



Año 3 - Nº 5  
Octubre 2002

# AIS Perú

## Apuntes sobre investigación clínica

### Breve revisión de los diseños de investigación clínica

Una clasificación simple puede ser utilizada para jerarquizar la mayoría de estudios y evidencias clínicas (tabla 1). La investigación clínica tiene dos grandes áreas: la investigación experimental y la investigación observacional. La Figura 1 muestra que uno puede determinar rápidamente el área de la investigación al definir si el investigador asignó la exposición –ej. modalidades de tratamiento- entre los sujetos participantes (estudio experimental) o si se limitó a observarlos en la práctica clínica habitual (estudio observacional). En los estudios experimentales, es importante distinguir si los participantes fueron distribuidos a cada una de las modalidades de tratamiento por una técnica de aleatorización válida o si se utilizó otro esquema de distribución (ECC no aleatorio de la figura 1).

En los estudios observacionales, el siguiente paso es asegurarse si el estudio tiene un grupo de comparación (grupo control). Si lo tiene, el estudio es analítico. Si no, se trata de un estudio descriptivo (figura 1). Si el estudio es analítico, es necesario identificar su dirección temporal. Si el estudio determina que tanto la exposición como el desenlace se encuentran en un mismo punto en el tiempo, se califica como transversal. Si el estudio empieza en una exposición, digamos el uso de un contraceptivo oral, y sigue a las mujeres por unos cuantos años para medir los desenlaces –ej. cáncer ovárico- entonces es un estudio de cohortes. Los estudios de cohortes pueden ser concurrentes o no concurrentes. Si por el contrario, el estudio analítico empieza en el desenlace –ej. cáncer ovárico- y busca alguna exposición hacia atrás en el tiempo, tal como el uso de contraceptivos orales, luego el diseño es de un estudio de casos y controles.

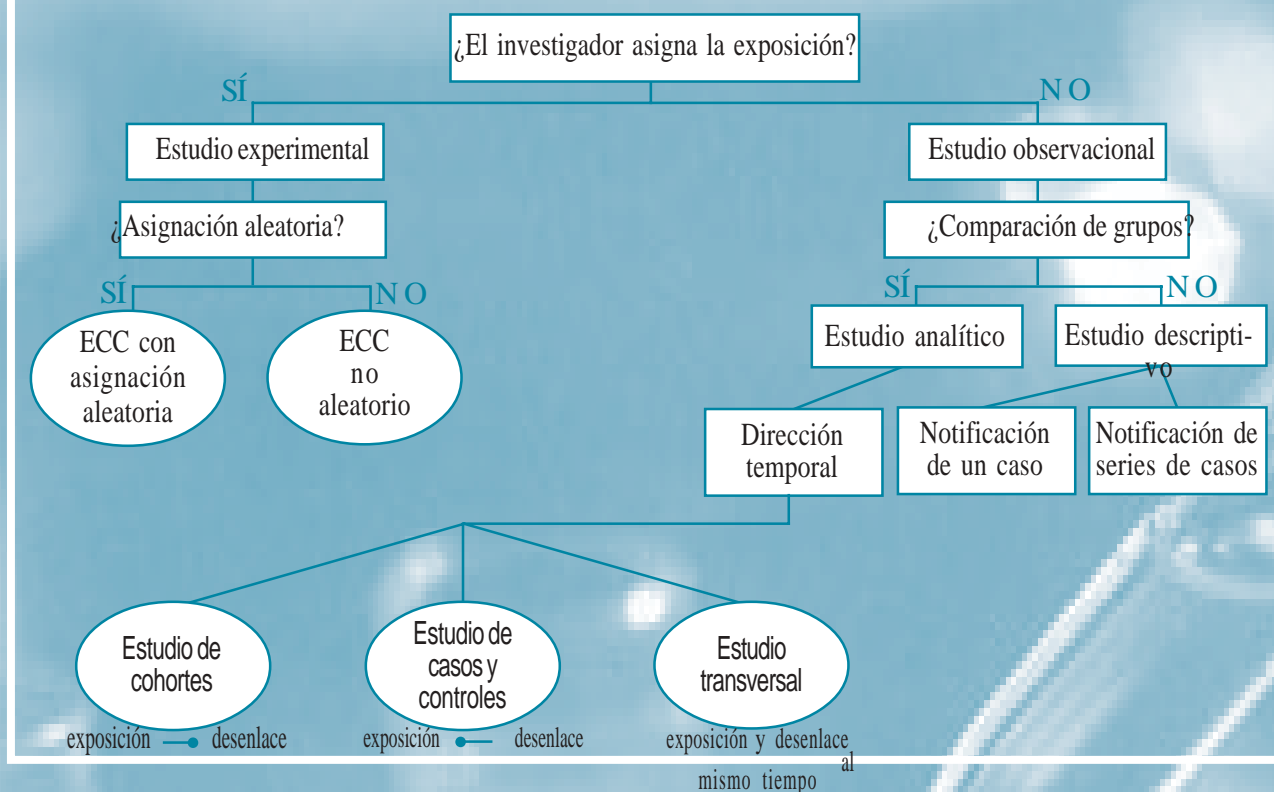
Los estudios sin grupo de comparación se denominan estudios descriptivos. En la base de jerarquización de la investigación clínica se ubica la notificación de un caso. Cuando se describe más de un paciente, hablamos de una serie de casos (figura 1).

Tabla 1: Clasificación de la evidencia clínica. Calidad de la evidencia

- |      |   |
|------|---|
| I    | Evidencia de por lo menos un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria adecuado.   |
| II-1 | Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos controlados sin asignación aleatoria de diseño adecuado.  |
| II-2 | Evidencia de estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.  |
| II-3 | Evidencia de series temporales múltiples con o sin intervención. Resultados importantes en experimentos no controlados (tales como la introducción del tratamiento de penicilina en la década de 1940) también se pueden incluir en este tipo de evidencia. |
| III  | Opiniones de autoridades respetadas, basadas en su experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.  |



Figura 1: Algoritmo para la clasificación de tipos de investigación clínica



### Estudio descriptivo: primer paso para explorar un nuevo evento en la clínica médica

Los investigadores hacen estudios descriptivos para describir la frecuencia, historia natural y posibles determinantes de una enfermedad o condición. Los resultados de tales estudios muestran cuantas personas desarrollan la condición a través del tiempo, describe las características de la misma y de los afectados, generando diversas hipótesis sobre su posible causa. Estas hipótesis pueden ser evaluadas en investigaciones más rigurosas, tales como estudios analíticos o ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria. Una advertencia importante (frecuentemente olvidada o intencionalmente ignorada) es que los estudios descriptivos no permiten la evaluación de las asociaciones. Únicamente los estudios comparativos (analíticos o experimentales) permiten la evaluación de posibles asociaciones de causalidad. Los estudios descriptivos pueden referirse a un caso o una serie de casos.

### Estudio transversal: una fotografía

También llamados estudios “survey” de frecuencias o de prevalencia. Se hacen para examinar la presencia o ausencia de enfermedad o una exposición en un tiempo en particular. Se centran en la prevalencia y no en la incidencia. Ya que se indaga tanto el desenlace como la exposición en un mismo tiempo (figura 2), la

relación temporal entre ambos puede ser confusa. Por ejemplo, en un estudio transversal que investiga la obesidad en mujeres, ¿cómo asumir que la obesidad es más común en mujeres con artritis que las que no tienen artritis? ¿Fue el exceso de peso sobre las articulaciones el que condujo a la artritis, o es que las mujeres con artritis se hicieron involuntariamente menos activas y en consecuencia obesas? Este tipo de pregunta no puede ser respondido en un estudio transversal.

### Estudio de cohortes: mirando hacia adelante

Los estudios de cohortes siguen una secuencia lógica: de la exposición al desenlace (figura 2). Los investigadores identifican un grupo de personas (cohorte) con una exposición a un agente (o agentes) de interés y otro grupo (o grupos) sin exposición. Luego siguen a ambos grupos (expuestos y no expuestos), hacia adelante en el tiempo, para determinar los desenlaces. Si el grupo expuesto desarrolla una incidencia mayor del desenlace que los no expuestos, entonces la exposición se asocia a un riesgo incrementado.

El estudio de cohortes tiene ventajas y desventajas importantes. Debido a que la exposición es identificada al principio, uno puede asumir que ésta precedió al desenlace. Los sesgos de memoria son menos preocupantes aquí que en los estudios de casos y controles. El estudio de cohortes permite el cálculo de tasas de incidencia reales, riesgos relativos, y riesgos atribuibles. Sin em-



bargo, para el estudio de eventos raros o eventos que duran años en desarrollar, este diseño de investigación puede ser inadecuado. La medida de asociación utilizada en los estudios de cohorte es el Riesgo Relativo (RR).

**Estudio de casos y controles:  
mirando hacia atrás**

Los estudios de casos y controles trabajan en dirección contraria. Desde el desenlace este tipo de estudio busca, atrás en el tiempo, las exposiciones que podrían haberlo causado. Los investigadores definen un grupo con un desenlace (por ejemplo, cáncer ovárico) y un grupo sin el desenlace (control). Luego, a través de documentos, entrevistas, u otros medios, averiguan la exposición al factor de riesgo en ambos grupos. Si la exposición es mayor entre los casos que en los controles, entonces la exposición está asociada con el incremento de riesgo del desenlace.

Los estudios de casos y controles son especialmente útiles para investigar desenlaces raros o que tardan mucho tiempo en desarrollar, tales como enfermedad cardiovascular o cáncer. Frecuentemente, estos estudios requieren menos tiempo, esfuerzo

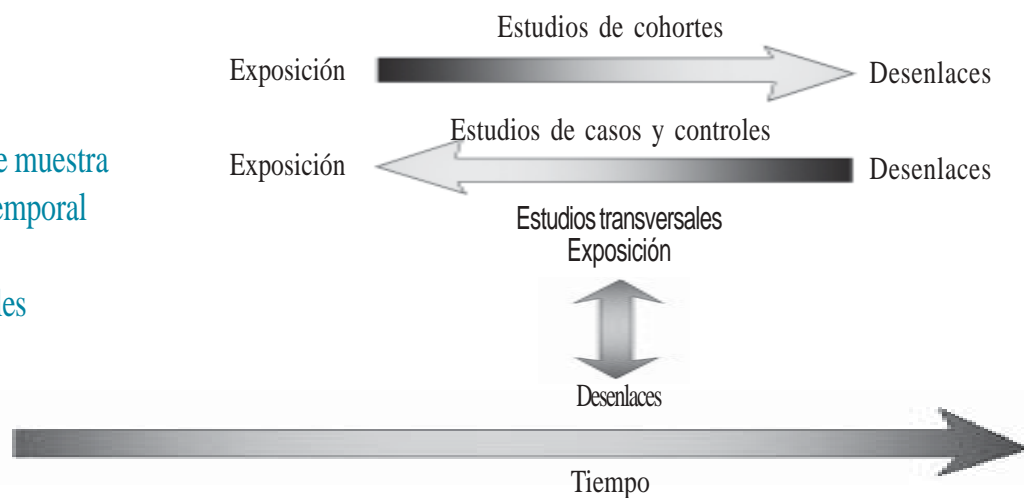
y dinero que los estudios de cohortes. El punto crítico de los estudios de casos y controles es escoger un grupo control apropiado. Los controles deben ser similares a los casos en los aspectos más importantes con la excepción de no presentar el desenlace en cuestión. Las medidas de asociación utilizadas en los estudios de casos y controles son las Razones de Ventajas u Odds Ratios (OR).

Tanto el RR y el OR son parámetros que miden la intensidad de la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad o desenlace. Cuando el valor de éstos es 1 no existe asociación mensurable entre el factor de exposición y el estado de enfermedad, pero si este valor es mayor de 1, indica que el factor de exposición es un riesgo para la presentación de la enfermedad (se le llama factor de riesgo); y si el valor es menor de 1, se puede decir que el factor de exposición disminuye el riesgo de la enfermedad (a esto se le llama factor de protección).

**El ensayo clínico controlado (ECC) con asignación aleatoria:  
“patrón de oro”**

En la investigación clínica el ensayo clínico controlado con asignación aleatoria es la única manera conocida de evitar sesgos

**Figura 2:**  
**Diagrama que muestra la dirección temporal en estudios observacionales**



de selección y sesgos por presencia de factores de confusión.

Lo que caracteriza al ECC es que la asignación de los participantes a las exposiciones es al azar (aleatoria). Cuando se aplica apropiadamente, la distribución aleatoria previene sesgos de selección. Los ECC ofrecen criterios uniformes en el diagnóstico de los desenlaces y, frecuentemente, el “enmascaramiento” de la exposición para el investigador y cada sujeto participante reduce, en consecuencia, sesgos de información. Asimismo, con el ECC se eliminan los sesgos por factores de confusión, tanto conocidos como desconocidos. Adicionalmente, el ECC tiene el efecto de ser estadísticamente eficiente. Si se diseña y realiza apropiadamente, un ECC aleatorizado probablemente estaría libre de sesgos y sería especialmente útil para examinar efectos pequeños o moderados.

Una desventaja de los ECC aleatorizados es la validación externa; es decir, que sus resultados no necesariamente pueden generalizarse a una comunidad más grande. A diferencia de los estudios observacionales, los ECC con asignación aleatoria incluyen solamente voluntarios que pasan a través de un proceso de tamizaje. Los que se presentan como voluntarios en los ECC tienden a ser diferentes de aquéllos que no se presentan; por ejemplo, su estado de salud puede ser mejor. Otra limitación es que el ECC no puede ser aplicado en ciertos casos, ya que la exposición intencionada a sustancias peligrosas –ej. toxinas, bacterias, u otras exposiciones nocivas- no sería ético. Al igual que los estudios de cohortes, el ECC aleatorizado puede ser prohibitivo en razón de su elevado costo.

Adaptación del artículo de Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land [Epidemiology Series]. The Lancet 2002;359 (enero 5).

## Normas Legales

Recopilación de las normas legales publicadas en el diario oficial El Peruano en el área de medicamentos y salud (setiembre-octubre 2002). Los textos completos están disponibles en nuestro Centro de Documentación.

RM N° 1472-2002-SA/DM. Aprueban el Manual de Desinfección y Esterilización Hospitalaria. El Peruano 2002 set 13; Secc Normas Legales: 229897.

RR MM Nos. 1488, 1489 y 1490-2002-SA/DM. Nombran integrantes del Consejo Nacional de Salud. El Peruano 2002 set 13; Secc Normas Legales: 229899.

DS N° 143-2002-EF. Actualizan relación de medicamentos e insumos para el tratamiento oncológico y el VIH/SIDA, para su liberación de pago del IGV y derechos arancelarios. El Peruano 2002 set 21; Secc Normas Legales: 230294.

RS N° 024-2002-SA. Designan Jefe del Seguro Integral de Salud. El Peruano 2002 oct 4; Secc Normas Legales: 230927.

RM N° 1608-2002-SA/DM. Declaran al aditivo bromato de

potasio como inapto para el consumo humano. El Peruano 2002 oct 10; Secc Normas Legales: 231162.

LEY N° 27846. Ley que precisa alcances del artículo 40° del Decreto Supremo N° 039-2000-ITINCI, Texto Único Ordenado de la Ley de Protección al Consumidor. El Peruano 2002 oct 14; Secc Normas Legales: 231300.

LEY N° 27853. Ley de Trabajo de la Obstetriz. El Peruano 2002 oct 23; Secc Normas Legales: 231802.

DS N° 167-2002-EF. Incorporan diversos insumos dentro del anexo del DS N° 143-2002-EF que aprobó la actualización de la relación de medicamentos e insumos para el tratamiento oncológico y del VIH/SIDA. El Peruano 2002 oct 31; Secc Normas Legales: 232368.

Acción Internacional para la Salud  
acceso universal y el uso racional  
para los problemas causados por  
personas e instituciones que part

Dirigirse  
Oficina de  
(tel/fax) -



Latina y el Caribe. Promueve el  
IS y busca soluciones no médicas  
de información e intercambio entre  
Medico International (Alemania).

be/AIS-LAC