

TIPOS DE ESTUDIOS

JORGE DAGNINO S.¹

- Para leer o planificar un estudio, es indispensable conocer las alternativas de sus diseños para poder decidir si es el tipo apropiado para contestar las preguntas planteadas.
- Un primer paso es tener claros los conceptos de hipótesis y de causa contribuyente.
- Hay diversas clasificaciones: en general, dividen a los trabajos en experimentales u observacionales de acuerdo al propósito, en prospectivos o retrospectivos de acuerdo al modo de asignación de los casos, y en longitudinales o transversales de acuerdo a la dimensión temporal.
- En la literatura médica, los tipos más frecuentes son los retrospectivos de casos y controles, prospectivos de cohortes y el ensayo clínico aleatorio.

Al leer o planificar un trabajo, es útil conocer las alternativas en los diseños del estudio, con sus debilidades y fortalezas, para decidir si es el tipo apropiado para contestar las preguntas planteadas. Sin embargo, el tema se presta a confusión por la diversidad de nomenclaturas y clasificaciones existentes y por las diferentes traducciones de los términos usados. El tiempo dedicado a aclarar esta materia se paga después con creces, en ahorro al evaluar el significado y limitaciones de lo que leemos y al mejorar la calidad con que lo hacemos; por ello, el principal objetivo de este artículo es intentar clarificar estas confusiones.

Hay dos conceptos iniciales que conviene tener presente:

1) **La hipótesis:** en cualquier circunstancia, la evaluación del tipo de estudio sólo puede hacerse después de plantear o de conocer con la

máxima precisión la pregunta que el trabajo ha de contestar; sólo entonces se puede decidir si el tipo de estudio es adecuado para contestar la o las preguntas hechas.

- 2) **La causa contribuyente:** en muchos trabajos, el principal objetivo es el de establecer causalidad por lo que vale la pena destacar aquí el concepto de causa contribuyente, hablándose de esta cuando se cumplen las siguientes condiciones:
- a. Existe una asociación entre la causa y el efecto.
 - b. La causa precede al efecto en el tiempo.
 - c. Al alterar la causa, se modifica la probabilidad que aparezca el efecto. La valoración de la asociación causa-efecto puede hacerse examinando los siguientes factores:
 - La fuerza de la asociación: por ejemplo, con la magnitud del riesgo relativo.
 - La consistencia de la asociación: que todos o la mayoría de los trabajos sobre el tema encuentren la misma asociación.
 - Plausibilidad biológica: que exista una explicación basada en el conocimiento vigente.
 - Relación dosis-respuesta consistente: cambios en los niveles de exposición al factor causal se asocian con cambios en la misma dirección en la respuesta.

CLASIFICACIONES

Los trabajos de investigación pueden clasificarse de diversas maneras. Una de ellas, básicamente toma en cuenta:

- El propósito del estudio (experimentales u observacionales).
- Cómo se hace la asignación de los casos (prospectivos y retrospectivos).
- La dimensión temporal con que se examina la muestra (longitudinales o transversales).

¹ Profesor Titular, División de Anestesiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Otra clasificación, la de Bailar y colaboradores, es más detallada y parte de una división entre longitudinales y transversales. Aquí los autores, más que la actividad de investigación en sí, clasificaron los trabajos publicados, usando los requisitos de admisión al estudio, el método de asignación a grupos y el uso de controles.

I. Longitudinales

A. Prospectivos

1. Experimentales o de intervención deliberada
 - a. Secuenciales
 - i. Cruzados (cross-over)
 - ii. Mismo control
 - b. Paralelos
 - c. Con controles externos
2. Observacionales
 - a. Causas e incidencia de enfermedades
 - b. Intervenciones deliberadas pero sin control
 - c. Historia natural; pronóstico
3. Pseudoprospectivos

B. Retrospectivos

1. Experimentales o de intervención deliberada
2. Observacionales
3. Pseudoretrospectivos

II. Transversales (cross-sectional)

A. Descripción de enfermedades

B. Diagnóstico y etapificación

1. Rangos normales
2. Gravedad de la enfermedad

C. Procesos patológicos

1. Exploratorios
2. Observacionales
3. Comunicación de casos

A continuación describiremos los tipos de estudios y los términos usados en estas dos clasificaciones.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL PROPÓSITO DEL ESTUDIO

1) **Observacionales:** hay recolección de información sobre las variables o hechos de interés, pero sin intentar influir sobre los acontecimientos. Incluyen las encuestas y la mayoría de los estudios epidemiológicos. Generalmente, son descriptivos aunque pueden ser comparativos. Permiten establecer asociaciones y, a veces, también la relación temporal entre causa y efecto, pero nunca determinar la modificación del efecto por alteración de la causa.

2) **Experimentales:** el observador deliberadamente influye sobre los eventos para investigar los efectos de su intervención. Incluyen los ensayos clínicos y muchos estudios en animales y de laboratorio. En general, se pueden hacer inferencias más robustas y habitualmente son comparativos.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL MÉTODO DE ESTUDIO

1) **Prospectivos:** frecuentemente también denominados de cohortes. Una cohorte es un grupo de individuos que comparten una experiencia (viene del latín *cohors*, unidad operacional en el ejército romano). En el actual contexto se refiere a un grupo que se sigue hacia adelante en el tiempo desde el inicio del trabajo hasta el resultado. Así, su ventaja principal es que ofrece más garantías que la característica estudiada precede al desenlace estudiado.

Una cohorte puede ser seguida prospectivamente para la observación de causa, curso o intervención. En la cohorte de causa, el objetivo es determinar si una determinada enfermedad o fenómeno se desarrolla a partir de la exposición a un agente que putativamente lo causa. En la cohorte de curso, el objetivo es determinar el efecto del paso del tiempo en el desarrollo normal de una persona o de una enfermedad. En la cohorte de intervención, el objetivo es saber si una maniobra en particular altera el curso de los acontecimientos. En cualquiera de ellas, la clave esencial es la validez de las comparaciones que se hagan interna o externamente. En las de causa o intervención los controles son normalmente internos y en ellas se deben seguir al menos dos cohortes. Controles internos son aquellos que son reclutados y seguidos al mismo tiempo que el grupo en tratamiento y por los mismos investigadores. También reciben la denominación de testigos o grupo testigo interno.

2) **Retrospectivos o de casos y controles:** los datos se refieren a hechos ya acontecidos. No permiten estudiar la relación temporal entre causa y efecto y, por lo tanto, raramente sirven para indicar causalidad. La característica específica es que los estudios se inician después que los individuos han desarrollado la enfermedad o característica investigada y se dirigen hacia atrás en el tiempo para determinar las características que los sujetos presentaban antes del inicio de la enfermedad. Cuando son comparativos, tam-

bién se denominan como estudios de casos y controles, donde los casos son los individuos que han desarrollado la enfermedad y los controles los que no la han desarrollado.

La distinción entre prospectivos y retrospectivos es a veces difícil sobre todo por la relación cronológica entre los eventos que ocurren en la cohorte y el momento en el cual se recolectan los datos. Sin embargo, si bien la distinción se ha hecho basándose en la secuencia con la cual se observan los eventos, estas relaciones temporales son secundarias a la forma en la que los casos fueron seleccionados. La división se hace en base a si los sujetos del estudio fueron seleccionados de acuerdo a variables de entrada o de salida (o resultado). Las primeras se refieren a los factores presumiblemente determinantes del resultado; las segundas al estado de los sujetos después del tratamiento o del seguimiento. Un muestreo por variables de entrada produce estudios prospectivos o de cohortes; un muestreo por variables de salida produce estudios retrospectivos. Así un trabajo aleatorio que compara el resultado de diferentes tratamientos es prospectivo, de cohortes, ya que la clasificación primaria está basada en los tratamientos, una variable de entrada. Otro que identifica pacientes con infarto del miocardio y los compara con pacientes sin un infarto del miocardio para comparar los dos grupos en relación a la incidencia de hipertensión arterial es un ejemplo de casos y controles pues la clasificación se basa en si tienen o no un infarto que es una variable de salida o de resultado.

La investigación se puede iniciar antes o después que los miembros de la cohorte hayan sido expuestos a la intervención y a sus consecuencias. Si se inicia antes se puede recolectar los datos de acuerdo a un plan preconcebido que es el que determina la calidad y confiabilidad de esos datos. Si se inicia después se debe sacar los datos de información recogida por terceros. En ambos casos la cohorte es seguida hacia adelante y su fortaleza depende de la calidad de los datos originales. Feinstein propone, para referirse al momento en que se recolectan los datos los términos de prolectivo y retrolectivo (del verbo *legere*: leer, reunir, recoger). Así, si los datos de la investigación se recogen con planificación previa, antes que ocurran los eventos de interés, se habla de cohorte (prospectivo) prolectivo; si los datos se recolectan de información recogida antes que empiece el proyecto, se habla de cohorte (prospectivo) retrolectivo. En ausencia de una adecuada palabra para describir el grupo

que se sigue hacia atrás (retrospectivo y retrolectivo), Feinstein propone con mucho humor, el término de “retrohoc”.

La principal fortaleza de los trabajos retrospectivos es que permiten estudiar fenómenos o enfermedades poco frecuentes. Sus problemas son varios y pueden arrojar datos muy distorsionados o completamente erróneos. Aparte de la imposibilidad de distinguir entre causa y efecto, se agrega frecuentemente la dificultad de reconocer la dirección del raciocinio. Los distintos tipos de sesgo que afectan a los estudios de cohortes son muy difíciles o imposibles de evaluar en un “retrohoc”, siendo el hecho principal que no se puede hacer inferencias acerca de la población representada por la muestra. Como los “retrohoc” son fáciles de ubicar, reunir y examinar, este tipo de trabajos son muy frecuentes en la literatura. Además, muchas veces es la única o mejor forma de evaluar algunas sospechas o intuiciones etiológicas o para ver si un proyecto de cohortes es factible.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA DIMENSIÓN TEMPORAL Y LA INTENCIÓN DEL ESTUDIO

Clasifican los trabajos en longitudinales o transversales; ambos pueden ser a su vez, prospectivos o retrospectivos:

- 1) **Longitudinales:** también se usa la denominación de cohortes para este tipo de estudios. Son aquellos que investigan un proceso a lo largo del tiempo, en relación o no a una intervención. Los observados pueden ser individuos, partes de individuos o preparaciones experimentales, organizaciones o incluso poblaciones. Las observaciones se hacen en más de una ocasión aun cuando no se incluyan necesariamente todas en el análisis. Los ensayos clínicos son longitudinales pues nos interesa saber el efecto de un tratamiento que se inicia en un determinado momento y el resultado que ocurre posteriormente. Hay un tipo pseudo-longitudinal, en el que los individuos son observados una sola vez, pero los datos se usan para describir cambios a lo largo del tiempo. Por ejemplo, curvas de crecimiento infantil, cambios hormonales durante el ciclo menstrual.

Los estudios longitudinales pueden dividirse en experimentales u observacionales de acuerdo a si hubo o no intervención deliberada bajo el control del investigador. A su vez, pueden

ser secuenciales (donde se compara diversas intervenciones, generalmente tratamientos, en un mismo individuo o paciente y en un mismo estudio), paralelos (donde se comparan tratamientos dados a distintos pacientes en un mismo estudio) o con controles externos (donde se comparan distintos tratamientos dados a distintos pacientes en distinto tiempo o lugar). Los estudios secuenciales a su vez pueden ser cruzados (en los que cada paciente recibe dos o más tratamientos en forma secuencial) o autocontrolados (donde cada paciente sirve como su propio control). Su gran ventaja es que pueden producir resultados clínicos y estadísticamente válidos con menos casos que con otros diseños.

- 2) **Transversales** (cross-sectional): los individuos son observados solo una vez en el tiempo. La mayoría de las encuestas son de este tipo. Los estudios observacionales pueden ser longitudinales o transversales, pero los experimentos habitualmente son longitudinales. Ocasionalmente puede haber dificultades en la clasificación cuando un trabajo transversal incorpora la evaluación de un fenómeno con un componente temporal importante. La clave en la diferenciación está en el objetivo de la investigación: en el longitudinal el cambio temporal es el objetivo del estudio mientras que en el transversal el cambio es solo una herramienta.

TIPOS MÁS FRECUENTES Y DOS TIPOS ADICIONALES

En la literatura médica son tres los tipos de trabajos de investigación clínica más frecuentemente encontrados y que ya hemos descrito: retrospectivos de casos y controles, prospectivos de cohortes, y ensayos clínicos aleatorios. Dos tipos de estudios merecen algunas palabras adicionales por la frecuencia con que aparecen en la literatura: los estudios sin controles internos y las series clínicas.

- 1) **Estudios sin controles internos:** a veces no es posible utilizar controles internos en el estudio de una patología o de un tratamiento. Este tipo de estudios casi siempre hace uso de controles externos como, por ejemplo, los controles históricos. A pesar de los problemas inherentes, algunos estudios de este tipo son indispensables y pueden ser muy útiles. Pueden prevenir de peligros, destacar oportunidades y permi-

ten enfocar con mayor precisión las metas de eventuales trabajos controlados. Sin embargo, los resultados y sus generalizaciones son de alcance limitado y deben ser considerados siempre como transitorios. Algunos factores pueden robustecer este tipo de trabajos y sus conclusiones: intención de modificar el resultado con el tratamiento propuesto expresada antes de iniciar el trabajo, planificación del análisis antes que se generen los datos, desarrollo de una hipótesis plausible antes de observar los resultados (y no acomodar la hipótesis al revés), generalización razonable a un grupo más amplio que el estudiado.

- 2) **Series clínicas:** probablemente sea el tipo de estudio más frecuente en los trabajos de ingreso a sociedades científicas. Quizás proviene de la idea de comunicar la propia experiencia y mientras más grande sea esta mejor. El mayor problema es que habitualmente no existe un protocolo que norme la adquisición de la información, de manera que la asignación a grupos o definiciones frecuentemente debe hacerse de manera subjetiva y basada en información que casi siempre es incompleta y raramente uniforme en todos los casos que componen la serie. Cuando las series incluyen la comparación de grupos, el fantasma del sesgo es un problema insoluble sembrando de dudas cualquier interpretación. Una serie se va acumulando en el tiempo y está constituida por todos los pacientes que cumplen ciertos requisitos. La interpretación dependerá de la claridad con que el(los) autor(es) describan las definiciones usadas, la integridad del conteo final (quienes fueron excluidos y por qué), la consistencia del diagnóstico y si se está de acuerdo con los criterios que lo apoyan, y de la información sobre otros factores que pueden alterar los resultados: edad, otra patología, tratamientos concomitantes, etc. Como mínimo es necesario contar con la siguiente información: quiénes eran los pacientes, qué se hizo con ellos (incluyendo definiciones de tratamiento, diagnóstico, etapificación, otros cuidados, monitorización, seguimiento), quién lo hizo (internos, residentes, especialistas, expertos...), cuándo (hace una década, durante un tiempo tan largo que pueden surgir elementos evolutivos de confusión), por qué se usó una determinada medida o tratamiento (porque otras fracasaron, porque era lo último que se intentaba, porque los pacientes no toleraban otro).

REFERENCIAS

1. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall, 1991.
2. Bailar III JC, Louis TA, Lavori PW y Polansky MA. Classification for Biomedical Research Reports. En Bailar III JC, Mosteller F. Medical uses of statistics. 2nd edition. Boston:NEJM Books, 1992.
3. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 3rd Ed, Oxford: OUP, 2006.
4. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. México D.F: Manual Moderno, 1993.
5. Feinstein AR. Clinical Biostatistics. Saint Louis: Mosby, 1977.
6. Moodie PF, Craig DB. Experimental design and statistical analysis. Canad Anaesth Soc J 1986; 33: 63-65.
7. Portney LG, Watkins MP. Foundations of Clinical Research. Applications to practice. 2nd ed., Upper Saddle River: Prentice-Hall, 2000.
8. Riegelman RK, Hirsch RP. Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. 2ª ed., Washington, D.C.: OPS, 1992.

Correspondencia a:
Dr. Jorge Dagnino S.
jdagnino@med.puc.cl