

DISEÑOS BÁSICOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Juan Carlos González G.

Miembro Institucional, Departamento de Ortopedia.
 Investigador Clínico, Centro de Estudios e Información en Salud (CEIS)
 Director Asociado División de Educación Médica
 Fundación Santa Fe de Bogotá

RESUMEN

Diariamente, durante nuestra práctica profesional nos vemos enfrentados a interpretar, evaluar o producir información científica.

El conocimiento de los diseños básicos de investigación es una herramienta muy útil para mejorar nuestra capacidad de entender, criticar y aprovechar la literatura médica en todas sus formas (publicaciones en libros y revistas, conferencias, opiniones de colegas), para planear, ejecutar e interpretar investigación clínica y -algo muy importante- para ser más objetivos en la evaluación de nuestra propia experiencia.

Un buen diseño facilita enormemente la ejecución de un estudio y permite un análisis claro de los resulta-

dos. Este es el orden ideal al hacer investigación, puesto que el mejor de los estadísticos no podría corregir errores debidos a fallas en el diseño.

El propósito de esta publicación es presentar una imagen general de las diferentes estrategias en investigación clínica, resumidas y presentadas de una forma clara y práctica que le permitan mejorar su capacidad de utilizar la literatura médica, le faciliten la utilización de los niveles de evidencia propuestos por la Medicina Basada en Evidencia, y, además le proporcionen unas que le ayuden a escoger la mejor forma de realizar sus propias investigaciones.

Se presenta una amplia bibliografía para aquellos interesados en profundizar en los conceptos mencionados.

INTRODUCCIÓN:

Los diferentes diseños de investigación se pueden clasificar en tres grandes grupos: (1) Estudios Observa-

cionales, (2) Estudios Experimentales y (3) Estudios de Concordancia. (Tabla N° 1).

Tabla N° 1. Clasificación de los diferentes diseños de investigación

• Estudios Observacionales	1. Descriptivos	A. Reporte de casos B. Serie de casos
	2. Analíticos	A. Casos y Controles B. Cohortes
• Estudios Experimentales	1. Controlados	A. Aleatorizado y/o B. Ciego
	2. No Controlados	
• Estudios de Concordancia	1. Consistencia	A. Intraobservador B. Interobservador
	2. Conformidad	A. Con un «patrón de oro»
	3. Características operativas	A. Sensibilidad B. Especificidad C. Valor predictivo positivo D. Valor predictivo negativo

Los estudios **observacionales descriptivos** son los más comunes, son útiles para monitorear la propia experiencia, llamar la atención sobre una patología

inusual y principalmente para generar hipótesis. Tienen limitaciones serias si se quieren generalizar los resultados.

Los **observacionales analíticos** van un paso más allá que los anteriores, no solo describen una característica o un hallazgo, sino que determinan asociaciones entre variables (casos y controles) o causalidad (cohortes). Los estudios de casos y controles son además, especialmente útiles para estudiar factores de riesgo.

En los **estudios experimentales**, el investigador no observa solamente, es él quien asigna los sujetos a cada grupo y realiza la intervención. En este tipo de estudios es mucho más fácil controlar las diferentes variables. Son útiles para comparar tratamientos (médicos y quirúrgicos). Los resultados obtenidos en estudios realizados con este diseño constituyen la evidencia científica más fuerte posible.

Los **estudios de concordancia** tienen un amplio espectro de utilización. Sirven para determinar el grado de acuerdo entre un mismo observador o entre varios en relación a determinado hallazgo del examen físico o de una prueba diagnóstica (Ejs: Test de Lachman en inestabilidad de rodilla, clasificación de fracturas abiertas, clasificación de Catterall en enfermedad de Perthes, etc.). Cuando existe un patrón de oro contra el cual comparar se denominan estudios de Conformidad-conformidad con ese determinado patrón- (Ej: El KT-1000 en inestabilidad de rodilla). Cuando no, hablamos de estudios de Consistencia-consistencia o frecuencia con que las interpretaciones concuerdan- (Ej: clasificación de Gustilo y Anderson de fracturas abiertas). Sirven también para determinar las denominadas «características operativas» de un examen diagnóstico o de un signo clínico (Ej: Sensibilidad y especificidad de la RNM en lesiones de Manguito rotador, valor predictivo positivo del aumento de la VSG en artritis séptica, etc.). Cada una de ellas será explicada más adelante.

Utilizando la clasificación de la tabla N° 1 se profundizará un poco en los diferentes diseños de investigación.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

DESCRIPTIVOS

Reporte de casos

El reporte de casos que con frecuencia se convierte en el reporte de un caso es un tipo de estudio muy sencillo que se limita a describir con detalle un evento clínico que revista un interés especial.

Se debe ser exigente cuando se quiera utilizar este diseño. Como es un tipo de estudio simple, no se debe caer en la tentación de abusar de él reportando inne-

cesariamente situaciones irrelevantes. Bien manejado, sin embargo, este diseño constituye una excelente posibilidad para descubrir asociaciones entre enfermedades y factores de riesgo desconocidos hasta ese momento (ej: Reporte de un caso de necrosis avascular de la cabeza del fémur luego de haber realizado «bongie jumping»). También son útiles para describir asociaciones entre enfermedades, reportar complicaciones, mecanismos fisiológicos sofisticados o efectos colaterales de drogas.

• Ventajas:

1. Sirven de puente entre investigación básica y clínica
2. Útiles para generar hipótesis
3. Estímulo para continuar una línea de investigación.
4. Previenen contra complicaciones poco frecuentes.
5. Detectan casos raros (a veces incluso descubren mecanismos de enfermedad o asociaciones)

• Desventajas:

1. No sirven para comprobar hipótesis.
2. No pueden sustentar conclusiones.
3. No controlan sesgos ni azar.
4. Validez externa limitada: Es muy difícil -a veces imposible- generalizar los resultados.
5. No tienen grupo control

Serie de casos

Son los estudios que con mayor frecuencia vemos en la literatura médica nacional e internacional. En ellos, se observa una característica, o una variable en un grupo de pacientes y se describen los hallazgos sin realizarse intervención alguna.

Usualmente estos diseños se planean bastante después de presentarse los acontecimientos que se describen (Ej: «Experiencia del Hospital X con enclavamiento intramedular en fracturas conminutas del fémur»). Como el estudio se plantea una vez que se han tratado los pacientes se corre el riesgo de haberlos seleccionado mal, o de no haber considerado todas las variables relevantes o de hacer una evaluación incompleta o incorrecta de los resultados bien sea por deficiencias en la historia clínica o por pérdida de seguimiento de los pacientes. El mayor riesgo que se corre con estos estudios es el de sacar conclusiones o dar recomendaciones que no se pueden sustentar con los datos del trabajo.

Como no son diseños con grupo control no es posible comparar adecuadamente los resultados para darle una dimensión más precisa a los resultados. Aunque los resultados se pueden comparar con la literatura, desafortunadamente los patrones de comparación tienen usualmente deficiencias similares.

A pesar de lo anterior, los estudios de serie de casos tienen un valor indiscutible. Hechos con seriedad, constituyen una excelente forma de evaluar los propios resultados con determinados tratamientos. Sirven para reportar experiencias de diferentes cirujanos o centros hospitalarios con frecuencia novedosas o ingeniosas o incluso desconocidas para el resto de la comunidad ortopédica. Son muy útiles también como punto de referencia para investigaciones futuras.

Las series de casos deben valorarse en su justa medida, son estudios descriptivos, no pretenden comprobar hipótesis o demostrar conclusiones.

- Ventajas:
 1. Sirven de precursores de otros estudios.
 2. Generan hipótesis.
 3. Útiles para evaluar la experiencia propia (monitoreo).
 4. Describen cuadros clínicos.
- Desventajas:
 1. Similares a las de «Reporte de casos».

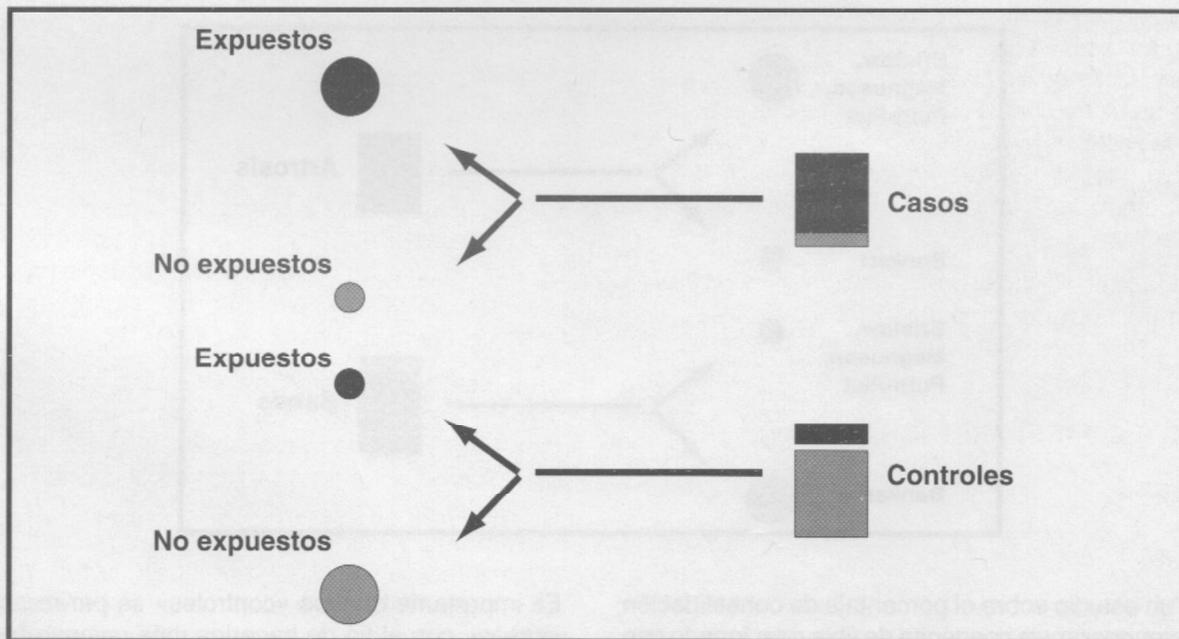
ANALÍTICOS

Casos y Controles.

Los estudios de Casos y Controles son los más frecuentes dentro del grupo de los observacionales analíticos. Su característica fundamental es que en ellos

se parte del desenlace y se mira hacia atrás para determinar una asociación con una determinada exposición o factores de riesgo. La figura 1, ilustra lo anterior en forma gráfica.

Figura N° 1. Estudio de Casos y Controles.



Se define como «caso» aquel individuo en el que se observa este desenlace y «control», aquel en el que no. Existen otras formas alternas para definir los «casos», consisten en considerar a los «casos» como en-

fermos o como fracasos de alguna intervención. De igual forma se considerarían entonces los controles como sanos o como un resultado exitoso de una intervención (Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Diferentes formas de definir «caso» y «control».

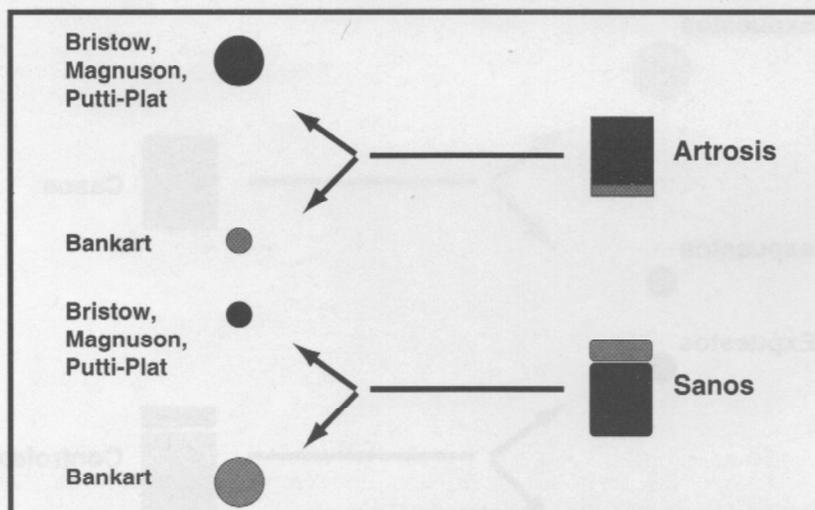
Caso	Control
Desenlace	No desenlace
Enfermo	Sano
Fracaso	Exito

Para aclarar esto, consideremos varios ejemplos:

(1) Al estudiar varios factores de riesgo relacionados con trombosis venosa profunda sintomática o no, luego de remplazos de cadera y rodilla, un grupo de ortopedistas consideró como «casos» aquellos pacientes a los que se les diagnosticó esta patología utilizando una venografía nuclear, como controles se tomaron aquellos pacientes con venografía nuclear normal en el postoperatorio. Este sería un ejemplo de desenlace o no desenlace.

(2) Un investigador quería aclarar la asociación entre cirugías de corrección de inestabilidad recidivante de hombro que limitan la rotación externa (Bristow, Magnuson, Putti-Plat) con artrosis de hombro a largo plazo. Tomó como «casos» aquellos pacientes con artrosis de hombro con antecedente de cirugía correctora y como «controles», pacientes sin artrosis, pero igualmente con el antecedente de cirugía. Comparó el porcentaje de Bristows, Magnusons y Putti-Plats en un grupo y en otro y encontró un mayor porcentaje de pacientes con este antecedente en el grupo de artrosis. Este es un ejemplo de definición de «caso y control» como enfermo o sano. (Figura N° 2).

Figura N° 2. Asociación entre limitación de la rotación externa y artrosis de hombro



(3) En un estudio sobre el porcentaje de consolidación de la pseudoartrosis congénita de tibia relacionado con el tipo de intervención quirúrgica, se consideraron como «casos» aquellos pacientes que continuaron con no unión a pesar del tratamiento y como «controles» aquellos en los cuales se logró consolidación. Este sería un ejemplo del modelo de fracaso o éxito.

Es importante que los «controles» se parezcan a los «casos» con el fin de hacerlos más comparables. Se denomina «apareamiento» al hecho de tratar de conseguir controles parecidos a los casos.

Por partir de personas que ya han desarrollado el evento, estos estudios evitan las dificultades para obtener la información, son relativamente económicos, útiles

en enfermedades raras o de larga evolución y prácticos cuando se quieren estudiar asociaciones con múltiples factores de riesgo. (Ej.: Para estudiar factores de riesgo asociados con artrosis de cadera luego de enfermedad de Perthes en la infancia, un estudio de casos y controles sería una excelente alternativa puesto que esta patología no es muy frecuente y además se presenta bastantes años después de la necrosis en la infancia. En este ejemplo varios factores de riesgo se podrían considerar: Edad al inicio de la enfermedad, sexo, porcentaje de cubrimiento de la cabeza femoral, grado de necrosis, etc.)

- Cuándo utilizar este diseño:

Cuando existen o se sospechan múltiples factores de riesgo

	Casos	Controles
Expuestos	A	B
No expuestos	C	D

$$\text{Riesgo Relativo Indirecto} = \frac{A.d}{C.b}$$

En el ejemplo del Perthes, la tabla se llenaría así (todas las cifras son hipotéticas):

	Coxoartrosis	Sanos
Cubrimiento < 50%	20	80
Cubrimiento > 50%	10	90

$$\text{Riesgo Relativo Indirecto} = \frac{A.d}{C.b} = \frac{20 \cdot 90}{10 \cdot 80} = \frac{1800}{800} = 2.25$$

Esto quiere decir que una persona con coxoartrosis luego de una enfermedad de Perthes en la infancia tiene 2.25 veces más posibilidades de haber tenido un mal cubrimiento de la cabeza femoral que una persona con un antecedente de cubrimiento de la cabeza > al 50%.

- Cuando NO:

Cuando existen desenlaces múltiples

Deficiencias en la historia clínica que hagan imposible conseguir registros o datos.

Enfermedades raras

Condiciones de larga evolución

Investigar hipótesis preliminares

Para determinar riesgo relativo indirecto (Odds ratio).

Para determinar asociación

Se denomina riesgo relativo indirecto (Odds ratio, en la literatura inglesa) a la posibilidad de haber estado expuesto dado que se está enfermo. En otras palabras, y utilizando alguno de los ejemplos anteriores, la posibilidad de haber tenido un descubrimiento de la cabeza femoral mayor de cierto grado dado que presenta coxoartrosis luego de un Perthes en la infancia.

Para calcular el riesgo relativo indirecto se utiliza una tabla de 2 x 2 de la siguiente manera:

Grupo control inadecuado. Esto se puede evitar con un buen «apareamiento» o utilizando dos controles por caso.

Casos muy "escasos".

- Ventajas:

1. Rápido y económico.
2. Tamaño de muestra moderado.

• Desventajas:

1. No controlan sesgos ni azar
2. Dependen de la calidad de la historia clínica.
3. Difícil probar causa efecto.

COHORTES.

Cohorte es una palabra que viene de la raíz latina cohorts que hacía referencia a un grupo de personas con algo en común. En los estudios de cohortes, se analizan grupos de pacientes con algo en común y se siguen en el tiempo.

Los estudios de cohortes siguen la lógica clínica, es decir, parten de la exposición y terminan en el desenlace. Este diseño tiene características que lo hacen único dentro de las opciones que hemos venido mencionando. Se minimizan los sesgos en la relación entre la exposición y la enfermedad ya que la primera se averigua antes de que aparezca el desenlace. Es útil para establecer la incidencia de una enfermedad, pues los pacientes se comienzan a estudiar estando sanos. Con este diseño si es posible determinar causalidad, lo que lo lleva un paso adelante de los anteriores (Tabla N° 3).

Tabla N° 3. Progresión en el alcance de un estudio al avanzar en el tipo de diseño.

Tipo de estudio	Qué se puede lograr:
1. Reporte y Serie de Casos	Sugieren Asociaciones.
2. Casos y Controles	Demuestran Asociaciones
3. Cohortes	Demuestran Causalidad

Las cohortes ofrecen al clínico una excelente alternativa cuando no se pueda realizar un Experimento clínico debido a que no sea ética la intervención.

Existen dos tipos básicos de cohortes: las *típicas* y las de *desenlace* (outcome studies).

En las típicas se parte de los sujetos sanos, se dividen en dos grupos, uno expuesto a determinado factor y el otro no, y se siguen en el tiempo para determinar si aparece o no la enfermedad. En términos prácticos no siempre se cumple la premisa de contar con pacientes «sanos» desde el comienzo. Con frecuencia se utiliza este diseño en pacientes «enfermos» que se siguen en el tiempo. (Ej: Pacientes con inestabilidad crónica de la rodilla por insuficiencia del cruzado anterior. Se dividen en dos cohortes (Hospital A: reconstrucción del LCA con Semitendinoso doble y Hospital B: reconstrucción del LCA con injerto Hueso-tendón-Hueso) y se siguen en el tiempo para comparar su evolución.

Las cohortes de desenlace están muy de moda en los últimos años. Se podría decir que se trata de una serie de casos «sofisticada». Es decir, se trata de definir primero un protocolo preciso incluyendo todas las variables posibles, fijar unos criterios de inclusión y luego comenzar a recolectar pacientes y seguirlos durante un tiempo determinado; usualmente, como el nombre del diseño lo dice hasta que se produzca el desenlace esperado que puede ser negativo (recidiva, complicaciones, muerte) o positivo (recuperación de la función,

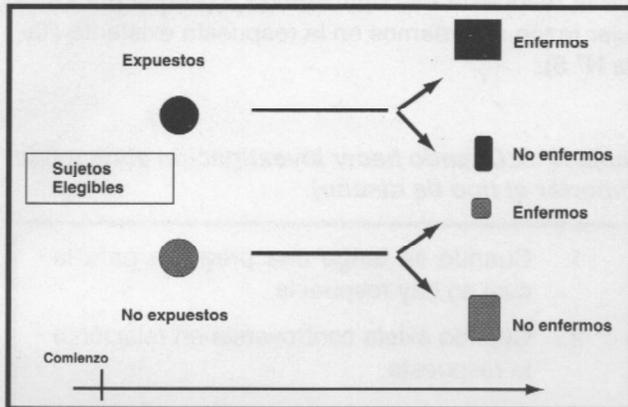
consolidación, curación, etc.). También se les conoce como **Series de Tiempo** o **Estudios de Antes y después**, ya que evalúan el resultado final, en comparación con el previo al tratamiento. Tienen el problema de no contar con un grupo control externo -a diferencia del resto de diseños observacionales analíticos: Casos y controles y cohortes típicas-; pero tienen la gran ventaja de darle transparencia a los resultados, gracias a que el proceso de selección de pacientes y las variables de interés se definen antes de iniciar el estudio.

Sería ideal que las cohortes de desenlace reemplazaran paulatinamente a las series de casos. (Ejs.: Cohorte de desenlace de un grupo de pacientes menores de 20 años a los que se les hace reparación artroscópica de la lesión de Bankart luego de un primer episodio traumático de luxación anterior. Cohorte de desenlace de un grupo de niños mayores de 8 años con fracturas desplazadas y cabalgadas del fémur a quienes se les hace osteosíntesis con clavos de Ender, etc.).

Al referirnos ahora a las indicaciones, contraindicaciones, ventajas y desventajas de las cohortes, estaremos haciendo referencia principal a las cohortes típicas. Las de desenlace son muy parecidas, pero no debe olvidarse la diferencia fundamental que es la falta de un grupo control en estas últimas. Esta diferencia limita los alcances de las cohortes de desenlace puesto que no se puede demostrar causalidad sin un grupo control.

En la figura N° 3 se aprecia en forma gráfica un diseño de cohortes.

Figura N° 3. Estudio de Cohortes.



- Cuando utilizar este diseño:
 1. Cuando no sea ética una intervención
 2. Cuando se buscan causas
 3. Util para aclarar el curso de una enfermedad
 4. Calcula el riesgo relativo (directo)
 5. Puede utilizarse para definir la incidencia
 6. Util para estudiar varias variables de desenlace.

El riesgo relativo hace referencia a la posibilidad de enfermarse dado que se está expuesto.

Para calcular el riesgo relativo se utiliza una tabla de 2 x 2 de la siguiente manera:

	Enfermos	No enfermos
Expuestos	A	B
No expuestos	C	D

$$\text{Riesgo Relativo} = \frac{A / a + d}{C / c + d}$$

Para dar un ejemplo de como calcular el riesgo relativo, tomemos dos cohortes de niños recién nacidos, un grupo con asfixia perinatal y el otro no. Se siguen en el tiempo y se determina la incidencia de parálisis cerebral a los 5 años (todas las cifras son hipotéticas):

	Niños con PC	Niños Sanos
Apgar bajo a los 10'	10	90
Apgar normal	1	99

$$\text{Riesgo Relativo} = \frac{A / a + b}{C / c + d} = \frac{10 / 10 + 90}{1 / 1 + 99} = 10$$

Esto querría decir que un niño con asfixia perinatal tendría 10 veces más posibilidades de desarrollar PC en la infancia que un niño con Apgar normal.

- Cuando NO:
 1. Desenlace raro
 2. Enfermedades de latencia larga
 3. Verdaderas limitaciones económicas o logísticas
- Ventajas:
 1. Sigue la lógica clínica.
 2. No hay sesgos en la identificación de la exposición.
- Desventajas:
 1. Costosos y prolongados.
 2. Tamaño de muestra grande
 3. Índice alto de deserción (mayor entre más largo sea el seguimiento)
 4. En estudios largos los avances en métodos diagnósticos o de tratamiento podrían hacer obsoleto el objetivo inicial.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Los estudios experimentales proporcionan la evidencia científica más fuerte posible. Esto se logra gracias a que es el investigador quién decide la asignación de los sujetos y el tipo de intervención que se realizará. Los experimentos clínicos se usan principalmente para comparar y determinar eficacia y/o seguridad de diferentes tratamientos (drogas, cirugías, fisioterapia, etc)

Aunque mencionamos en la clasificación inicial (Tabla N° 1) dos tipos de experimentos clínicos: controlados y no controlados, vamos a hacer referencia básicamente

te a los primeros. La necesidad de un grupo control es fundamental si se quiere hacer un Experimento clínico valioso. Hay varias razones para utilizarlo; como primera medida es muy importante reportar los resultados en un marco de comparación (Ej: Un estudio reporta: «La supervivencia a 15 años de la prótesis X de cadera es del 85%». Comparado con qué? Este dato podría ser muy bueno si se compara con una prótesis con una supervivencia a 15 años del 70%; pero sería malo si se comparara con otra que tenga una supervivencia del 97%). Por otro lado, en Medicina son muy pocos los resultados que sean perfectamente predecibles, cuando esto sucede -como por ej. : muerte después de infección por rabia-, no sería necesario un grupo control. Ya se sabe que todo paciente infectado con el virus de la rabia morirá, por lo tanto no tiene objeto comparar este desenlace con nada. En todos los casos en que no se pueda predecir el resultado es necesario el grupo control.

Existen otras dos razones para utilizar controles: El efecto «halo» y el fenómeno de regresión a la media. El primero hace referencia a la característica normal de todo ser humano de cambiar, -casi siempre mejorar su comportamiento- cuando es observado. Esto hace que la persona al saber que se encuentra en un Experimento clínico y que está siendo observada, tienda a ser diferente a lo usual. Al existir un grupo control, el efecto «halo» será similar en los dos grupos y las posibles diferencias que se encuentren se podrán explicar por los efectos de la intervención. La «regresión a la media» es un fenómeno biológico bien estudiado y descrito hace mucho tiempo. Consiste en que frecuentemente se observan valores aparentemente fuera de lo normal en las mediciones médicas, al repetirse la medición el valor vuelve a los límites normales. El ejemplo clásico es el del paciente diagnosticado como hipertenso por una sola medición de la presión arterial, cuando en realidad no lo es. Diversos factores influyen en estas variaciones de las medidas: estrés, hábitos, hora del día, estado de ánimo, ejercicio, etc. El tener grupo control asegura que el fenómeno de regresión a la media presente en mayor o menor medida en todo estudio, se observe en forma similar en los dos grupos, por lo que las diferencias que se encuentren podrán atribuirse a la intervención (Tabla N° 4).

Tabla N° 4. Razones para utilizar grupo control en un Experimento clínico

Para qué el grupo control?
1. Marco de comparación
2. Resultados no predecibles
3. Efecto «halo»
4. Regresión a la media

En términos generales, la forma en que se realiza un Experimento clínico consta de varios pasos. Es evidente que todo estudio parte de una pregunta que quiera contestarse; bien sea porque no tiene respuesta, porque la respuesta es controvertida o porque por cualquier razón no creamos en la respuesta existente (Tabla N° 5).

Tabla N° 5. Cuando hacer investigación clínica (sin importar el tipo de diseño)

1. Cuando se tenga una pregunta para la cual no hay respuesta.
2. Cuando exista controversia en relación a la respuesta.
3. Cuando la respuesta no sea confiable.
4. Cuando la respuesta existente no sea aplicable en el medio en que se trabaja.

Esta pregunta debe ser lógica, concisa y una vez contestada debe producir información útil y práctica. Una vez se plantea la hipótesis, el investigador selecciona la población de estudio teniendo en cuenta determinados criterios de inclusión. Es importante mencionar que de estos criterios depende la posibilidad de extrapolar los resultados del estudio. Entre más rígidos y específicos sean estos criterios, más difícil será generalizar los resultados. Se deben definir claramente todas las variables que se van a medir, siendo especialmente meticuloso en aquellas que vayan a ser utilizadas para determinar diferencias. Debe hacerse en este momento un cálculo del tamaño de muestra que permita encontrar diferencia si las hay. Una vez escogida la población, se procede a asignar los pacientes al grupo de control o al grupo de intervención, es ideal que esta asignación sea hecha en forma aleatoria, es decir que cada paciente tenga la misma oportunidad de entrar a un grupo a al otro. Se siguen los dos grupos y se hace una evaluación del desenlace. En lo posible, esta evaluación debe ser hecha sin que el paciente sepa a que grupo pertenece (estudios ciegos), sin que el evaluador conozca cuál es el grupo de control y cual el de intervención (estudios doble-ciegos) y que la persona que hace el análisis sea igualmente desconocedora de a quién se le realizó la intervención (estudios triple-ciegos) (Tabla N° 6).

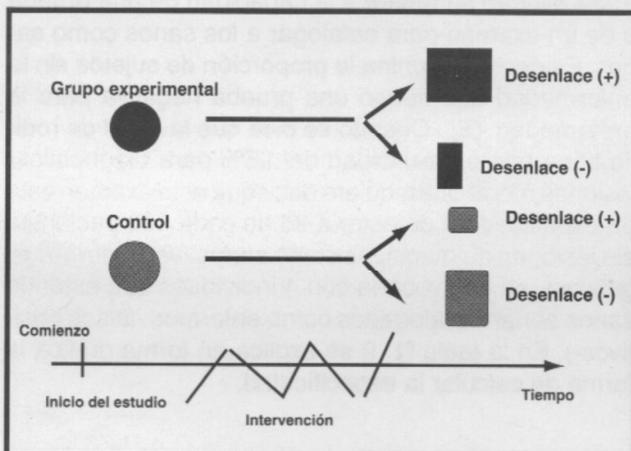
El análisis de los resultados de un Experimento o de cualquier otro tipo de estudio, es un tema muy amplio que será objeto de otra publicación en el próximo número de la Revista.

Tabla N° 6. Pasos generales en la ejecución de un Experimento clínico.

Pasos a seguir en un Experimento clínico	
1.	Planteamiento de la hipótesis
2.	Selección de la población
3.	Cálculo del tamaño de la muestra.
4.	Definición de las variables
5.	Asignación de los sujetos a los grupos
6.	Evaluación y análisis de los resultados

La figura N° 4 muestra en forma gráfica las características de un Experimento clínico.

Figura N° 4. Experimento clínico Controlado.



- Cuándo hacer Experimentos clínicos:
 1. Para comparar dos o más drogas.
 2. Para comparar dos o más tratamientos médicos o quirúrgicos.
 3. Para determinar eficacia, efectividad o eficiencia.
 4. Para determinar seguridad.
 5. Para determinar costo-beneficio o costo-efectividad.
- Cuando NO:
 1. Cuando no se pueda controlar la intervención.
 2. Cuando la variable de desenlace sea muy rara.

3. Limitaciones éticas, legales o culturales.
4. Latencia muy prolongada del fenómeno estudiado.

- Ventajas:
 1. Controlan sesgos y azar.
 2. Permiten concluir con respaldo científico y hacer recomendaciones.

- Desventajas:
 1. Tiempo y costo.

ESTUDIOS DE CONCORDANCIA

Los estudios de concordancia abarcan una amplia gama de diseños relacionados entre sí que se utilizan principalmente para evaluar el grado de acuerdo entre los clínicos al interpretar pruebas diagnósticas, o la exactitud con que estas pruebas orientan hacia un diagnóstico correcto. Al hablar de pruebas diagnósticas no solo se hace referencia a las pruebas de laboratorio, sino a la interpretación de los datos de la historia clínica, los hallazgos al examen físico y a los exámenes paraclínicos como radiografías, RNM, TAC, etc.

Si lo que queremos es determinar grado de acuerdo, seguramente estaremos pensando en los estudios de consistencia o de conformidad. Si lo que se pretende es determinar que tan útil es un signo clínico o una prueba diagnóstica, debemos considerar los denominados estudios de características operativas.

Estos estudios no están clasificados todavía en Niveles de Evidencia (Ver sección de Medicina Basada en la Evidencia).

CONSISTENCIA

Este tipo de estudio determina grados de acuerdo entre un mismo observador (intraobservador) o entre diferentes evaluadores (interobservador) al interpretar determinado examen. En este caso no se puede asegurar que uno u otro de los observadores está en lo cierto, por lo que se mide solamente el grado de consistencia en hacer una misma interpretación (Ej: Determinar el grado de consistencia intra e interobservador en la evaluación de la anteversión femoral en niños utilizando el método clínico)

CONFORMIDAD

Al hablar de conformidad se introduce un elemento adicional que conocemos como «patrón de oro». Es

decir, en este tipo de estudios lo que se mide, es el grado de acuerdo de uno o varios observadores con la realidad. Se mide el grado de conformidad con un patrón de oro. Este patrón es a menudo difícil de determinar. Usualmente se trata de exámenes complejos, costosos o riesgosos para el paciente. La importancia de este patrón dorado está en que permite determinar con facilidad los verdaderos positivos y negativos y los falsos positivos y negativos de cualquier prueba diagnóstica (Tabla N° 7).

Tabla N° 7. Cuatro opciones posibles que relacionan una prueba diagnóstica con la enfermedad.

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	Positiva	Verdadero Positivo ^A	Falso Positivo ^B
	Negativa	Falso Negativo ^C	Verdadero Negativo ^D

CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS

La Sensibilidad y la Especificidad son muy útiles cuando el clínico está pensando en solicitar una determinada prueba diagnóstica. Una vez que la solicita y recibe el resultado, lo importante pasa a ser el Valor Predictivo; en este momento se debe determinar si el paciente tiene o no tiene la enfermedad dados los resultados de la prueba.

Sensibilidad

Sensibilidad se refiere a la capacidad de una prueba o de un examen para catalogar a los enfermos como enfermos. Es decir determina la proporción de sujetos con la enfermedad que tienen una prueba positiva para la enfermedad. (Ej.: Cuando se dice que la RNM de rodilla tiene una sensibilidad del 92% para diagnosticar lesiones meniscales, quiere decir que este examen está en capacidad de detectar a 92 de cada 100 pacientes con lesiones de meniscos como enfermos -verdaderos positivos-, se le escaparían 8 individuos que estando enfermos no podría detectar -falsos negativos). En la tabla N° 8 se explica en forma gráfica la forma de calcular la sensibilidad.

Tabla N° 8. Sensibilidad.

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	Positiva	Verdadero Positivo ^A	Falso Positivo ^B
	Negativa	Falso Negativo ^C	Verdadero Negativo ^D

$$\text{Sensibilidad} = \frac{A}{A + c}$$

B. Especificidad

Especificidad se refiere a la capacidad de una prueba o de un examen para catalogar a los sanos como sanos. Es decir determina la proporción de sujetos sin la enfermedad que tienen una prueba negativa para la enfermedad. (Ej.: Cuando se dice que la RNM de rodilla tiene una especificidad del 96% para diagnosticar lesiones meniscales, quiere decir que este examen está en capacidad de detectar a 96 de cada 100 pacientes sin lesiones de meniscos como sanos -verdaderos negativos-, se equivocaría con 4 individuos que estando sanos serían catalogados como enfermos -falsos positivos-). En la tabla N° 9 se explica en forma gráfica la forma de calcular la especificidad.

Tabla N° 9. Especificidad.

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	Positiva	Verdadero Positivo ^A	Falso Positivo ^B
	Negativa	Falso Negativo ^C	Verdadero Negativo ^D

$$\text{Especificidad} = \frac{D}{B + d}$$

Valor predictivo positivo

El valor predictivo positivo (VPP) se define como la probabilidad de la enfermedad en un paciente con un re-

sultado positivo (anormal). La tabla N° 10 ilustra la forma como se calcula el VPP.

Tabla N°. 10. Valor Predictivo Positivo

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	Positiva	Verdadero Positivo A	Falso Positivo B
	Negativa	Falso Negativo C	Verdadero Negativo D

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{A}{A + B}$$

Valor predictivo negativo

El valor predictivo negativo (VPN) se define como la probabilidad de no tener la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo (normal). La tabla N° 11 ilustra la forma como se calcula el VPN.

Tabla N°. 11. Valor Predictivo Negativo

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	Positiva	Verdadero Positivo A	Falso Positivo B
	Negativa	Falso Negativo C	Verdadero Negativo D

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{D}{C + d}$$

En resumen, utilizando una tabla sencilla de 2 x 2, se pueden determinar todas las «características operativas» de una prueba o de un examen (tabla N° 12)

Tabla N° 12. Características Operativas

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Prueba	Positiva	Verdadero Positivo A	Falso Positivo B
	Negativa	Falso Negativo C	Verdadero Negativo D

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{A}{A + b}$$

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{D}{C + d}$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{A}{A + C}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{D}{B + D}$$

RESUMEN FINAL:

No existen buenos o malos diseños. Simplemente deben utilizarse correctamente de acuerdo a lo que se quiera describir o a la pregunta que se quiera responder. Cada uno debe valorarse en su propia medida, conociendo las ventajas y limitaciones de cada uno.

En términos generales si se quiere describir un caso extraño o reportar la experiencia propia con determinado procedimiento se debe pensar en los estudios de «reporte de casos» o de «serie de casos». No servirán para sacar conclusiones definitivas pero con seguridad sugerirán asociaciones y/o generarán hipótesis.

Si se quieren estudiar factores de riesgo, debe pensarse en un diseño de «casos y controles». Si lo que se busca es determinar causalidad, los estudios de «cohortes» son los más indicados.

Cuando la pregunta es determinar si un tratamiento (médico o quirúrgico) es mejor, igual o pero que otro, es decir, cuando se desean hacer comparaciones y determinar diferencias, lo indicado es un «experimento clínico».

Por último, deben considerarse los estudios de «concordancia» cuando se quiera determinar el grado de

acuerdo entre observadores sobre cierto signo clínico o método diagnóstico, o cuando sea importante para el clínico aclarar las «características operativas» de determinado examen (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo).

Falso Positivo	Verdadero Positivo	Positivo	Prueba
Falso Negativo	Verdadero Negativo	Negativa	

BIBLIOGRAFÍA

- Dawson-Saunders, B.; Trapp, R.G.:** Basic & Clinical Biostatistics. Appleton & Lange. East Norwalk, Connecticut. 1994.
- Dennis, R.:** Cómo investigar el tamaño de la muestra en investigaciones con humanos. Acta médica Colombiana. Vol. 14 (2): 92-99. 1989
- Friedman, L.M.; Furberg, C.D.; Demets, D.L.:** Fundamentals of Clinical Trials. PSG Publishing Company, Inc. Littleton, Massachusetts. 1985
- Fletcher, R.H.; Fletcher, S.W.; Wagner, E.H.:** Clinical Epidemiology. Williams and Wilkins. 3a ed. Baltimore 1997.
- Gehlbach, S.H.:** Interpreting the Medical Literature. Mcgraw-Hill, Inc. 1993.
- Greenberg, R.S.:** Medical Epidemiology. Appleton & Lange. East Norwalk, Connecticut. 1993.
- Hulley, S.B.; Cummings, S.R.:** Designing Clinical Research. An epidemiologic approach. Williams & Wilkins. Baltimore. 1988
- Lozano León, J.M.:** El experimento clínico controlado. Rev. Méx. Reumat. Vol. 7 (4): 115-129. 1992
- Morillo, L.E.:** Métodos para la evaluación de una prueba diagnóstica. Acta médica Colombiana. Vol. 11 (6): 297-305. 1986
- Navas, J.:** Porqué, para qué y cómo investigamos? Acta Ortopédica Latinoamericana. Ed. Vol. 17 (1): 5-6. 1994.
- Riegelman, R.K.; Hirsch, R.P.:** Studying a study and testing a test: How to read the medical literature. Little, Brown, & Co. Boston. 1989.
- Ruiz, A.; Ruiz, J.G.:** Epidemiología clínica: Una disciplina para clínicos (Parte I). Revista Colombiana de Cardiología. Vol. 2 (3): 212-216. 1987
- Ruiz, J.G.; Ruiz, A.:** Investigación clínica: Ideas vs. Hechos (Parte II). Revista Colombiana de Cardiología. Vol. 2 (4): 266-270. 1987
- Ruiz, A.; Ruiz, J.G.:** Investigación clínica: Estrategias diagnósticas, aproximación a su uso racional (Parte III). Revista Colombiana de Cardiología. Vol. 2 (5): 402-409. 1988
- Ruiz Morales, A.; Ruiz Pelaez, J.G.:** Investigación clínica: Estrategias diagnósticas, aproximación a su uso racional (Parte IV). Revista Colombiana de Cardiología. Vol. 2 (6): 484-495. 1988
- Ruiz Morales, A.:** Estrategias de investigación en medicina clínica: Experimentos clínicos controlados. Acta Ortopédica Latinoamericana. Vol. 17 (2): 9-13. 1994.
- Ruiz Morales, A.:** Estrategias de investigación en medicina clínica. Acta Ortopédica Latinoamericana. Vol. 17 (3): 9-15. 1995
- Sackett, D.L.; Haynes, R.B.; Tugwell, P.:** Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Little, Brown, & Co. Boston. 1985.