

El Ángulo del Investigador

Tipos de diseño en estudios de investigación biomédica

Olga Arguedas-Arguedas

La pregunta de los lectores: El Dr. Adolfo Ortiz, profesor del Curso de Métodos de Investigación del Sistema de Estudios de Posgrado de la UCR, solicita material de lectura para que los residentes de las especialidades médicas que atienden su curso, puedan revisar una síntesis de los diversos tipos de diseño en investigación biomédica.

Nuestra respuesta: Felicitaciones al Dr. Ortiz por desarrollar este curso, pero particularmente a los residentes de las especialidades médicas, por vencer las dificultades existentes para llevar adelante sus proyectos de investigación. A ustedes dedicamos la presente entrega.

La investigación biomédica puede tipificarse a partir de diversas perspectivas. Desde el punto de vista del sustrato con el cual se trabaja, puede clasificarse en:

- Investigación básica: se hace en el laboratorio al trabajar con animales, materiales no humanos, tejidos humanos, etc.
- Investigación clínica: se refiere a los estudios de eficacia o seguridad de intervenciones diagnósticas o terapéuticas, en seres humanos.
- Investigación epidemiológica: consiste en la descripción o análisis de fenómenos en poblaciones determinadas (comunidades, clínicas, hospitales).

Desde el punto de vista metodológico, para los estudios realizados en poblaciones humanas o con personas, una clasificación que resulta bastante didáctica es la que se muestra en la Figura 1.

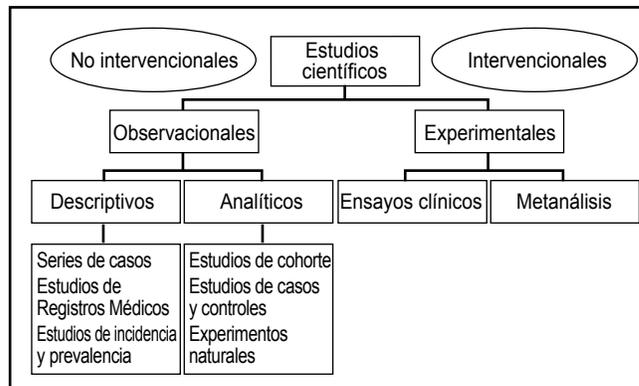


Figura 1. Clasificación de los estudios científicos según diseño.

Es preciso recordar que los estudios observacionales descriptivos que incluyen reportes de casos, series de casos y estudios de incidencia y prevalencia, son los de menor complejidad metodológica, pero también carecen de la capacidad para establecer causalidad de los fenómenos. En una categoría intermedia en cuanto a complejidad se encuentran los estudios de cohorte, los de casos y controles y los experimentos naturales en los cuales existe la posibilidad de establecer asociaciones causales. Los estudios más adecuados para establecer causalidad son los ensayos clínicos y los metanálisis, sin embargo, son los más difíciles desde la perspectiva técnica y los más complejos en cuanto a su abordaje ético.

Miembro del Comité Editorial AMC, Inmunóloga pediatra, Universidad de Costa Rica. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Caja Costarricense de Seguro Social.

1. Estudios observacionales descriptivos: el investigador se limita a describir los fenómenos objeto de estudio; incluyen:

1a. Reportes de casos: consisten en el resumen y la discusión a la luz de lo previamente publicado sobre casos clínicos raros o especiales. Son una buena manera de iniciarse en el campo de la investigación y muchas veces generan hipótesis para estudios futuros. En general, no requieren aprobación de un comité de ética antes de publicarse, pero siempre deben respetarse los principios fundamentales de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Es necesario proteger, en todo momento, la identidad de los pacientes que originan la publicación.

Entre las limitaciones de este tipo de estudios se destaca el hecho de que no permiten generalizaciones.

1b. Series de casos: se fundamentan en la descripción de lo encontrado durante un periodo, en un grupo reducido y seleccionado. Entre sus ventajas se citan que son generadores de preguntas e hipótesis, que sirven como base para estudios posteriores y que son baratos; entre sus desventajas, que es preciso recordar su alto potencial de sesgo y su imposibilidad para medir el efecto del azar, y que son una estimación inadecuada de frecuencia y causalidad.

1c. Estudios de Incidencia: son los que cuantifican la ocurrencia de casos nuevos de una enfermedad en cierto periodo y para una población específica en riesgo.

Incidencia = # de casos nuevos en un periodo / Población total en riesgo

La incidencia suele expresarse como el resultado de la división entre el numerador y denominador previamente anotados, por 100, 1000, 10,000 ó 100,000 personas.

1d. Estudios de prevalencia: son los de corte transversal (cross sectional) que cuantifican la proporción de individuos en una población, que presentan la enfermedad o condición en un momento específico.

Prevalencia = # de enfermos en momento X / # de individuos en la población al momento X

En ellos se selecciona un intervalo temporal (“ventana temporal”) y se focaliza la observación en este. No se sigue a los pacientes en el tiempo. Se cuentan los eventos (ej.: cantidad de pacientes con la patología de interés en ese marco temporal definido) y se relacionan con la población de ese año.

2. Estudios observacionales analíticos: el investigador se interroga e investiga las causas del fenómeno en estudio; incluyen:

2a. Estudios de casos y controles: parten de un grupo de personas con un fenómeno dado y un grupo control que no lo tiene, e investigan la exposición a un supuesto factor de

riesgo. Son un análisis comparativo y siempre tienen naturaleza retrospectiva, pues la exposición al factor en estudio ya sucedió. Entre sus ventajas están que son rápidos y baratos, y su principal desventaja es que son muy susceptibles sesgos de selección en el grupo de control.

La medida de valoración utilizada se llama radio de Odds (OR), o riesgo atribuible, que es una aproximación al riesgo relativo y se obtiene al dividir el producto de la multiplicación cruzada de dos razones. Gráficamente, su cálculo se expresa como lo ilustra la Figura 2.

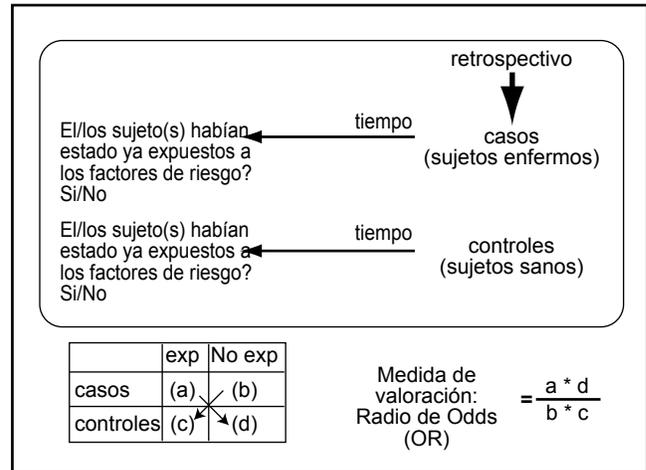


Figura 2. Estudio “casos y controles”.

Cuando el resultado del OR es menor a 1, se dice que no hay asociación entre el factor de riesgo y el fenómeno en estudio, e incluso si es coherente con la lógica clínica, el factor en estudio podría tener un efecto protector. Si el resultado del OR es igual a 1, no hay asociación entre factor y fenómeno. Si el resultado es mayor a 1, entonces hay asociación y esta será mayor cuanto más alto sea el valor del OR.

2b. Estudios de cohorte: son prospectivos y van de la causa al efecto; describen un fenómeno luego de un periodo de seguimiento. Tienen como ventajas que son menos susceptibles a sesgos y que siguen la lógica clínica; entre sus desventajas deben citarse que requieren poblaciones amplias, que son caros, que su tiempo de observación es prolongado y que evalúan pocos factores a la vez.

Los estudios de este tipo son clásicamente longitudinales, y su medida de valoración es la tasa de incidencia del fenómeno en estudio en dos poblaciones: una expuesta y otra no expuesta a un determinado factor de riesgo. La medida de desenlace se denomina riesgo relativo (RR) y se obtiene de la división de la tasa de incidencia entre los expuestos y los no expuestos.

2c. Experimentos naturales: son situaciones excepcionales, en las que, por la ocurrencia de fenómenos naturales (ej. exposición a condiciones climáticas, del agua o del suelo, particulares), o por la aplicación de medidas de salud pública, se generan condiciones experimentales para una población, que permiten compararla con otra, sin que el investigador haya intervenido.

3. Estudios experimentales: siempre evalúan el impacto producido por una intervención; incluyen los ensayos clínicos y los metanálisis.

3ª. Ensayos clínicos: estudios experimentales planeados en los que se evalúa el impacto de una intervención. Constituyen el método más poderoso de la ciencia médica para establecer y comparar la eficacia de los tratamientos. Tienen criterios de inclusión estrictos, es decir, se efectúan en poblaciones muy homogéneas para garantizar la validez interna de sus resultados; incluyen los que se realizan con:

- Drogas o productos biológicos
- Dispositivos
- Procedimientos médico-quirúrgicos.

Se clasifican en 4 fases en el desarrollo de medicamentos, y en 3 en el de vacunas. Las fases en el desarrollo de medicamentos son las siguientes:

- Fase preclínica: animales de laboratorio
- Fase I: incluyen decenas de voluntarios sanos (de 20 a 100); evalúan aspectos de seguridad y farmacocinética.
- Fase II: incluyen centenas de enfermos (de 300 a 1000); evalúan eficacia, establecimiento de dosis y farmacodinamia.
- Fase III: incluyen millares de enfermos (de 1000 a 3000); evalúan eficacia comparativa y confirmación de seguridad.
- Fase IV: incluyen miles de enfermos y son estudios de postmercadeo.

Los estudios de la fase preclínica se llaman también experimentales; los de las fases I y II se denominan exploratorios, y los de las fases III y IV, confirmatorios.

Una vez que una molécula pasa la fase preclínica, se somete a revisión por parte de una agencia reguladora, como la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) o la FDA (Administración de Medicamentos y Drogas de los Estados Unidos de América), y si reúne los requisitos se le asigna código como nueva droga en investigación .

Los ensayos fase II y III se subdividen en a y b, según el grado de desarrollo del producto. El uso de un producto para nuevas indicaciones requiere un retroceso a la fase II ó III, por lo tanto, puede suceder que un producto esté en fase IV para una indicación y en fase II para otra.

En el desarrollo de vacunas existen estudios de tres fases:

Fase I: Primera aplicación en menos de 100 voluntarios

Fase II: Eficacia e inmunogenicidad en una población de 200 a 300 voluntarios

Fase III: Seguridad y eficacia en la prevención de la enfermedad en grandes estudios multicéntricos.

En términos generales, los ensayos clínicos tienden a tener las siguientes características metodológicas:

-RANDOMIZACIÓN: asignación alternativa en diversos grupos; garantiza la confrontabilidad de estos y sirve para evitar el sesgo de selección.

-ENMASCARAMIENTO: garantía del desconocimiento de parte del participante (ciego simple) y del médico tratante o investigador (doble ciego), respecto al tratamiento al que ha sido asignado; sirve para garantizar la confrontabilidad de la información y para evitar el sesgo de información.

- Uso de PLACEBO: se restringe a los estudios en los que es éticamente aceptable y garantiza la confrontabilidad en la comparación de los efectos (para evitar el sesgo de información).

Así, los ensayos clínicos se clasifican según:

- Grupo control: no controlado o no comparativo, controles históricos, autocontroles, controles concurrentes
- Asignación: no aleatorio (asignación en manos del investigador) o aleatorio (randomizado)
- Enmascaramiento: abiertos o no ciegos, simple ciego, doble ciego, doble simulación
- Formato: orden y forma en como se administra el tratamiento a los participantes (ej.: grupos paralelos, grupos cruzados, etc.)

3b. Metanálisis: análisis estadístico de una colección de resultados de varios ensayos clínicos, a los que se les exigen ciertos criterios uniformes de inclusión. Se constituye en la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Tiene como ventajas el hecho de que aumenta el tamaño de la población del estudio, disminuye el efecto del azar y mejora la significancia clínica. Entre sus desventajas debe señalarse que no siempre son factibles por las dificultades de encontrar ensayos con diseño homogéneo, y que también son susceptibles a sesgos de publicación.

Existen otros diseños de estudios que escapan a los delineados en esta clasificación práctica, tales como los estudios de epidemiología genética, los de farmacogenética y los cualitativos. Este tipo de investigaciones tienen consideraciones metodológicas y bioéticas diferentes, y probablemente ameritan considerarse por separado.

Lecturas recomendadas

1. Rodríguez-Gómez G. Manual de investigación clínica. San José, Costa Rica. Editorial ICIC. 1999: 93-107