

El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica

Miguel Ángel Villasís-Keever¹, María Guadalupe Miranda-Novales²

Resumen

En la investigación clínica que se realiza en el área de la salud, la mayor parte de los estudios se hacen en los seres humanos. Entre los principales objetivos están conocer las características de uno o más grupos de estudio, el comportamiento, la o las causas de las enfermedades, identificar las mejores herramientas para el diagnóstico o definir el mejor tratamiento contra una enfermedad en particular. Además, existen otros tipos de investigación que pueden clasificarse como investigación biomédica básica; en este tipo de estudios, el objetivo lo constituyen los animales de laboratorio, células, tejidos o moléculas. En términos generales, en estos estudios, los propósitos son, entre otros: la determinación de la fisiología, patogenia o los mecanismos biológicos en cuanto a las funciones o alteraciones de uno o más órganos o sistemas. En esta sección nos enfocaremos a los diseños de estudio en investigación clínica.

PALABRAS CLAVE: diseños de estudio, investigación clínica.

Rev Alerg Méx 2016 Jan-Mar;63(1):80-90.

The research protocol II: study designs in clinical research.

Miguel Ángel Villasís-Keever¹, María Guadalupe Miranda-Novales²

Abstract

In clinical research that takes place in health-care areas, most of the studies are performed with human beings as research subjects. The main objectives of these studies are to know the characteristics of one or more groups, the behavior of human diseases, the etiology or causes of diseases, to identify the best diagnostic tools, or to establish the best treatment for a condition or disease in particular. Additionally, some studies are classified as basic bio-medical research; in these investigations, the subjects of study are laboratory animals, tissues, cells, or molecules. In general terms, the objectives of these studies are to understand the physiology, pathogenesis, or biological mechanisms that could explain functions or alterations in one or more systems or body organs. This article will only address clinical research designs.

KEYWORDS: study designs; clinical research

¹ Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

² Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria.

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: 18 de enero 2016

Aceptado: 19 de enero 2016

Correspondencia

Dra. María Guadalupe Miranda Novales
guadalumiranda@terra.com.mx

Este artículo debe citarse como

Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. Rev Alerg Méx. 2016 ene-mar;63(1):80-90.

Diseños de estudio en investigación clínica

La elección de un diseño en específico para dar respuesta a una interrogante mediante un estudio de investigación debe basarse en el planteamiento adecuado de esa pregunta, en los posibles alcances de la investigación y tomar en cuenta los recursos disponibles con los que se cuenta. Para clasificar los diseños de investigación es importante identificar sus componentes y características; ambos se utilizan para describir a los estudios, pero no son *per se* diseños metodológicos de un estudio.

Componentes de los estudios de investigación

Los componentes que pueden identificarse en cualquier estudio de investigación son: 1) número de mediciones, 2) número de grupos en el estudio, 3) si existe una intervención o no por el investigador, 4) el momento o tiempo en que ocurre el fenómeno o lo que se desea estudiar, y 5) la manera de recolectar los datos. Al tener en cuenta estos cinco componentes, los estudios pueden clasificarse de la siguiente manera:

1) De acuerdo con el número de mediciones, un estudio se denomina *transversal o longitudinal*. Si existe una sola medición se denomina transversal; si se realizan dos o más evaluaciones de un mismo aspecto o variable, entonces es longitudinal.

2) De acuerdo con el número de grupos, los estudios pueden ser *descriptivos o analíticos* (también llamados *comparativos*). Cuando sólo se incluye un grupo de estudio se denominan descriptivos y si hay dos o más grupos, comparativos o analíticos. En un estudio comparativo se contrastará una o más variables entre los grupos incluidos. En los estudios descriptivos solamente se narran las variables de interés en el grupo seleccionado.

3) De acuerdo con la existencia o no de una maniobra, en *observacionales o experimentales*. En

los estudios observacionales, los investigadores recaban los datos o variables de los fenómenos a estudiar en uno o más grupos, pero no existe participación o modificación de las variables. En los estudios experimentales los investigadores registrarán los resultados después de realizar una intervención (medicamento, cirugía, maniobra educativa, etc.) que se aplica a uno o más grupos.

4) De acuerdo con el momento en que ocurre el fenómeno a estudiar, en *prospectivos o retrospectivos*. La interpretación de estos términos ha cambiado; sin embargo, el significado original de un estudio prospectivo es aquél en el que los investigadores tratan de determinar la posibilidad de que ocurra un evento o desenlace (por ejemplo, la muerte) a partir de una causa (por ejemplo, infarto de miocardio). En este diseño, los investigadores primero identifican la causa y vigilan durante un tiempo a los pacientes para conocer si tendrán o no el desenlace; es decir, es un estudio de causa a efecto. En el caso de los estudios retrospectivos, la situación es inversa: los investigadores tienen un grupo de sujetos donde ya sucedió el desenlace y van a buscar la causa o los factores de riesgo que se relacionaron con la ocurrencia del desenlace; es decir, son estudios del efecto a la causa.

5) De acuerdo con la manera de recolección, en *prospectivos o retrolectivos*. Para evitar las posibles confusiones relacionadas con los conceptos de prospectivo o retrospectivo, se consideró que era necesario diferenciar las fuentes de recolección de datos para efectuar la investigación. De esta manera, un estudio prolectivo será aquél en el que se empezará a recabar información a partir del momento de inicio del estudio; por el contrario, en los retrolectivos, los investigadores tomarán los datos o variables de estudio a partir de fuentes secundarias. De estos últimos, lo más común en la investigación clínica es la revisión de expedientes clínicos, pero también pueden ser archivos históricos, reportes de otras encues-

tas, estadísticas vitales de unidades médicas, regiones o ciudades.

Al tomar en cuenta las componentes y características de los estudios de investigación, se clasifican en los siguientes tipos:

a) *Ensayos clínicos*: se realizan cuando se evalúa si la intervención (variable independiente) modifica uno o más fenómenos (variable dependiente). En este tipo de estudios, lo más importante es la intervención; al grupo al que se le asigna la misma se denomina grupo experimental y el grupo que no la recibe es el grupo control. En los ensayos clínicos, la medición de las variables de interés es de manera prolectiva y se hacen una o más mediciones. De esta manera, se puede decir que un ensayo clínico es un estudio experimental, comparativo, longitudinal y prolectivo. En general, este tipo de estudios no tiene como propósito determinar factores de riesgo o causas, por lo que los términos prospectivo o retrospectivo no se utilizan.

b) *Estudio de cohorte(s)*: este tipo de diseño se utiliza cuando se buscan factores de riesgo o se trata de definir el curso clínico o pronóstico de las enfermedades. Los investigadores no asignan alguna intervención, por lo que son estudios observacionales. Debido a que se realizan comparaciones entre dos o más grupos, se consideran analíticos. Si el objetivo del estudio es identificar causas de la aparición de enfermedades, entonces son prospectivos, debido a que parte de la exposición (o la ausencia de la misma) a los factores de riesgo o causas (variables independientes) y después de un tiempo se manifiesta u ocurre la enfermedad (variable dependiente o de resultado).

Diseños de investigación de acuerdo con su propósito

- Para determinar la frecuencia, prevalencia o incidencia.

- De tratamiento o terapia, cuando se trata de evaluar si una intervención (por ejemplo, un fármaco, una cirugía, una vacuna o una acción educativa) sirve para mejorar o prevenir una o más condiciones clínicas.
- De prueba diagnóstica, si la intención es establecer la utilidad de un examen (por ejemplo, pruebas de laboratorio, radiografías o tomografías) para identificar y descartar una enfermedad, o bien, una complicación determinada.
- De pronóstico, cuando la finalidad es conocer la evolución de un grupo de sujetos durante un periodo con alguna enfermedad o cierta característica, hasta que sobrevenga el desenlace de interés.
- De causalidad, cuando se desea identificar la causa o los factores que se asocian con la aparición de una enfermedad o una complicación.

Asimismo, se debe hacer una mención especial de un tipo de estudio denominado revisión sistemática o metanálisis, que se basa en la compilación y análisis crítico de diferentes estudios experimentales y observacionales que comparten objetivos similares.

A continuación se revisan las características de los diferentes diseños metodológicos.

Estudios observacionales

Estudios de cohorte

El nombre de cohorte viene del latín *cohors*, término que utilizaban los romanos para designar a una unidad militar de infantería; en investigación este término se usa para describir a un grupo de sujetos que comparten una misma característica (por ejemplo, ser estudiantes, tener antecedentes familiares de cáncer, ser inmigrantes, etc.). Para iniciar el estudio, los investigadores identifican

a uno o más grupos de sujetos que conformarán la(s) cohorte(s); posteriormente, procederán a seguirlos durante un tiempo, que puede ser de días, meses o años, hasta la ocurrencia del evento (por ejemplo, la enfermedad) motivo de interés o estudio. En los estudios observacionales, los de cohorte constituyen el grupo más sólido o con mayor validez, porque si se realiza adecuadamente, los resultados obtenidos serán los de mayor confiabilidad; es decir, con el menor número de errores o sesgos. Éste es uno de los mejores diseños para tratar de establecer la causa u origen de una enfermedad a partir de la exposición a uno o más factores de riesgo. Por ejemplo, un investigador desea comprobar que la radiación (exposición al factor) puede producir algún tipo de enfermedad; para realizarlo primero identifica a dos grupos de sujetos: unos que trabajan en una planta nuclear y un grupo de sujetos que viven en la misma ciudad, pero que trabajan en oficinas de gobierno. Para incluirlos en el estudio, los sujetos de cada grupo no deben padecer la enfermedad en el momento que se realiza la entrevista inicial. Posteriormente y cada seis meses acude a los domicilios de los sujetos de ambos grupos y, a través de una encuesta, averigua si en el tiempo transcurrido han acudido al médico y si les han confirmado que padecen alguna enfermedad. Este seguimiento (que también se denomina vigilancia) se termina cuando un sujeto manifiesta la enfermedad de interés (por ejemplo, cáncer) porque ya ocurrió el evento, el desenlace o la variable dependiente que se buscaba. También puede terminar cuando un sujeto fallece (por causa diferente al cáncer), cambia de domicilio y no se puede localizar, o bien, simplemente porque ya no quiere participar en el estudio; a esta situación habitualmente se le conoce como *pérdida*. Por último, el seguimiento puede terminarse cuando los investigadores deciden dar por concluido el estudio, ya sea porque así estaba programado (por ejemplo, se planeó vigilarlos por un periodo de cinco años) o porque ya no

hay recursos o posibilidades de continuarlo. En la última fase del estudio, los investigadores deben realizar un análisis estadístico para determinar si efectivamente la exposición a radiaciones puede causar cáncer; si la hipótesis es correcta, entonces, al comparar las proporciones de sujetos que padecieron cáncer, la mayor proporción estará en el grupo de trabajadores de la planta nuclear.

Los estudios de cohorte pueden ser *descriptivos* o *analíticos*. Si el objetivo es conocer la incidencia de una enfermedad es un estudio descriptivo en un solo grupo de individuos. Los estudios de cohorte *analíticos* incluyen dos o más cohortes. El ejemplo previo del riesgo de padecer cáncer entre individuos expuestos a radiación es la forma más común de los estudios de cohorte analíticos: existe una cohorte de sujetos expuestos y otra de no expuestos al factor de riesgo o a la posible causa; ambos grupos se siguen de manera prospectiva durante un tiempo determinado hasta que ocurre el desenlace. Debido a que los estudios de cohorte inician con la exposición de individuos a los factores de riesgo hasta el desenlace, es común que se describan como estudios que van de la causa al efecto.

Validez interna

Un estudio confiable es el que se realiza cumpliendo los lineamientos para evitar sesgos. Los estudios de cohorte tienen tres elementos principales que determinan su validez interna: la selección de los sujetos, el seguimiento y la evaluación del resultado (la ocurrencia del desenlace).

Para evitar sesgos en la selección, al inicio del estudio los sujetos expuestos y los no expuestos al o los factores de riesgo no deben tener el desenlace estudiado. Si la población de donde se obtendrán los sujetos es muy grande, la inclusión al estudio debe realizarse mediante una selección aleatoria. Esto significa que todos

los sujetos tendrán la misma posibilidad de ser escogidos. En lo que respecta al seguimiento, un estudio bien realizado es aquél en el que todos los sujetos incluidos en el estudio se mantuvieron en vigilancia durante todo el tiempo planeado en el protocolo. Para estudios muy largos, el investigador debe anticiparse a las posibles pérdidas y tener un plan para rescatar a los sujetos. Si en un estudio las pérdidas superan 20%, los resultados serán poco confiables. Por último, y no menos importante, es la forma de evaluar el desenlace. En los mejores estudios los investigadores planean que el desenlace lo evalúe una persona que desconozca si el sujeto pertenece al grupo expuesto o no expuesto (*cegamiento*). No es infrecuente encontrar que un investigador que participó en la planeación de un estudio identifique con mayor frecuencia la enfermedad entre los sujetos expuestos sin que esto sea real e inconscientemente registrará datos que favorecen esa relación causal; es decir, identificará más sujetos con la enfermedad en la cohorte expuesta y menos en la cohorte no expuesta.

Ventajas

Los estudios de cohorte son los mejores para registrar la incidencia de las enfermedades y las causas potenciales de la ocurrencia de una condición. Esto último debido a que los factores de riesgo potenciales se miden antes que suceda el resultado. Los estudios de cohorte, particularmente los prospectivos, le dan al investigador la oportunidad de medir las variables de manera completa, precisa y confiable. Todo esto redundará en un estudio con pocos sesgos. Los estudios de cohorte retrospectivos tienen las mismas ventajas; sin embargo, como el evento ya ocurrió, el estudio tendrá una duración mucho menor, por lo que significará un ahorro en todos los aspectos, particularmente el económico, porque no se requerirá hacer la vigilancia de los sujetos seleccionados.

Desventajas

Los estudios de cohorte prospectivos, en general, son costosos, porque se requiere un tiempo suficiente para que sucedan los eventos; si los eventos o desenlaces son raros y se requiere seguir a los sujetos por periodos muy largos, entonces será necesario hacer grandes inversiones, de tiempo y dinero, para obtener los resultados esperados. Por el contrario, un estudio de cohorte retrospectivo no tiene esta desventaja porque el evento ya ocurrió; sin embargo, la evaluación de la exposición a los factores de riesgo será menos confiable que la de los estudios prospectivos y dependerá de los datos colectados y el registro del desenlace.

Estudios de casos y controles

Éste es uno de los diseños que más se utiliza en la investigación clínica y epidemiológica, y tiene como objetivo principal establecer la causa de una enfermedad o un evento.

El estudio de casos y controles pertenece al grupo de estudios observacionales, porque no hay manipulación de las variables. Para realizarlo, en un principio se identifican dos grupos de sujetos: el grupo de casos y el grupo de controles. El primer grupo está constituido por sujetos que ya tienen la enfermedad o la condición que se estudia, mientras que el grupo de controles lo integran sujetos que en el momento de la evaluación no la tienen. Los factores de riesgo que se piensa son los causantes de la enfermedad están planteados en el protocolo y si la hipótesis de los investigadores es correcta, entonces, al terminar el estudio, se establecerá que, en comparación con el grupo de controles, el de casos tuvo con mayor frecuencia el o los factores de riesgo que los investigadores pensaron eran causantes de la enfermedad.

En comparación con el estudio de cohortes, el protocolo de investigación de los estudios de

casos y controles parte de la identificación del desenlace, en este caso la enfermedad, y posteriormente se busca la causa, que son los factores de riesgo o exposición. De ahí que este tipo de diseño de investigación también se describa como estudios que van del *efecto a la causa*.

En cuanto a la confiabilidad de los resultados para determinar la causa de una enfermedad, estos estudios se consideran en un nivel inferior a los de cohorte.

Validez interna

Para determinar la validez de los estudios de casos y controles deben evaluarse las fuentes potenciales de sesgos; en este caso las principales son la selección de los sujetos y la manera de evaluar si los factores de riesgo existen o no en los dos grupos.

La selección de los sujetos es muy importante; debe establecerse que los dos grupos estén compuestos por individuos que tengan características similares para que se asignen al grupo que realmente les corresponde, es decir, al grupo de casos y al de controles. Para lograrlo, los investigadores deben asegurarse que los sujetos tengan o no la enfermedad; en este sentido, no es suficiente que un sujeto afirme estar sano o enfermo. Como parte del protocolo del estudio debe haber una manera estandarizada para hacer una evaluación completa de todos los sujetos incluidos, realizando los estudios médicos conducentes para descartar o comprobar la existencia de una enfermedad.

En cuanto a la manera para determinar la existencia de los factores de riesgo, y a fin de evitar sesgos, es necesario que los investigadores tomen en cuenta que quienes harán la entrevista a los sujetos incluidos estén cegados a las hipótesis que se plantearon en el protocolo. Al igual que en los estudios de cohorte, si quien hace la entrevista

conoce que cierto factor predispone a la enfermedad, entonces existe la posibilidad que de manera inconsciente pregunte con mayor intención a los casos que a los controles. Asimismo, es posible que los casos estén más propensos a recordar mejor ciertos aspectos relacionados con su vida que los controles, debido a que es muy común que los sujetos enfermos continuamente analicen y busquen la o las causas de la enfermedad.

Ventajas

Este tipo de estudios, en contraste con los de cohorte, son poco costosos y más factibles de realizar. Lo anterior se debe a que el desenlace estudiado ya ocurrió y no es necesario mantener la vigilancia de los pacientes. En este sentido, la evaluación solamente se realiza en una sola ocasión y por tanto, los resultados se obtendrán en un tiempo mucho menor.

Desventajas

El mayor problema de estos estudios es que la información que se obtenga de los factores de riesgo depende, en buena medida, de lo que los sujetos incluidos en el estudio recuerden adecuadamente de sus antecedentes familiares y personales. Los casos aportarán mayor información, por lo que es fácil comprender que no es posible estimar el grado de exposición al o los factores de riesgo con la misma precisión que en un estudio prospectivo de cohortes.

Estudios transversales

Los estudios transversales se incluyen en la clasificación de los estudios observacionales porque no hay manipulación de las variables. El objetivo principal para el que es útil este tipo de investigación es conocer la *prevalencia* de una condición o enfermedad, lo que significa determinar la frecuencia de esa condición en un grupo de sujetos y en un momento determi-

nado. El otro objetivo es establecer la causa; sin embargo, en comparación con los estudios de cohortes y de casos y controles, es el diseño más débil para lograrlo, de ahí que sea mejor considerarlos como estudios que sirven para hacer una exploración acerca de posible(s) factor(es) de riesgo que se piensa están asociados con la ocurrencia de una condición determinada en un grupo de sujetos.

En cuanto a su estructura, es similar a la de los estudios de casos y controles, pero con ciertas diferencias: sólo se requiere un grupo de estudio y cuando se trata de un estudio de causalidad, la evaluación de la exposición y del desenlace se realiza en un solo momento, sin que requiera hacer una clasificación previa de los dos grupos.

Validez interna

Los elementos principales para determinar que un estudio transversal se realizó adecuadamente son la selección de la muestra y la manera de recolectar la información. La selección de la muestra se refiere al hecho de elegir a los sujetos que conformarán el grupo de estudio, a partir de una población determinada; en la mayor parte de las investigaciones no es posible estudiar a todos los sujetos que integran a una población por diferentes motivos, por ejemplo, la población es muy grande, falta de recursos económicos o por personal insuficiente. En general, cuando se realiza una selección aleatoria para la inclusión de sujetos al estudio se considera que hubo una buena selección de la muestra de estudio.

Con respecto a la manera de la recolección de la información, para que un estudio sea confiable los investigadores deben realizarla de manera sistematizada; es decir, seguir un protocolo de investigación. Debe planearse su realización en formatos o instrumentos de recolección de datos diseñados específicamente para el estudio, o bien, utilizar instrumentos ya validados en otros

estudios. Por último, y no menos importante, es que la encuesta debe hacerse con personal previamente capacitado.

Ventajas y desventajas

En términos generales, las ventajas y desventajas de los estudios transversales son las mismas que las de los estudios de casos y controles, pero los resultados son menos confiables. Cuando se obtienen resultados que sugieren que un factor puede producir alguna enfermedad, no es posible asegurar que esta asociación sea real, porque en un momento dado se desconoce si la exposición al factor se produjo antes de que ocurriera el efecto, en este caso la enfermedad.

Sin embargo, se considera el mejor diseño para establecer la prevalencia de enfermedades en la población estudiada. Asimismo, debido a que son fáciles de ejecutar, a partir de los resultados obtenidos puede planearse la realización de otros estudios más sólidos que conlleven a establecer mejor la causa.

Series de casos

El diseño de estudio más débil, desde el punto de vista metodológico, son las series de casos. En general, pueden considerarse estudios observacionales, aunque lo que se registre es la "evaluación" de una intervención.

En este tipo de diseño, los investigadores se limitan a describir la evolución de un grupo de sujetos (generalmente pacientes) después de vigilarlos durante algún tiempo. Lo común es que el número de sujetos que se describen en el estudio sea de algunos cuantos (menor de 10).

La validez de este tipo de estudio es prácticamente nula porque no hay un protocolo de investigación de por medio y la información que se reporta se basa en registros tomados

a partir de otras fuentes y no de formatos elaborados exclusivamente para el estudio, donde el investigador en muchas ocasiones no intervino. De ahí que la calidad de los datos tenga poca validez.

Opinión-panel de expertos

Ante la ausencia de información confiable o cuando es escasa acerca de un tema en particular, puede recurrirse a la opinión de los expertos en el tema.

Esta manera de obtención de información no se basa en un protocolo de investigación o de datos recuperados de manera sistemática, sino en las experiencias del grupo de expertos, quienes expresan y discuten sus puntos de vista acerca del tema en particular. Para lograr una síntesis de la discusión existe un moderador que la coordina y la resume, para después de una o más sesiones llegar a consensos entre el grupo de expertos. El grupo está constituido por especialistas en el tema, que pueden ser médicos, investigadores, enfermeras, etc.

Estudios experimentales: ensayos clínicos

En este grupo de estudios existen varios tipos: ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos cruzados, cuasiexperimentos, ensayos clínicos de antes y después.

Este tipo de estudios se incluyen en los diseños experimentales por el hecho de que los investigadores manipulan las variables, en especial la *variable independiente*. Estos estudios son ideales para determinar si la variable independiente o *intervención* es útil para modificar (en la mayor parte de los casos, para aliviar) una condición o enfermedad preexistente en un grupo de sujetos. Existen diferentes tipos de intervenciones, la más común es cuando se trata de la administración de fármacos; sin embargo, también puede ser

una maniobra educativa o una intervención quirúrgica o, bien, una estrategia de prevención, como la vacunación.

En un ensayo clínico los investigadores tienen un grupo de sujetos con características similares, que se dividen en dos o más grupos, y deciden aplicar la intervención evaluada a uno de esos grupos. Después existe un periodo de vigilancia a los grupos con objeto de evaluar en periodos preestablecidos las modificaciones a la condición de estudio, que por lo general es una enfermedad. Si al término del estudio los investigadores observan que en una proporción importante del grupo de estudio (grupo al que se le aplicó la intervención) se modificó favorablemente su enfermedad, en comparación con el grupo control (grupo al que no se le dio la intervención), entonces se considera que ésta fue útil.

Validez interna

Aun cuando existen varios aspectos que deben tomarse en cuenta para evaluar si un ensayo clínico controlado se efectuó sin sesgos, los más importantes son la forma de asignación de la intervención, la manera de hacer el seguimiento y si el estudio fue ciego.

Para que la asignación de la intervención sea adecuada, los investigadores deben haberla realizado de manera aleatoria. Esto significa que todos los sujetos participantes en el estudio tendrán las mismas posibilidades de que se les asigne al grupo de estudio o al grupo control, sin la influencia de factores que determinen la asignación a uno de los grupos, como las características de los sujetos (por ejemplo, los sujetos más graves, con menor escolaridad o con menos ingresos económicos), o bien, por los mismos investigadores, porque cuando se sabe que una intervención puede beneficiar a los sujetos (a pesar de que no esté comprobado), puede optarse

para asignar uno u otro tratamiento de manera arbitraria.

En cuanto al seguimiento, los ensayos clínicos deben cumplir con las mismas características que los estudios de cohortes para tener validez interna. En síntesis, en estos estudios los investigadores deben asegurarse de mantener en vigilancia a todos los pacientes incluidos durante el tiempo programado. En caso de existir pérdidas mayores a 20%, el estudio pierde confiabilidad y será difícil asegurar que la intervención es efectiva o no.

La ceguedad en los ensayos clínicos es un elemento decisivo porque los resultados que se obtengan tendrán mayor validez. Al igual que en otros diseños de investigación que se comentaron, un estudio ciego es cuando los investigadores desconocen alguna parte del protocolo del estudio, en general, las hipótesis de trabajo. Para el caso de los ensayos clínicos controlados, la ceguedad consiste en que las personas responsables de evaluar los desenlaces, que en este caso son los efectos de la intervención, deben desconocer al grupo que corresponden los sujetos. De esta manera, cuando los investigadores están ciegos a quienes se les asignó o no la intervención en estudio efectuarán evaluaciones más cercanas a la realidad, porque existe la posibilidad de que inconscientemente los investigadores registren datos que no son ciertos si conocen que ciertos sujetos están recibiendo los "beneficios" de la intervención. A esta condición se le conoce como un ensayo clínico *ciego simple*; mientras que un ensayo clínico *doble ciego* es cuando, además de los investigadores, los pacientes tampoco conocen el tipo de intervención a la que son sometidos. Para lograrlo, los sujetos del grupo control deberán recibir algún tipo de "tratamiento" que sea comparable con el que se les otorga al grupo de estudio; en general, este tipo de "tratamiento" se conoce como efecto placebo.

Ventajas

El ensayo clínico controlado es el mejor diseño de estudio cuando se evalúa una intervención. Los resultados obtenidos de un estudio de este tipo bien realizado serán muy confiables.

Desventajas

Debido a que se requiere una planeación, la selección cuidadosa de los sujetos en estudio, la evaluación de los efectos de la intervención sin errores, así como el seguimiento completo por tiempos que pueden ser prolongados, los ensayos clínicos controlados se consideran estudios costosos por la inversión económica y por el personal implicado para su ejecución.

Asimismo, en función de que los sujetos tienen un proceso de selección riguroso, es posible que quienes se incluyen en este tipo de estudios no sean similares a los de la población en general (en epidemiología esto se conoce como *población representativa*), de ahí que la aplicación de los resultados en otras poblaciones será poco factible.

Revisiones sistemáticas-metanálisis

En las últimas décadas ha habido gran avance en el desarrollo de este tipo de estudios, incluso se consideran una nueva disciplina, porque los lineamientos para su realización y análisis tienen menos de 20 años y continuamente se busca la manera de mejorarlos. La importancia que tienen estos estudios para las evaluaciones económicas cada vez es mayor y en la actualidad son la principal fuente de información para realizarlas.

En general, el objetivo primario de estos estudios es revisar todas las investigaciones realizadas acerca de un tema en particular, a fin de sintetizar o resumir la información que se ha generado hasta el momento que se realiza el estudio y

así responder a una pregunta de ese tema. Una revisión sistemática es un tipo de investigación, porque sigue una metodología específica, que parte de una hipótesis para desarrollar un protocolo de estudio. Por esta razón, también se conocen como *estudios secundarios* porque el análisis se basa en los resultados de *estudios originales o primarios*, que incluyen ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.

La necesidad de sintetizar la información de un tema en particular se generó porque existen múltiples estudios primarios con los mismos objetivos, pero que con frecuencia llegan a resultados opuestos o no concluyentes. Cuando se conjuntan diferentes estudios y los resultados se combinan y analizan en un solo estudio se puede llegar a mejores conclusiones para determinar el efecto de alguna intervención en particular.

Los términos *revisión sistemática* y *metanálisis* se utilizan indistintamente para describir a las investigaciones que conjuntan diferentes estudios primarios; cuando los resultados pueden combinarse y se realiza un análisis estadístico se prefiere describirlos como metanálisis, mientras que el término *revisión sistemática* se usa cuando los resultados de dos o más estudios primarios no pueden combinarse porque son muy diferentes entre sí, a pesar de compartir los mismos objetivos.

Validez interna

Como en los estudios primarios, las revisiones sistemáticas requieren realizarse apropiadamente para que los resultados sean confiables. Los elementos más importantes para determinar la validez de estos estudios son la forma de búsqueda de los estudios primarios y la manera de evaluar los estudios primarios seleccionados.

Respecto a la búsqueda de los estudios primarios, los investigadores implicados en la

revisión deben identificar todos los estudios que se han realizado acerca del tema. Para lograrlo es necesario localizar los estudios publicados en diferentes fuentes; en primer lugar hay que explorar las bases de datos de estudios publicados (por ejemplo, Current Contents, Index Medicus, Artemisa, Biblioteca Cochrane). Los estudios publicados son los artículos incluidos en revistas científicas con circulación periódica. También puede consultarse a los expertos en el tema, quienes pueden tener conocimiento de algunas publicaciones que no se localizan en esos índices o bases de datos. Después, los autores pueden optar por localizar estudios no publicados; para este propósito debe contactarse a los autores de estudios originales para que den la información. Esta opción puede no ser necesaria porque consume mucho tiempo y no siempre los autores de los estudios originales proporcionan la información solicitada. En resumen, entre mayor sea el número de opciones para localizar los estudios originales (independientemente del lugar o país de realización y del idioma) que se incluirán en la revisión sistemática, los resultados serán más confiables porque permitirán tener una visión más amplia del estado que guarda la investigación, en un momento dado, acerca del tema en estudio.

En cuanto a la evaluación de los estudios primarios que se incluyeron en la revisión, se requiere la participación de dos o más investigadores, mismos que de manera independiente extraerán los datos contenidos en cada uno de los estudios. En otras palabras, identificarán, seleccionarán, transcribirán y elaborarán una base de datos con la información de los estudios. Si no se incluyen más de dos investigadores en esta fase puede haber problemas relacionados con la interpretación que un solo investigador le dé a la información. Los datos extraídos por los dos investigadores se compararán entre sí, y entre más similares sean, los resultados serán más confiables.

Ventajas

La principal ventaja es que pueden tenerse resultados más rápidos que cuando se elabora una investigación original. No se requiere un equipo de trabajo compuesto por muchos individuos y, por ende, es más barato.

Desventajas

En muchas ocasiones los estudios originales no tienen la calidad necesaria para incluirlos en la revisión sistemática o, bien, no hay información suficiente para tener disponibles los resultados necesarios para la elaboración de una evaluación económica. Por esta razón, será indispensable la realización de un estudio original. Un punto a considerar es que la recopilación de todos los estudios primarios es la parte del protocolo que consume más tiempo, porque depende de la disponibilidad de los artículos en diversas bibliotecas; en este mismo sentido, la falta de un buen número de artículos durante la revisión pone en riesgo la calidad del estudio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology. The essentials. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
2. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-252.
3. Hernández B, Velasco-Mondragón H. Encuestas transversales. *Salud Publica Mex* 2000;42:447-455.
4. Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex* 2000;42:438-446.
5. Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinosa J, Hernández-Sierra JF, Fajardo-Gutiérrez A y col. Clasificación en niveles de los diseños de investigación clínico-epidemiológicos. *Rev Inves Clin* 1998;50:79-86.
6. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, NewmanTB. *Designing clinical research*. 4th ed. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, 2013.
7. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública Méx* 2000;42:230-241.
8. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrejón P, Angeles-Llerenas A y col. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública Méx* 2004;46:559-584.
9. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, Guyatt GH. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine*. 2nd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 1991.