudio. Con frecuencia los resultados de estudios descriptivos son utilizados con fines comparativos, por ejemplo: cuando la prevalencia de cierta enfermedad en una población determinada es comparada con la prevalencia de la misma enfermedad en una población analizada previamente. Por otro lado, se trata de un estudio comparativo cuando se busca asociación entre la maniobra y el desenlace, o entre un estándar y la calidad de un producto o procedimiento. Un ejemplo de estudio comparativo es la búsqueda de asociación entre el antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2 (ma-

niobra natural) y la resistencia a la insulina (desenlace), o al comparar el diagnóstico ultrasonográfico de colecistitis aguda (procedimiento) con los hallazgos quirúrgicos (estándar de oro).

Medición de la ocurrencia del desenlace

La medición de la frecuencia del desenlace se puede realizar de dos formas de acuerdo con el diseño metodológico:

1. **Incidencia (incidencia acumulada)** se refiere al número de casos nuevos que se presentan en un periodo y en una población determinados; es propia de los estudios con seguimiento, es decir, de las cohortes (ya sea observacionales o experimentales). Puede tener distintas denominaciones: cuando lo que se estudia es mortalidad y no la ocurrencia de una enfermedad se le conoce como tasa de mortalidad.
2. **Prevalencia** o número de casos existentes en un momento determinado en una población determinada es propia de los estudios transversales, con excepción del estudio de casos y controles.

La *proporción caso-control* no es una forma de medir la ocurrencia del desenlace sino una simple relación caso-control creada artificialmente.

Debe mencionarse que estas formas no son las únicas para medir la ocurrencia de un desenlace, sin embargo, son sencillas y suficientes para mostrar la diferencia en la medición de la ocurrencia del desenlace, de acuerdo con los distintos diseños metodológicos.

Diseños básicos

El orden jerárquico, designado por la calidad de la información obtenida, sitúa al *ensayo clínico* en primer lugar, ya que

permite obtener la información en forma directa y con control sobre la maniobra, consecuentemente con el menor número de errores. Le sigue la cohorte, luego el estudio de casos y controles y, finalmente, la encuesta.

El *ensayo clínico* se caracteriza por ser un estudio prolectivo y longitudinal donde se planea la aplicación de la maniobra (experimental) a la cual se desea atribuir el cambio en el estado basal (comparativo); el ensayo clínico es experimental cuando cuenta con un grupo comparativo, con asignación aleatoria de la maniobra y evaluación cegada del resultado. Sin embargo, en ocasiones no se dispone de un grupo comparativo, siendo el estado basal la característica a comparar con el resultado (*estudio de antes y después*), o no es posible realizar una asignación aleatoria de la maniobra o una evaluación cegada de la misma, lo que define al ensayo clínico como *casi experimental*. El ensayo clínico puede ser definido como una cohorte experimental dado que cuenta con todas las características de una cohorte con la asignación de la maniobra. Dado que se trata de un estudio longitudinal permite estimar la incidencia como medida de la ocurrencia de la enfermedad.

La *cohorte* es el diseño ideal entre los estudios observacionales. Se caracteriza por disponer de un grupo de sujetos elegidos de acuerdo con características comunes en un tiempo determinado y que son seguidos a través del tiempo en alguna de sus características (*longitudinal*), donde la obtención de la información (*prolectiva, retrolectiva o retroprolectiva*) puede o no coincidir con la ocurrencia de la maniobra

o el resultado, y en el cual siempre se busca la asociación entre la maniobra y el resultado (*comparativo*). Aun cuando el diseño puede ser retrolectivo, situación en la que se le denomina cohorte histórica, la orientación va de la causa (maniobra) al efecto (resultado). Por ejemplo: puede realizarse un estudio de pronóstico donde interesa saber qué pacientes con enfermedad vascular cerebral van a fallecer durante los primeros días posteriores al evento, para lo cual se revisa la información en los expedientes de todos los pacientes que ingresaron al hospital durante el año previo al estudio; dado que ya ocurrieron la maniobra (características presentes en las primeras horas de la enfermedad vascular cerebral, conocidas como indicadores pronósticos) y el resultado o desenlace (muerte en los primeros siete días del evento), se trata de un estudio retrolectivo, sin embargo, el análisis y la captura de datos deberá hacerse en todos los pacientes empezando con las manifestaciones clínicas presentes al ingreso y posteriormente midiendo el desenlace. A diferencia del estudio de casos y controles que puede cubrir estas mismas características, en la cohorte se dispone de la información de todos los pacientes que sufrieron la enfermedad vascular cerebral durante el año y, por lo tanto, se dispone de la incidencia del desenlace, mientras que en los estudios de casos y controles no se cuenta con toda la población sino con una proporción artificial de casos-controles, tal como se describe a continuación.

El diseño de *casos y controles* se caracteriza, a la inversa de los diseños mencionados, por ir del efecto a la causa.

Direccionalidad en la obtención de la información

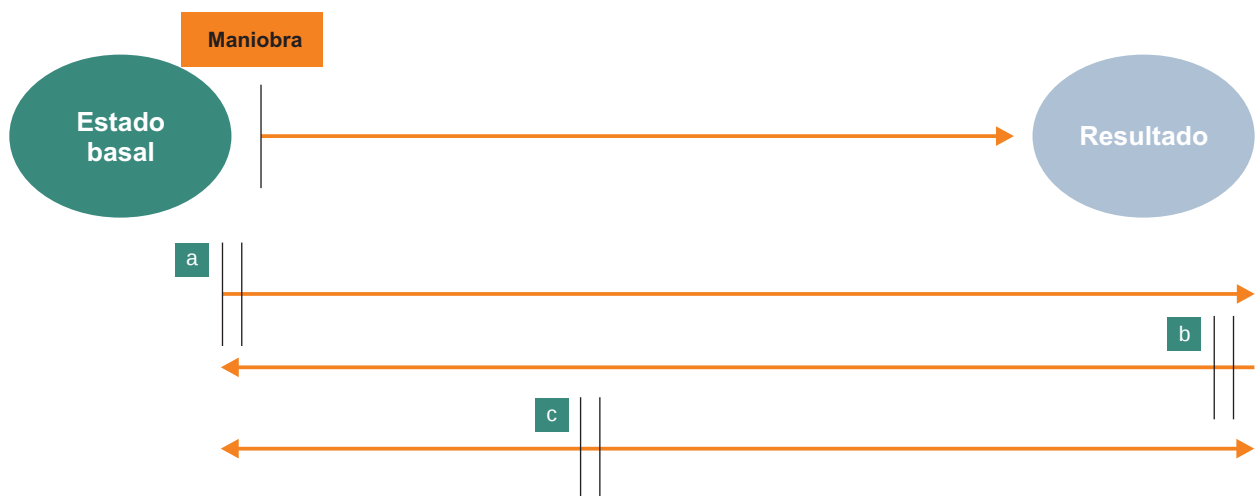


Figura 3 Cuando la captura de la información se inicia antes de la maniobra y el resultado, el estudio se considera prolectivo (a); cuando la captura se realiza una vez acontecidos la maniobra y el resultado se considera retrolectivo (b) y cuando la captura se realiza una vez que ocurrió la maniobra pero antes del resultado se trata de un estudio retroprolectivo (c)

Cuadro I | Diseños de acuerdo con el enfoque metodológico

Diseño	EXP/OBS	LONG/TRANS	PROL/RETROL	COMP/DESC	MEDICIÓN
Ensayo clínico	Experimental	Longitudinal	Prolectivo	Comparativo	Incidencia
Cohorte	Observacional	Longitudinal	Prol/Retrol/RP	Comparativo	Incidencia
Casos y controles	Observacional	Long/Trans	Retrolectivo	Comparativo	Prop. C-C
Encuesta	Observacional	Transversal	Retrolectivo	C/D	Prevalencia

El enfoque metodológico considera cuatro características: 1. La imposición o no de la maniobra con fines de investigación: estudio experimental (EXP) u observacional (OBS), respectivamente. 2. Seguimiento (LONG) o no (TRANS) del paciente a través del tiempo. 3. Direccionalidad en la obtención de la información: prolectivo (PROL), retrolectivo (RETROL) y retroprolectivo (RP). 4. La búsqueda o no de asociación de dos o más variables: comparativo (C) y descriptivo (D), respectivamente. La medición de la ocurrencia del desenlace (MEDICIÓN), ya sea a través de incidencia, prevalencia o simplemente la proporción caso-control (prop. C-C)

Se empieza con un grupo de sujetos con el desenlace de interés (*resultado*) que corresponde a los casos y se selecciona un grupo testigo que no sufrió el desenlace (*controles*), posteriormente se busca la asociación entre la maniobra y el desenlace (*comparativo*). Por lo tanto, se trata de un estudio *retrolectivo* y *observacional*. Existen controversias en cuanto al seguimiento o no de las variables, por lo cual algunos autores lo consideran un estudio transversal ya que se obtiene toda la información en un solo tiempo, mientras que para otros es *longitudinal* debido a que es factible hacer una recapitulación de la temporalidad de la maniobra hasta el momento del desenlace. En este diseño no existe una medición de la ocurrencia del desenlace, simplemente hay una relación caso-control creada artificialmente.

La *encuesta* es entre los diseños observacionales el más sencillo pero también el más limitado en sus aseveraciones; se lleva a cabo en una muestra representativa de la población en estudio y el objetivo más común es delinear las características de la población (*descriptivo*), sin embargo, también puede utilizarse para establecer una asociación entre dos o más variables (*comparativo*). Frecuentemente es imposible determinar si la maniobra precede al resultado, ya que la obtención de la información ocurre una vez que se han sucedido la maniobra y el resultado (*retrolectivo*) y a un solo tiempo (*transversal*). A diferencia del estudio de casos y controles no existe una proporción predeterminada del número de casos y controles, de hecho no existe una selección de la población a partir del desenlace, sino que una vez seleccionada la población (por cualesquiera que sean los criterios) se mide la exposición a la maniobra, en este caso observacional, y el desenlace. Por lo tanto, lo que se obtiene es la prevalencia del desenlace.

En el cuadro I se hace un resumen de las características propias de cada diseño. Cabe mencionar que existen combinaciones de estos diseños y en ocasiones es difícil definirlos.

Enfoque por objetivos

El enfoque basado en la práctica clínica es con el que estamos más habituados, además, en él es posible distinguir la mayor diferencia entre la epidemiología clínica y la epidemiología clásica. En la epidemiología clínica, que estudia grupos de pacientes, el objetivo principal es resolver un problema ya existente en un grupo de personas, para lo cual debe establecerse un diagnóstico (estudio diagnóstico), estimar un pronóstico (estudios de pronóstico) e iniciar una maniobra terapéutica (ensayo clínico experimental o casi experimental). Sin embargo, como se mencionó en párrafos anteriores, es común que la epidemiología clínica se sobreponga a la clásica y aborde problemas de factores de riesgo, como los cardiovasculares (estudio de factores de riesgo o agente etiológico, este último cuando el agente es único).

Estudios complementarios

Hasta el momento hemos mencionado solo estudios que ocupan información primaria, sin embargo existe un grupo denominado “estudios de integración”, caracterizado por conjuntar los datos obtenidos en los estudios primarios. Éstos están formados por cuatro diseños: estudios de revisión (metaanálisis y revisiones sistemáticas), lineamientos de práctica clínica, análisis de decisión y análisis económicos.

Agradecimientos

A los doctores Niels H. Wachter-Rodarte, Susana Castañón-Robles, Rodolfo Rivas-Ruiz y Jorge Salmerón-Castro, por sus sugerencias que permitieron mejorar en lo posible el presente manuscrito.

Bibliografía

1. Cañedo DL. Investigación clínica. México: Interamericana; 1987.
2. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Sanders; 1985.
3. Feinstein AR. Directionality and scientific inference. *J Clin Epidemiol* 1989;42:829-833.
4. Feinstein AR. Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life. *Science* 1988;242:1257-1263.
5. Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex* 2000;42:144-154.
6. Hughes M, Williams P. Challenges in using observational studies to evaluate adverse effects of treatment. *NEJM* 2007;356:1705-1707.
7. Hulley S, Cummings S. Designing clinical research. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1988.
8. Kelsey J, Whittemore A, Evans A, Thompson W. Methods in observational epidemiology. Second edition. New York, USA: Oxford University Press; 1996.
9. Meinert C. Clinical trials: design, conduct and analysis. New York, USA: Oxford University Press; 1986.
10. Moreno A, Valle C, Romero G. Epidemiología clínica. Segunda edición. México: Interamericana-McGraw-Hill; 1994.
11. Petitti D. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis: methods for quantitative synthesis in medicine. Second edition. New York, USA: Oxford University Press; 2000.
12. Schlesselman J. Case control studies: design, conduct, analysis. New York, USA: Oxford University Press; 1982.
13. Wachter N, Lifshitz A. Qué es la epidemiología clínica y para que le sirve al clínico. *Rev Med IMSS* 1989;27:171-174.
14. Walker AM. Observation and inference. An introduction to the methods of epidemiology. Chestnut Hill, MA: Epidemiology Resources Inc.; 1991.
15. Weiss NS. Scientific standards in epidemiologic studies. *Epidemiology* 1990;1:85-86.

Lecturas recomendadas de ejemplos

Casos y controles

16. Cruz-Anguiano V, Talavera J, Vázquez L, Antonio A, Castellanos A, Lezana M, et al. The importance of quality of care in perinatal mortality: a population-based case-control study in Chiapas, Mexico. *Arch Med Res* 2004;35:554-562.

Cohorte

17. Brea-Andrés E, Aburto-Gudiño E, Vázquez-Estupiñán F, Nellen-Humel H, Talavera-Piña JO, Wachter-Rodarte N,

et al. Incidencia de delirium y morbilidad asociada en medicina interna. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* 2000;46:359-362.

Diagnóstico

18. Talavera J, Wachter N, Laredo F, López A, Martínez V, González J, et al. A rating system for prompt clinical diagnosis of ischemic stroke. *Arch Med Res* 2000;31: 576-584.

Encuesta

19. Gómez-Díaz R, Martínez-Hernández A, Aguilar-Salinas C, Violante R, Alarcón A, et al. Percentile distribution of the waist circumference among Mexican pre-adolescents of a primary school in México City. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:716-721.

Ensayo clínico controlado

20. González-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martínez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2009;23: 376-379.

Estudios de proceso

21. Gómez R, Aguilar-Salinas CA, Morán-Villota S, Barradas-González R, Herrera-Márquez R, Cruz M, et al. Lack of agreement between the revised criteria of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children with excess body weight. *Diabetes Care* 2004;27:2229-2233.
22. Pérez-Cuevas R, Reyes-Morales H, Flores-Hernández S, Wachter-Rodarte N. Efecto de una guía de práctica clínica para el manejo de la diabetes tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007;45(4):353-360.

Pronóstico

23. Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragón-González R, Sánchez-Barrera Wachter N, Carvajal-Sandoval, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon- γ in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2008;31:694-699.

Riesgo

24. Cruz M, García-Macedo I, García-Valerio Y, Gutiérrez M, Medina-Navarro R, Durán G, et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004;27:1451-1453.

Tratamiento

25. Nellen H, Flores G, Wachter N. Treatment of human immunodeficiency virus enteropathie with a gluten-free diet. *Arch Intern Med* 2000;160:244.