

La pregunta de investigación. Diseño de estudios epidemiológicos.



Trinidad Dierksen Sotos
Grupo de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Cantabria

¿De dónde surgen las ideas?

1.

La **observación cuidadosa** de los propios pacientes puede detectar sucesos, situaciones o respuestas al tratamiento que parecen contradecir los conocimientos aceptados, sugiriendo posibles hipótesis de trabajo.

ORIGINALES

Comparación de dos modelos de educación para pacientes asmáticos

FUNDAMENTO: La educación es una pieza básica para el tratamiento de los pacientes asmáticos. El objetivo del presente estudio fue conocer si una intervención educativa intensiva y en grupos mejoraba los resultados de una intervención educativa simplificada e individualizada, ambas con plan de autotratamiento.

2.

Las preguntas pueden surgir del análisis de **estudios previos**, propios o de otros autores.

Una vez que se ha centrado el interés en un tema determinado, el siguiente paso es **revisar el estado actual de conocimiento** sobre el mismo



- No se parte de cero

- La revisión bibliográfica permite observar **CÓMO**, qué **métodos**, variables e instrumentos de medida han utilizado **QUÉ PROBLEMAS** han aparecido en su ejecución.

Habitualmente un estudio esta diseñado para responder a una **única pregunta**.



- **CUANTO MAYOR ES EL NÚMERO DE PREGUNTAS, MAYOR ES LA PROBABILIDAD DE COMETER UN ERROR.**

- Si existe más de una → la **pregunta principal** debe ser aquella que el investigador este más interesado en responder y que pueda ser adecuadamente contestada, y el resto pueden considerarse como **preguntas secundarias**.

Características de una buena pregunta

- **FACTIBLE**
- **INTERESANTE**
- **NOVEDOSA**
- **ÉTICA**
- **RELEVANTE**
- **ÚNICA**
- **SIMPLE**
- **DEFINIDA A PRIORI**
- **FORMULADA EXPLÍCITAMENTE**

Factible

➔ Número adecuado de individuos

➔ Experiencia técnica adecuada

➔ Costes: abordaje en tiempo y dinero

➔ Alcance

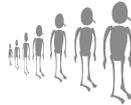
Número adecuado de individuos

Factible

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Estimación del número de individuos **necesario** para responder a la pregunta.

- ¿Con cuántos puedo contar?
- ¿Qué proporción de exclusiones tendré?
- ¿Qué proporción de pérdidas/negativas?



Si el número previsto resulta difícil de alcanzar existen varias estrategias para reducir o aumentar el tamaño muestral:

1. - Ampliar los criterios de inclusión
2. - Alargar la duración del estudio.
3. - Desarrollar métodos de medición más precisos.
4. - Cambiar el diseño del estudio.

Experiencia técnica adecuada

Factible

• Lo más aconsejable → reproducir técnicas o procedimientos ya conocidos.

• Si se debe crear un instrumento de medida específicamente para la investigación → es útil contar con la colaboración de expertos en el tema.



Costes

Factible

Deben estimarse los costes de cada uno de los elementos del proyecto.



Alcance

- Suele ser más factible reducir el alcance del estudio y concentrarse en los objetivos más importantes, en lugar de querer responder con el mismo estudio múltiples preguntas.

Novedosa

- No vale la pena invertir tiempo y dinero en estudios que investigan aspectos ya de sobra conocidos.

... PERO, tampoco es necesario que una idea sea totalmente original → reproducibilidad de una investigación previa o si la introducción de mejoras técnicas en una investigación clarifica aspectos.

Ética

- La pregunta a investigar debe poder responderse dentro de los límites éticos. Si el estudio supone riesgos físicos inaceptables o invasión de la intimidad, deberán buscarse otras formas de responder a las preguntas.
- Si se duda acerca de la ética del estudio resulta imprescindible consultar al Comité de ética e Investigación del centro de trabajo. <http://www.fmdv.org/portaIweb/ijimav/comiteEtica.htm>

Relevante

- Es el aspecto más importante.

¿QUÉ APORTA NUESTRO ESTUDIO?

→ considerar su influencia sobre el avance del conocimiento científico, política sanitaria y práctica clínica.

Definir la enfermedad

¿Cuáles son las **características** que mejor discriminan los enfermos de los no enfermos?

Identificar la mejor prueba diagnóstica

¿Cuál es la mejor **herramienta** para discriminar los enfermos de los no enfermos?

Patrón de ocurrencia

¿Cuál es la **frecuencia** de la enfermedad?
¿A qué población afecta?

Etiología

¿Cuáles son los **determinantes** de la enfermedad?

Preguntas de investigación más importantes a las que responde la investigación en salud

Estrategia de prevención

¿Cuál es la mejor **intervención** para **evitar** la enfermedad?

Tratamiento

¿Cuál es la **mejor opción terapéutica**?

Pronóstico

¿Cuáles son los factores que **determinan** su **pronóstico**?

Diseño de estudios de investigación



- **Planteamiento teórico** de un estudio epidemiológico para abordar una enfermedad optimizando los **objetivos** en relación con los **medios disponibles** y las **características del proceso de estudio**.

Condiciona completamente la ejecución del trabajo y el análisis de datos.

Diseño de estudios de investigación: Clasificación

Según la existencia de **intervención**

- **SIN INTERVENCIÓN: E. OBSERVACIONALES**

- Descriptivos o Analíticos
- NO se controlan las condiciones del estudio.



- **CON INTERVENCIÓN: E. EXPERIMENTALES**

- El investigador manipula las condiciones en que se produce el estudio.



Diseño de estudios de investigación: Clasificación

Según el tipo de seguimiento

- **Sin seguimiento:**

- ESTUDIOS TRANSVERSALES



- **Con seguimiento:**

- ESTUDIOS LONGITUDINALES



Diseño de estudios de investigación: Clasificación

Según la relación cronológica entre el inicio del estudio y del efecto

- Comienzo del estudio cuando el efecto no ha sucedido: **PROSPECTIVOS**



- Comienzo del estudio cuando el efecto ha sucedido: **RETROSPECTIVOS**



Diseño de estudios de investigación: Clasificación



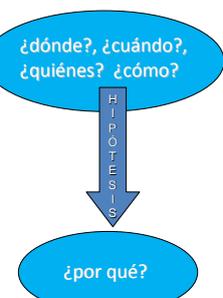
Según el sentido con que se estudia la asociación

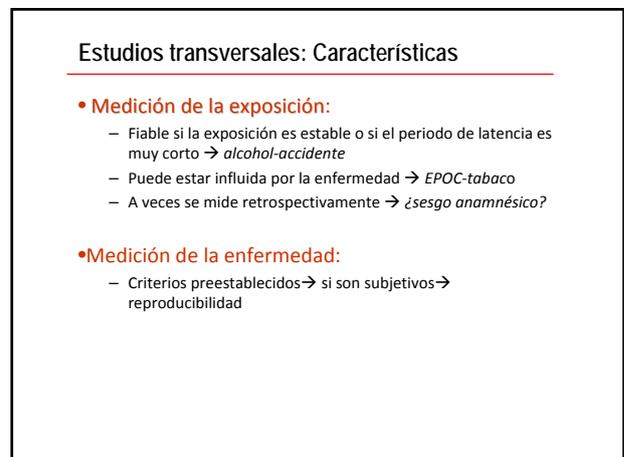
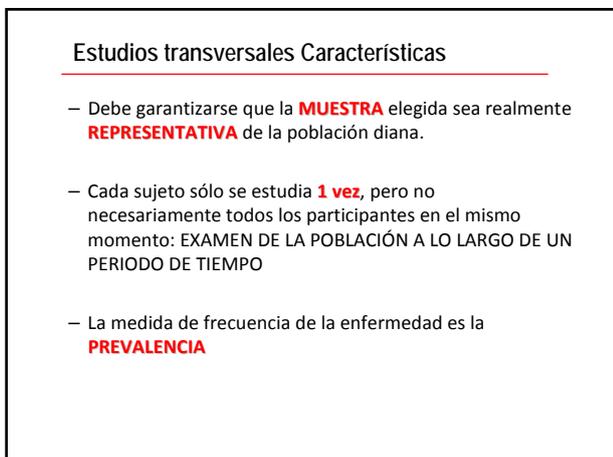
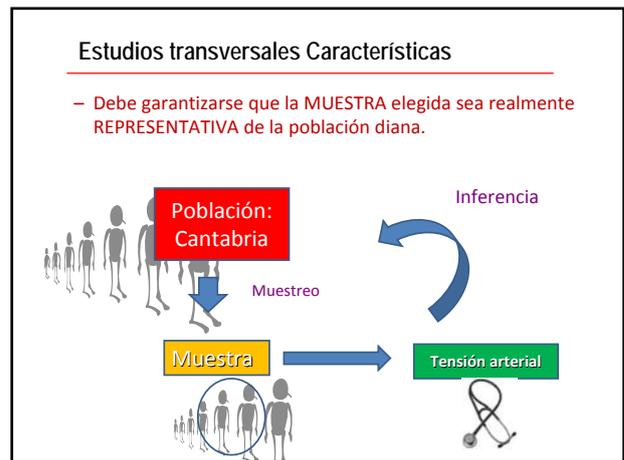
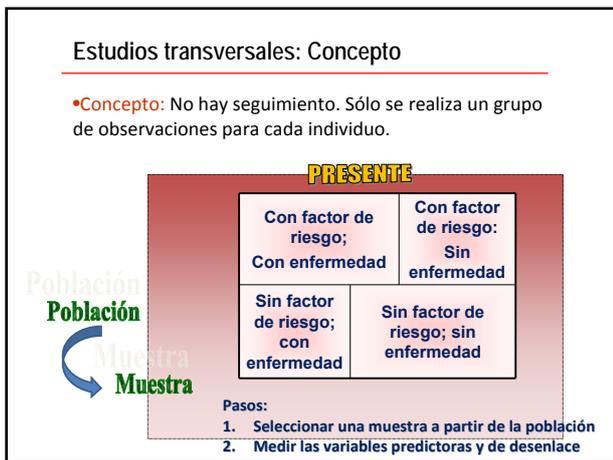
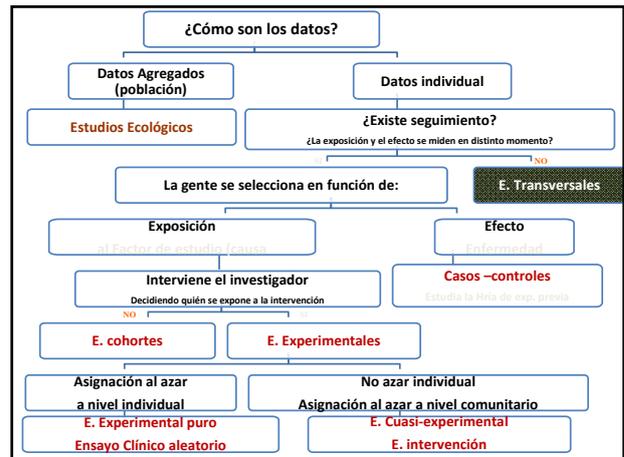
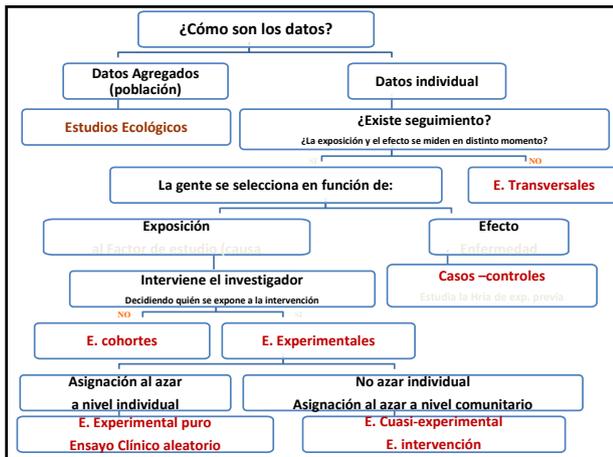
- de la causa (FR) hacia el efecto **COHORTES**
- del efecto hacia la causa **CASOS-CONTROL**
- no hay sentido **CORTE**

Diseño de estudios de investigación: Clasificación

Según su finalidad

- **Estudios descriptivos** estudian la **frecuencia** y **distribución** de los fenómenos de salud y enfermedad
- **Estudios analíticos** evalúan presuntas relaciones de **causa-efecto**





Estudios de cohortes: Concepto

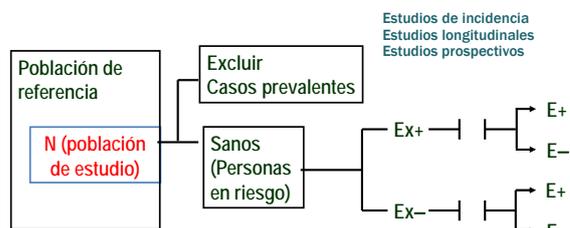
DEFINICIÓN

Estudio observacional analítico en el que dos grupos de sujetos, expuestos a un determinado factor de riesgo y no expuestos a dicho factor, se observan a lo largo del tiempo.

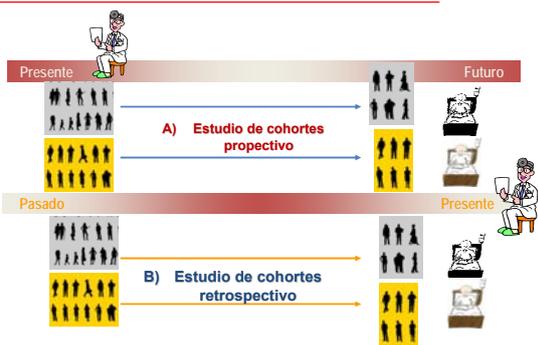
OTRAS DENOMINACIONES

- Estudios de **incidencia** (también los ensayos clínicos)
- Estudios **longitudinales** (también lo son los casos y controles)
- Estudios **prospectivos** (existen cohortes retrospectivas).

Cohortes: Diseño

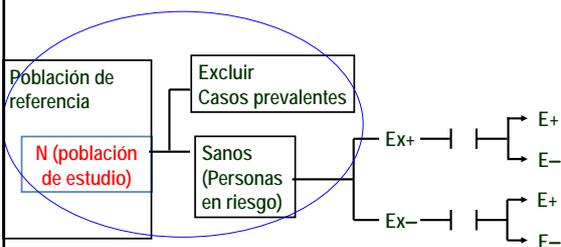


Cohortes: Direccionalidad



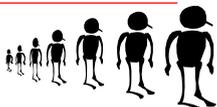
Pasos a seguir:

1.º selección de la cohorte de estudio



Paso 1: selección de la cohorte EXPUESTA

Cohortes geográficas:



- Poblaciones de un área geográfica o administrativa bien definida.
- Uso cuando la exposición y la enfermedad son muy frecuentes
- Requisitos:
 - Accesibilidad de la población a estudio.
 - Concienciación social que facilite la cooperación.

Cohortes geográficas: ejemplo

Estudio Framingham



Iniciado en 1948 por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos con el objetivo de buscar la relación entre distintos factores de riesgo y el desarrollo de enfermedad coronaria.

Para su ejecución se eligió la ciudad de Framingham (Massachusetts) con 28.000 habitantes en 1948, por la estabilidad de sus habitantes, la cooperación prestada a otros estudios y la disponibilidad de un hospital comunitario.

Se seleccionó una muestra de 6.500 para obtener 5.000 personas entre 30 y 59 años sin enf. coronaria, que fueron seguidas, después de un examen inicial, cada dos años durante 20 años.

Paso 1: selección de la cohorte EXPUESTA

Grupos sometidos a riesgos especiales

- Uso cuando la **exposición** a estudio es **rara**
- Se selecciona un **grupo** específico de individuos con una **mayor probabilidad de exposición** al factor de estudio que la población general.
- Generalmente son individuos que por su **ocupación** o **lugar de residencia** están expuestos a algún factor de riesgo.

Paso 1: selección de la cohorte EXPUESTA

Grupos que ofrecen recursos especiales

- Se trata de elegir grupos que permitan recoger la información necesaria de forma **más sencilla** y **menos costosa** que la población general.
- Habitualmente son **grupos ocupacionales** (médicos, enfermeras, alumnos universitarios), asegurados o voluntarios



Grupos que ofrecen recursos especiales

Estudio de Doll y Hill en médicos ingleses para valorar el papel del tabaco y cáncer broncopulmonar:



Se basó en 2 cuestionarios remitido a todos los **médicos inscritos en el Registro Médico Británico y que vivían en el Reino Unido** en un plazo de 10 años

Se obtuvo información sobre los certificados de defunción en el colectivo médico por medio de la Oficina de Registro General y el Consejo General de Médicos de la Asociación Médica Británica (BMA).

Paso 1: selección de la cohorte NO EXPUESTA

FUNCIÓN DE LA COHORTE NO EXPUESTA:

Estimar la **frecuencia de la enfermedad** en la población de donde provienen los individuos que constituyen la cohorte expuesta

REQUISITOS:

- Debe ser **comparable a la cohorte expuesta** respecto a las variables que se consideran pronósticas de la enfermedad a excepción de la exposición que se está investigando.



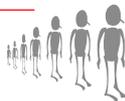
Paso 1: selección de la cohorte NO EXPUESTA

Cohorte interna

Cuando existe **una sola cohorte** general suele utilizarse como control una **cohorte interna** clasificando a los participantes en función del grado de exposición

Población general

REQUISITO: Se debe disponer de buenos sistemas de registro en la población con respecto a la exposición y a la enfermedad que se esté investigando.



Paso 1: selección de la cohorte NO EXPUESTA

Cohorte EXTERNA

Elección de un grupo de comparación entre sujetos que no tengan el factor de riesgo en la población de referencia. Se suele recurrir a esta opción cuando la cohorte expuesta la componen grupos seleccionados por su alta frecuencia de exposición

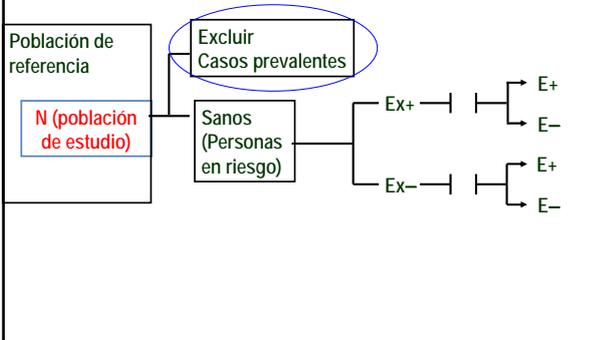
Uso simultáneo de VARIAS COHORTES

Lo más frecuente es combinar datos de la población general con alguna otra.



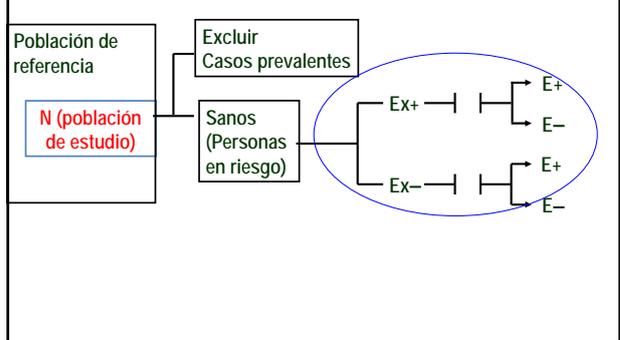
Pasos a seguir:

2° - Eliminar casos prevalentes



Pasos a seguir:

3° - SEGUIMIENTO



Paso 3: SEGUIMIENTO

1. **UNIFORME** para todos los miembros de la cohorte o al menos no existir diferencias entre expuestos y no expuestos.
2. **COMPLETO** abarcándose la inducción/latencia de la enfermedad siempre que sea posible.
3. **VALORACIÓN ADECUADA** de las enfermedades que se produzcan.
4. Uso de **CRITERIOS NORMALIZADOS** de **DIAGNÓSTICO** en todos los grupos de cohortes.



Cohortes: VENTAJAS E INCONVENIENTES

VENTAJAS

1. Selección a partir de la exposición → correcta secuencia temporal
2. Se puede examinar varios efectos de una sola exposición
3. Permiten el cálculo directo de la incidencia en el grupo expuesto y en el no expuesto.

INCONVENIENTES

1. No son útiles para estudiar enfermedades poco frecuentes
2. Número alto de participantes
3. Posibilidad de pérdidas de seguimiento
4. Si son prospectivos, suelen ser de larga duración
5. Elevado coste (estudio EPIC – 500 000 personas)

Concepto



Casos y controles: concepto

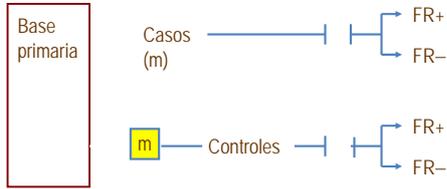
Concepto

- Diseños observacionales, con un sentido hacia atrás, partiendo del efecto se estudia el FR.



E. de casos y controles de base primaria

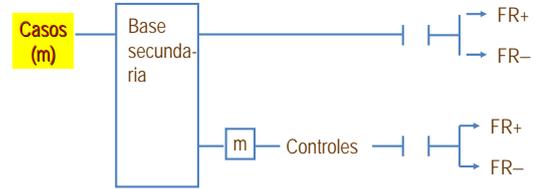
Primero se define la población y de ella se seleccionan los casos.



El punto clave es: los controles representan a la población de la que se originan los casos.

E. de casos y controles de base secundaria

Si no tiene acceso a la población total, los casos pueden originar una "base secundaria"



Ejemplo: los casos de cáncer de una institución definen la población que de ponerse enferma acudiría al centro.

Bases primaria vs secundaria: ejemplo



¿Influye la DIETA en el cáncer de colon?



- Casos → registro de cáncer
- Casos → cánceres diagnosticados en un hospital.
- Controles → muestra poblacional
- Controles → personas que si desarrollaran cáncer de colon serían atendidas en ese centro



Selección de los CASOS

- **DEFINICIÓN:**
 - Lo más ESTÁNDAR Y HOMOGÉNEA posible.
 - Con frecuencia diferentes manifestaciones de la enfermedad se deben a diferentes etiologías.
- Incluir **CASOS INCIDENTES** → Recogidos al inicio de la enfermedad.
 - Exposición más reciente
 - No interferencia con factores pronósticos

Selección de los CONTROLES: principios

- **Principio de base del estudio**

Controles representativos de la misma base de la que surgen los casos
- **Principio de NO confusión**

Los pacientes con ENFERMEDADES ASOCIADAS (+ ó -) con la exposición de interés deben ser excluidos como controles.
- **Precisión COMPARABLE**

Evitar siempre una recogida diferencial según la condición de caso o control.
- **Principio de eficiencia**

Responder a la pregunta planteada minimizando tiempo y recursos

Fuentes de obtención de los CONTROLES

- **HOSPITALARIOS**
 1. Más fáciles de identificar.
 2. Información disponible
 3. Menor sesgo de recuerdo
 4. Mayor probabilidad de cooperación
 5. PROBLEMA: están enfermos → ¿representan a la población sana?
- **POBLACIONALES**
 1. Es más COSTOSO y requiere más TIEMPO
 2. Dificultad de ACCESO a la información
 3. Mayor sesgo de recuerdo
 4. Menor cooperación



Casos y Controles: ventajas e inconvenientes

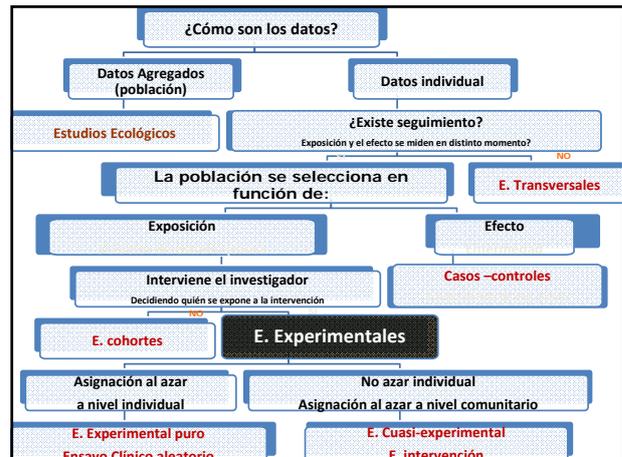
VENTAJAS

1. Son **RÁPIDOS**
2. **NO** son caros.
3. Enfermedades con **largos períodos de latencia**.
4. Enfermedades **raras**.
5. Permiten estudiar **MULTICAUSALIDAD**.

INCONVENIENTES

1. **NO** es eficiente para **exposiciones raras**
2. No se puede calcular directamente la incidencia en expuestos y no expuestos.
3. La **relación temporal** entre exposición y enfermedad puede ser difícil de establecer.
4. Son más susceptibles a los **sesgos**.

ANAMNÉSICO → recuerdo diferencial.
DEL OBSERVADOR → enmascaramiento



Estudios experimentales: Concepto y clasificación

Concepto de estudio experimental: la exposición la introduce el investigador.

Clasificación

Por el **ámbito**:

Clinica: ensayo clínico
Comunidad: e. comunitario

Existencia de **grupo control**

E. controlados
E. no controlados

Tipo de asignación de la exposición

Aleatoria: experimental puro
No aleatoria: cuasiexperimental

Estudios experimentales: Diseño

EXPERIMENTAL PURO:

1. Definir a la **población diana** (criterios de elegibilidad)
2. Población **elegible** (se la ofrece participar)
3. Población de **estudio**: Aleatorización: división aleatoria de la población en grupos control y experimental
4. Medición del efecto
5. Análisis de resultados

CUASI EXPERIMENTAL:

SIN aleatorización respecto al factor que se analiza

Estudios experimentales: Utilidades

- **Valoración terapéutica** de fármacos y otro tipo de tratamientos.
- **Investigación de medidas preventivas**: eficacia vacunal, educación sanitaria.
- **Evaluación de intervenciones aplicadas en la población** mediante planificación y programación sanitarias.

Estudios experimentales: Aspectos éticos

- Existen **4 restricciones éticas** fundamentales:

1. **Los factores de estudio o exposiciones deben limitarse a los potencialmente preventivos de una enfermedad o sus consecuencias.**
2. Las exposiciones en todos los grupos deben ser igualmente aceptables.
3. **Los sujetos incluidos no deben ser privados de las mejores medidas terapéuticas y preventivas: CLÁUSULA DE AMBIVALENCIA**
4. Los sujetos deben ser **INFORMADOS** de su participación en un experimento y de sus posibles consecuencias.

Estudios experimentales: Criterios de inclusión

• RECOGIDOS EN EL PROTOCOLO:

Definen los sujetos que potencialmente pueden beneficiarse de la intervención.

Si son MUY AMPLIOS

- Muestra MÁS representativa de la población de referencia
- MÁS posibilidades de generalización de resultados a la población de referencia.
- MÁS tamaño muestral por la mayor heterogeneidad.

Estudios experimentales: ALEATORIZACIÓN

Concepto: que cada participante tenga una probabilidad p de pertenecer al grupo experimental y $(1 - p)$ al control

Objetivos: obviar el sesgo de confusión > eliminar sesgo de selección > fortalecer el análisis estadístico

Enmascaramiento (concealment) de la aleatorización:

Hay que separar al que asigna del que aplica la intervención de manera tal que desconozca lo que vaya a administrar en cada participante

Por ejemplo, sobre / medicación preparada por farmacia, etc.

Estudios experimentales: tipos de aleatorización

• Total: normal y de Zelen

Todos los participantes tienen la MISMA probabilidad de pertenecer al grupo índice

• Bloques

• Moneda sesgada: Efron, Simon-Pocock

• Estratificada: factores pronósticos importantes

No son aleatorizaciones: día de la semana, nº par o impar de la historia clínica, etc.

Estudios experimentales: tipos de aleatorización

Contrariamente a lo que intuitivamente se supone, la probabilidad de aleatorizar 40 pacientes a dos tratamientos y que se obtengan dos grupos de 20 NO es del 50%, es tan sólo del...

**12,5%
!!!**



30/30: Probabilidad 10,3%

40/40: Probabilidad 8,9%

CON FRECUENCIA SE MIENTE ACERCA DE SU USO

17/16: Probabilidad 13,6%

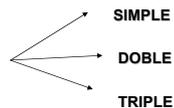
25/26: Probabilidad 11%

Estudios experimentales: recogida de la información

- El protocolo de estudio debe recoger de manera OBJETIVA el tipo y naturaleza de la información.
- Las variables subjetivas facilitan **sesgos de información** conscientes o inconscientes.

TÉCNICAS DE ENMASCARAMIENTO

intentan evitar la influencia que puede tener sobre los resultados la percepción de los participantes y/o de los investigadores del fenómeno que se investiga



Estudios experimentales: Uso de placebo

- Intervención de características físico-químicas (aspecto, color, sabor,...) y pauta de administración similar al fármaco que se evalúa.
- Se utiliza como intervención de referencia para el grupo control cuando no existe una terapéutica eficaz.
- Refleja el efecto psicológico o fisiológico de una medicación independientemente de su acción farmacológica.



SÓLO DEBE UTILIZARSE cuando no existe una terapia eficaz.

Estudios experimentales: Seguimiento

Población de referencia (criterios de elegibilidad)

Población elegible (oferta de participación)

P. de estudio (aleatorización) → Grupos experimental y control

Seguimiento:

¿Qué tratamiento han recibido?

Abandonos

Completan el ensayo:

Cumplidores

Medición sí

Medición no

No cumplidores

Medición sí

Medición no

Uniforme

Completo

Con valoración adecuada de otros efectos

Normalizado

RD 2004: es obligatorio recoger los acontecimientos adversos

Estudios Experimentales: estrategia de análisis

- Idéntico a los estudios de cohortes.
- Con una puntualización:



- Debe comprobarse que la aleatorización ha sido eficaz en la eliminación de factores que puedan influir en el resultado.

Los autores deben ofrecer al inicio de sus resultados una **TABLA** en la que se comparen los grupos experimental y control respecto a las variables que más podrían influir en el resultado final.

Estudios Experimentales: estrategia de análisis



ANÁLISIS

Intención de tratar →

Según tratamiento →

Eficacia biológica →

COMPARA

1+2 CON 3+4

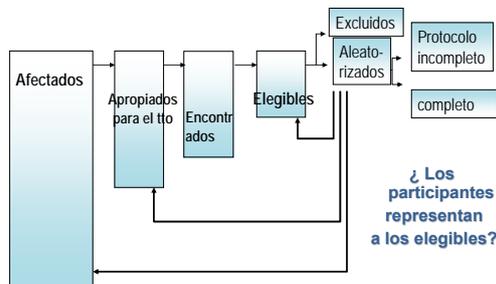
1+4 CON 2+3

1 CON 3

Estudios Experimentales: VENTAJAS e INCONVENIENTES

- Método más poderoso disponible para **PROBAR LAS HIPÓTESIS** acerca de las relaciones de causa y efecto de las variables.
- Frecuentemente **baja generalización** a la práctica clínica
- Problema éticos.
- Coste elevado
- Los participantes no representan a los elegibles dependiente.

Estudios Experimentales: VENTAJAS e INCONVENIENTES



Ejercicio Práctico: Elección del mejor diseño para responder a la pregunta de investigación

• ¿Hay asociación entre fumar durante el embarazo y el peso en el Recién Nacido?.

– La variable peso es continua → ~~Casos y controles.~~

– Cohortes:

- Población de estudio: mujeres embarazadas atendidas en consulta prenatal.
- Seguimiento: duración del embarazo.

– Corte:

- Población de estudio: mujeres que dan a luz.
- Recogida retrospectiva de la exposición previa al parto.

• ¿Hay asociación entre la exposición al asbesto y el cáncer de pulmón?

– Exposición rara → básicamente laboral.

– Cohorte retrospectiva utilizando una cohorte externa de comparación.



• ¿La atención prenatal correcta disminuye el riesgo de bajo peso al nacimiento?

– Cohorte de embarazadas y seguimiento durante el embarazo. ¿Cómo se identifican las que no siguen controles sanitarios?

– Casos y controles → identificación de casos y controles en el momento del parto. Evaluar exposiciones en ambos grupos.

• ¿El gen P53 influye en la supervivencia en mujeres con cáncer de mama?

– E. de cohortes → si la determinación del gen no se realiza de rutina tendrá que ser prospectivo.

• ¿Es la TAC superior a la RMN en el diagnóstico de masas cerebrales?

– Estudio transversal

- Población: muestra representativa de pacientes con sospecha diagnóstica de masas cerebrales.
- Aplicación de ambas técnicas consecutivamente.
- Observadores ciegos al resultado de la TAC cuando se informa la RMN.

Diseño a elegir según la pregunta de investigación

1. Definir la **enfermedad**: ¿Cuáles son las características que mejor discriminan los enfermos de los no enfermos?
Serie de posibles casos / E. de casos y controles
2. Definir la mejor **prueba diagnóstica** de la enfermedad: ¿Cuál es la mejor herramienta para discriminar los enfermos de los no enfermos?
E. transversal / E. de casos y controles / E. de cohortes.
3. Definir el **patrón de ocurrencia de la enfermedad**: ¿Cuál es la frecuencia de la enfermedad? ¿A qué población afecta?
Sistemas de vigilancia epidemiológica
4. Definir la **etiología** de la enfermedad: ¿Cuáles son los determinantes de la enfermedad?
Ideal: experimentales, cohortes, casos y controles

Diseño a elegir según la pregunta de investigación

4. Definir la **etiología de la enfermedad**

Entre cohortes y casos y controles:

- ¿Qué disponibilidad de recursos hay? Muchos, cohortes
- ¿Se sabe algo de la enfermedad? No, mejor casos y controles
- ¿Es frecuente la enfermedad? Sí, mejor cohortes
- ¿Periodo de latencia prolongado? Sí, mejor casos y controles
- ¿Premura en obtener resultados? Sí, mejor casos y controles
- ¿La exposición es rara en la población? Sí, mejor cohortes

Casos y controles frente a cohortes

Característica	E. de casos y controles	E. cohortes
Exposiciones raras	No	Sí
Enfermedades raras	Sí	No
Coste	Variable (menor que las cohortes prospectivas)	Variable, en general más caros
Tiempo	Menor que las cohortes prospectivas	Mayor en las cohortes prospectivas
Reproducibilidad	Alta	Baja
Perdidas	No	Sí
Como exploratorios	Sí	No
Valoración de la exposición	Tras efecto	Mejor, sobre todo si hay cambios en el tiempo
Multifectividad	No	Sí
Sesgos	Muchos	Pocos

Diseño a elegir según la pregunta de investigación

5. Definir la estrategia de **prevención** de la enfermedad: ¿Se puede evitar? ¿Cuál es la mejor intervención para evitar su ocurrencia?

Estudios experimentales.

6. Definir los factores que influyen en el curso natural de una enfermedad: ¿Cuáles son los **factores** que determinan su **pronóstico**?

E. de cohortes

7. Definir el **mejor tratamiento** de la enfermedad: ¿Cuál es la mejor opción terapéutica?

E. experimentales / E. de cohortes