



Diseño de Estudios

Dr. Juan Vicente Guanira

Carlos A. Sánchez Zavaleta

Consultor para el IETSI

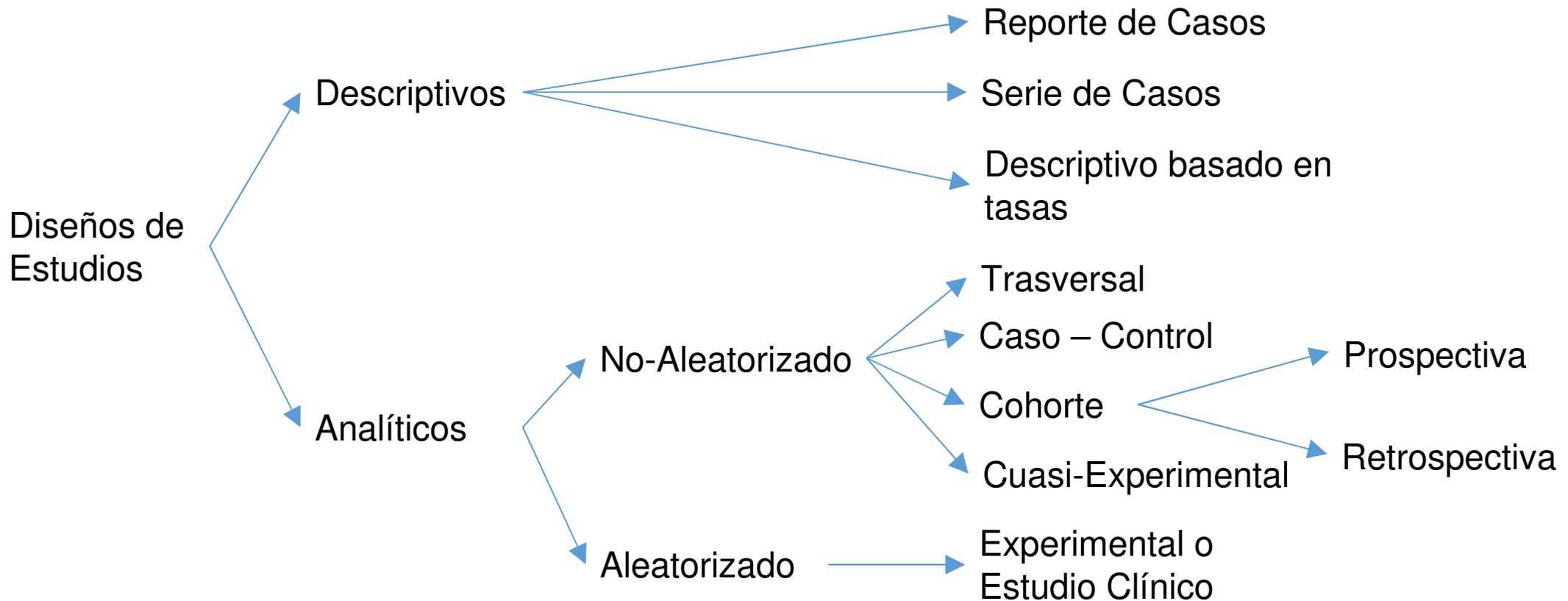
Diciembre 2016

¿Ciclo de la investigación clínica?



Tipos de estudios

Según su diseño



Caso – Control

Trasversal

Prospectiva

Cohorte

Retrospectiva

Serie de Casos

Reporte de Casos

Cuasi-Experimental

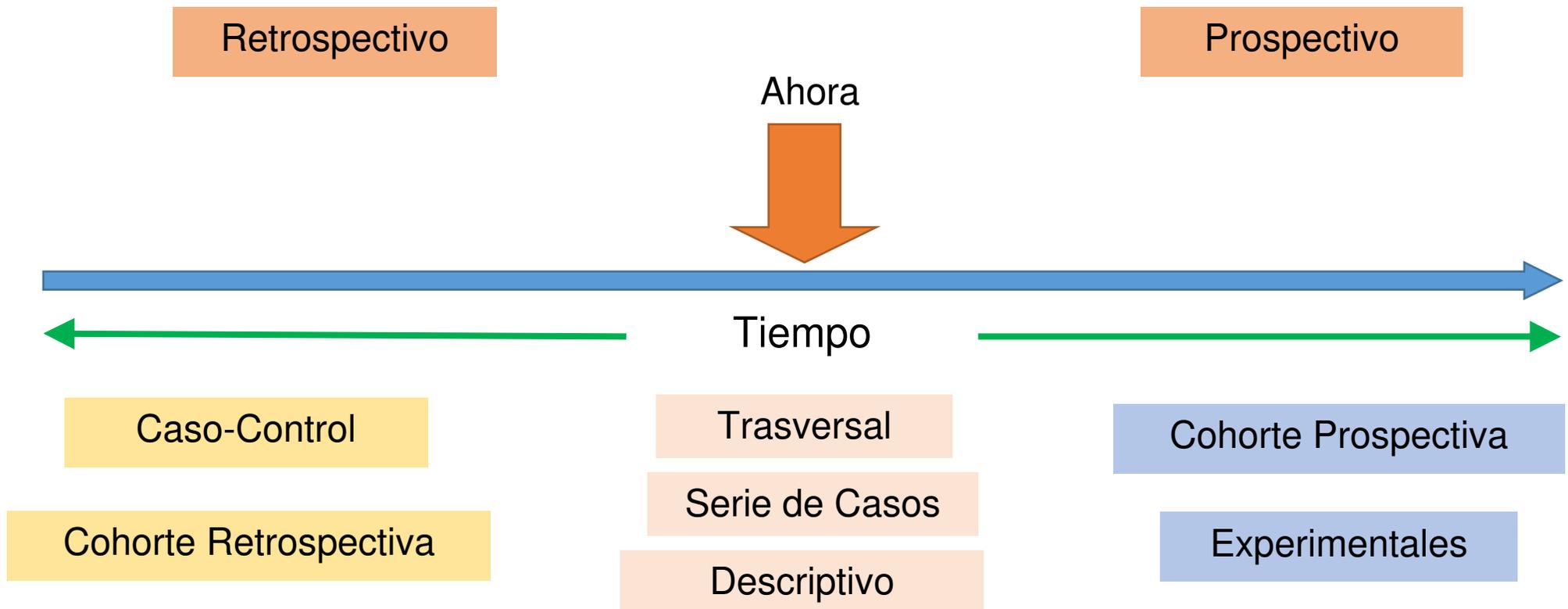
Descriptivo basado en tasas

Experimental o Estudio Clínico



Tipos de estudios

Según la dirección de la observación



Estudios Descriptivos

Reporte de Casos

- Se observa y describe la aparición de alguna ocurrencia clínica inusual.
- Sirve para alertar a otros investigadores sobre esta inusual presentación
 - Anemia Aplasia en un paciente de 88 años que tomaba Clopidrogel, sirve como alerta sobre un posible efecto adverso de la droga (Trivier et.al. 2001)

Serie de casos

- Muestra que la ocurrencia inusual esta o ha sucedido varias veces.
- Sirve para identificar factores comunes y para describir patrones de variabilidad entre los casos.
- Es solamente descriptivo, no hay hipótesis de investigación, pero puede servir para identificar posibles futuras direcciones de investigación
 - Descripción de 10 casos de la Enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECD) en pacientes inusualmente jóvenes encontró patrones clínicos e histopatológicos que se parecían a la Encefalopatía Bovina Espongiforme (EBE) o “enfermedad de las vacas locas” (Will et.al, 1996)

Estudios descriptivos basados en tasas

- Combina la información de los casos en un ámbito determinado (hospital, distrito, región, país, etc.) con el tamaño de la población expuesta en ese ámbito.
- Cuantifica la **carga de enfermedad** en una población usando incidencia, prevalencia, mortalidad, u otras medidas de frecuencia de enfermedad
- Se usan en los **sistemas de vigilancia epidemiológicas**

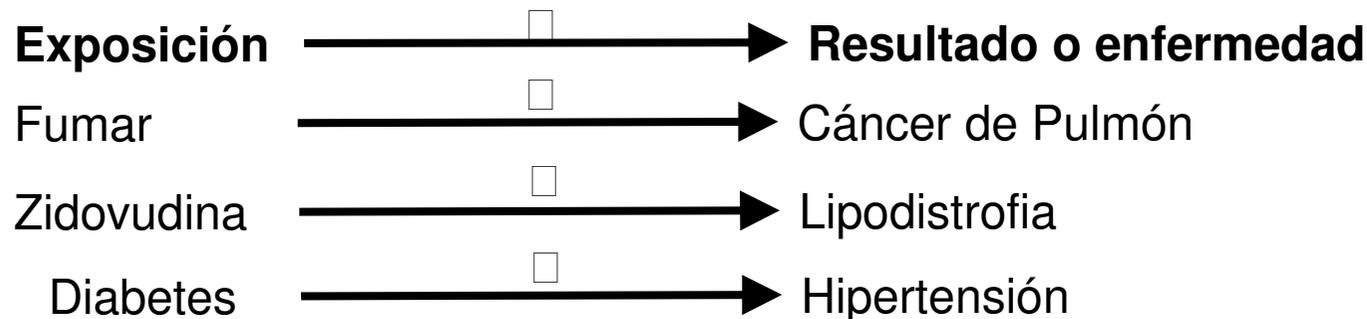
Estudios Analíticos

Estudios No-Aleatorizados

Estudios Aleatorizados

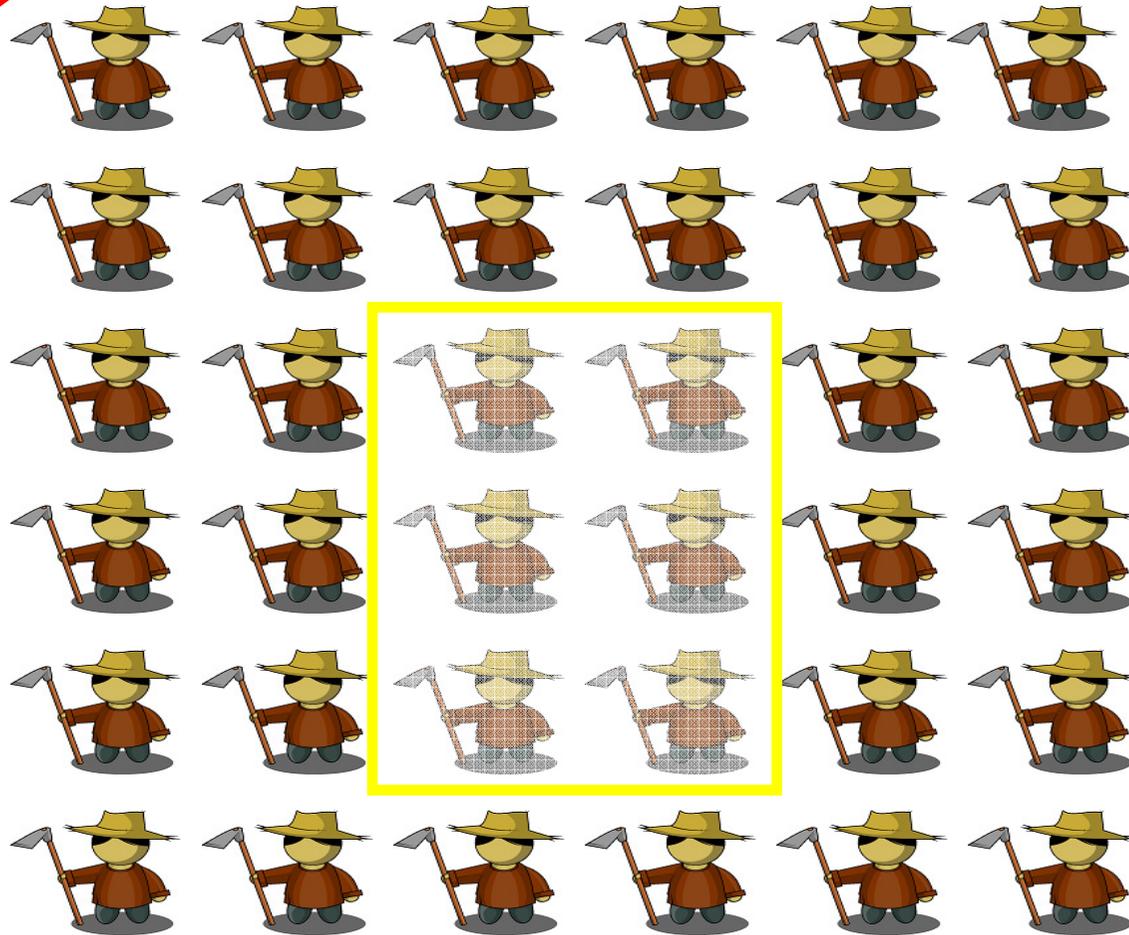
Estudios analíticos

- Implican la formulación de una hipótesis o pregunta de investigación
- Si cierta exposición (ambiente, medicamento, hábito, etc.) causa determinado o está asociado a un resultado (enfermedad)



- Hay que evaluar los factores para determinar que tipo de estudio analítico realizar
 - Factor de exposición es potencialmente modificable por el investigador
 - Que tan común es el factor de exposición y/o la enfermedad.

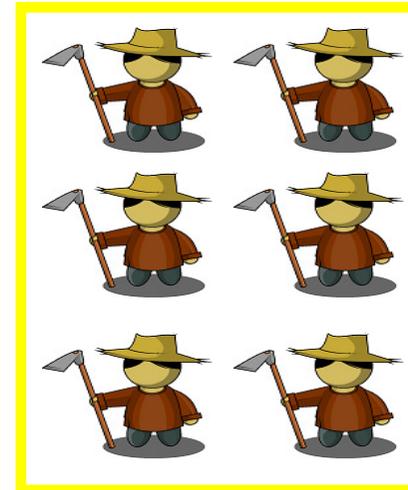
Muestreo Poblacional



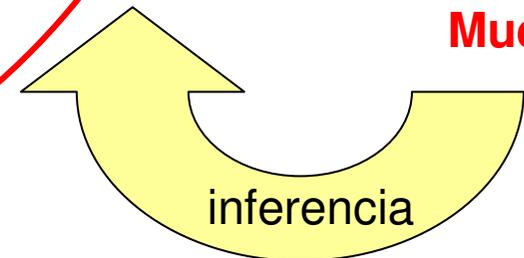
Población (N)



muestreo



Muestra (n)

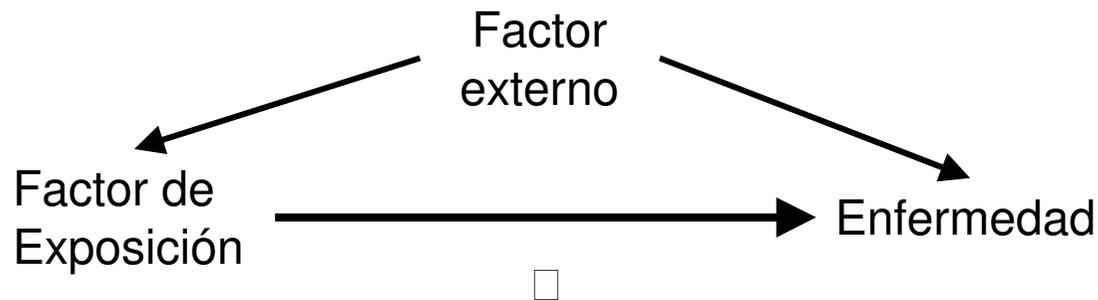


inferencia

Estudios Analíticos No-Aleatorizados

Características de los estudios no Aleatorizados

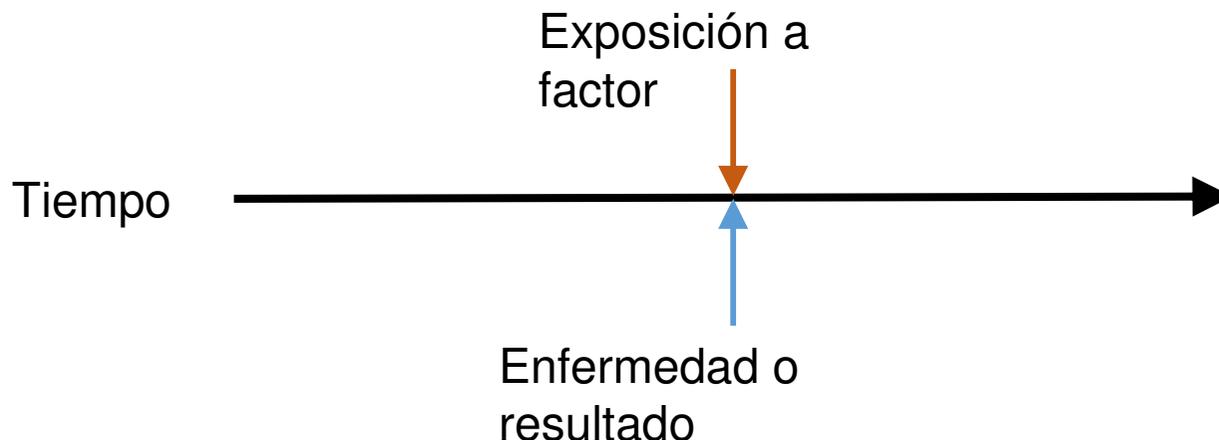
- Los factores de exposición no se distribuyen de manera homogénea en la población. (no todo el mundo fuma)
- Existen muchas diferencias entre expuestos y no expuestos (hay muchas razones por las que una persona fuma o no)
- Factores externos pueden estar asociados al factor de exposición y a la enfermedad de una manera que altere o “**confunda**” la apreciación de la asociación entre el factor de exposición y la enfermedad



Características específicas de los diferentes estudios analíticos no-aleatorizados

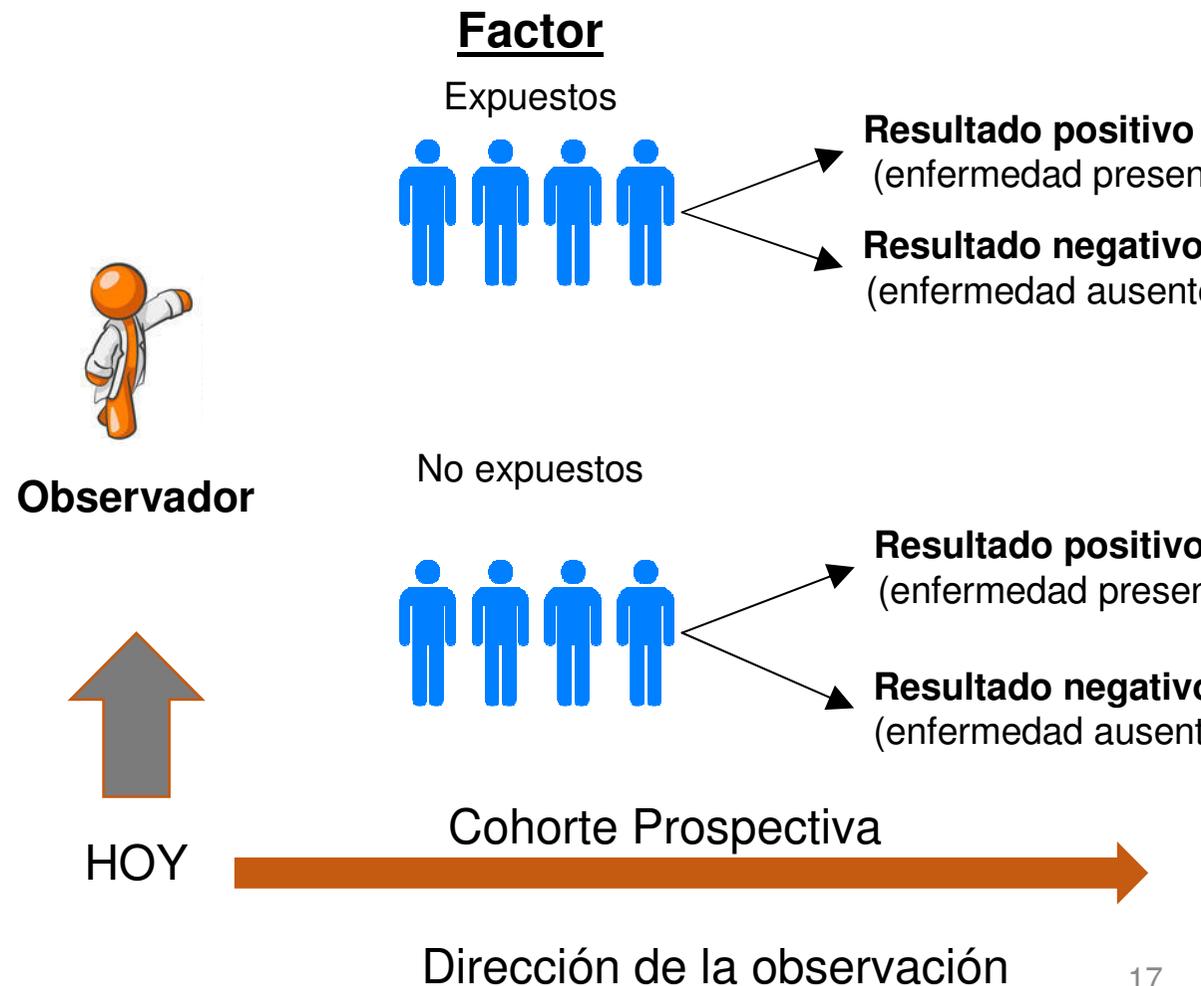
Estudio de Corte Transversal

- La exposición a los **factores de riesgo** y la presencia de la enfermedad o resultado se evalúan en un mismo momento
- No puede evaluar **causalidad**, solo puede evaluar **asociación**
- Los casos detectados son casos prevalentes, pues solo se evalúa presencia o no de la condición en un momento determinado (no se puede evaluar si la condición es reciente o antigua)



Cohorte retrospectiva vs prospectiva

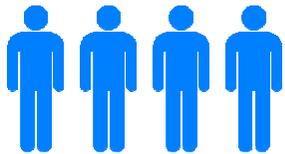
- Compara la ocurrencia de una enfermedad o evento en el tiempo en 2 grupos que difieren en su exposición al factor de interés
- Prospectivos o retrospectivos; en relación al momento en que el efecto o enfermedad de interés ocurre (antes o después de iniciado el estudio)



Cohorte retrospectiva vs prospectiva

Factor

Expuestos

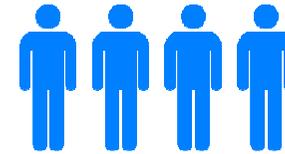


Resultado positivo
(enfermedad presente)

Resultado negativo
(enfermedad ausente)

Factor

Expuestos



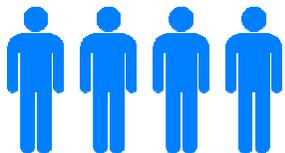
Resultado positivo
(enfermedad presente)

Resultado negativo
(enfermedad ausente)



Observador

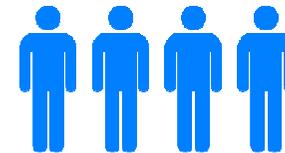
No expuestos



Resultado positivo
(enfermedad presente)

Resultado negativo
(enfermedad ausente)

No expuestos



Resultado positivo
(enfermedad presente)

Resultado negativo
(enfermedad ausente)



HOY

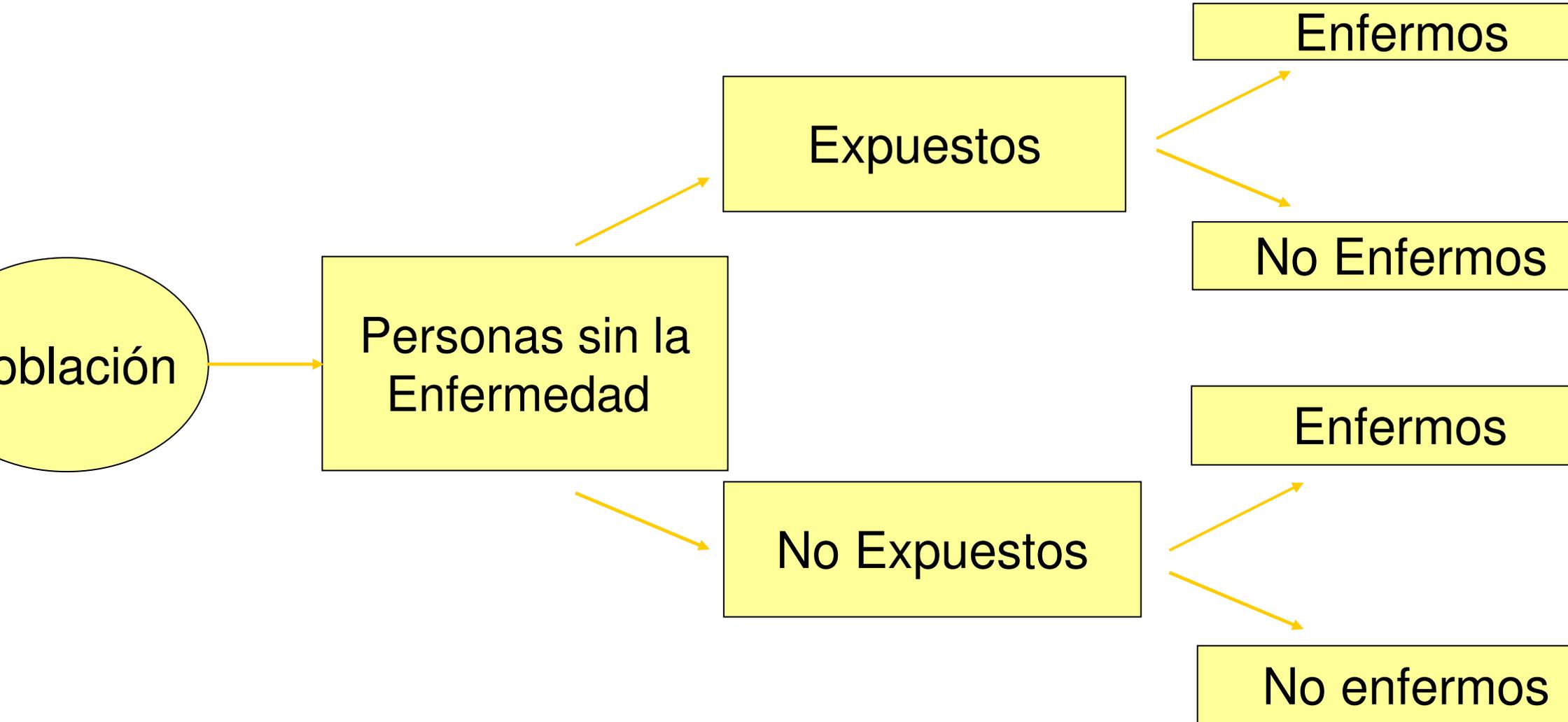
Cohorte Retrospectiva

Cohorte Prospectiva

Dirección de la observación

Dirección de la observación

Estudio de Cohortes

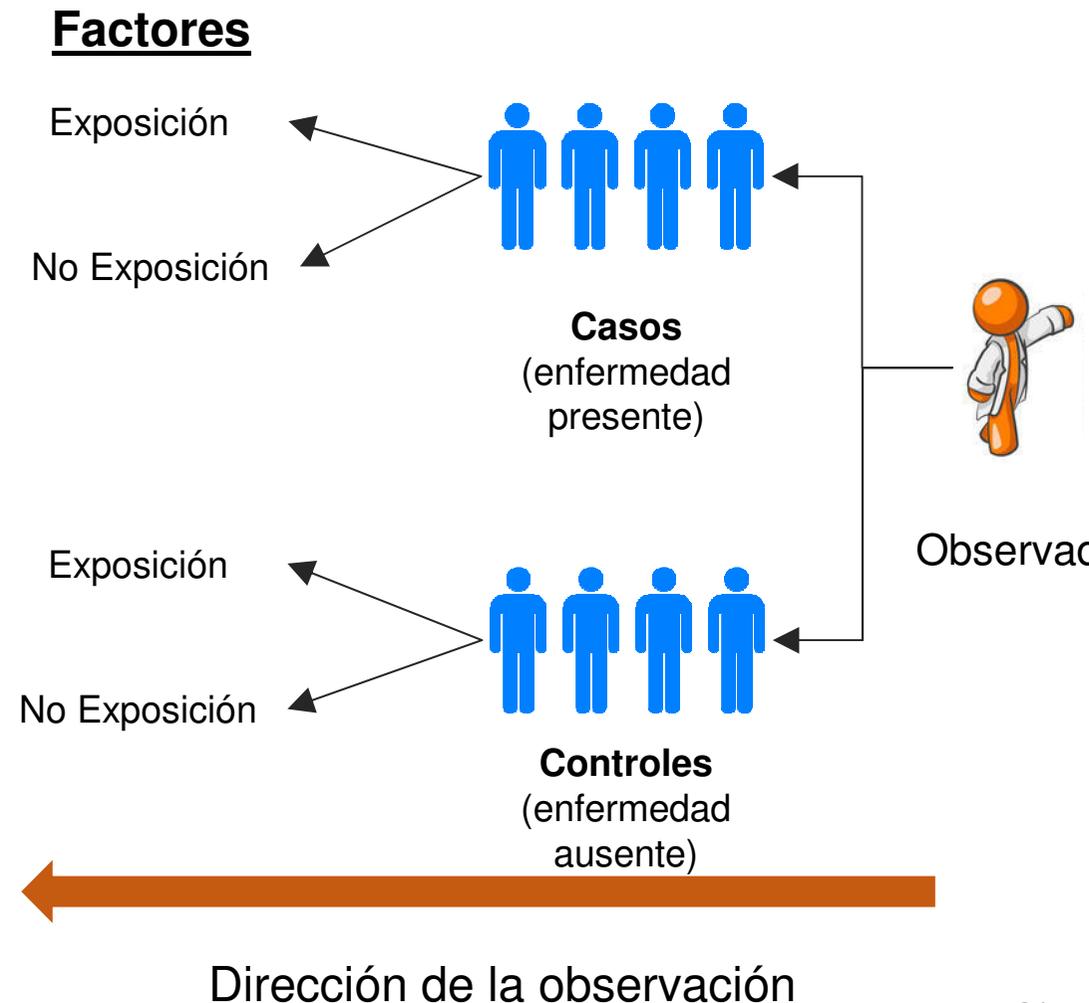


Estudios de Cohorte

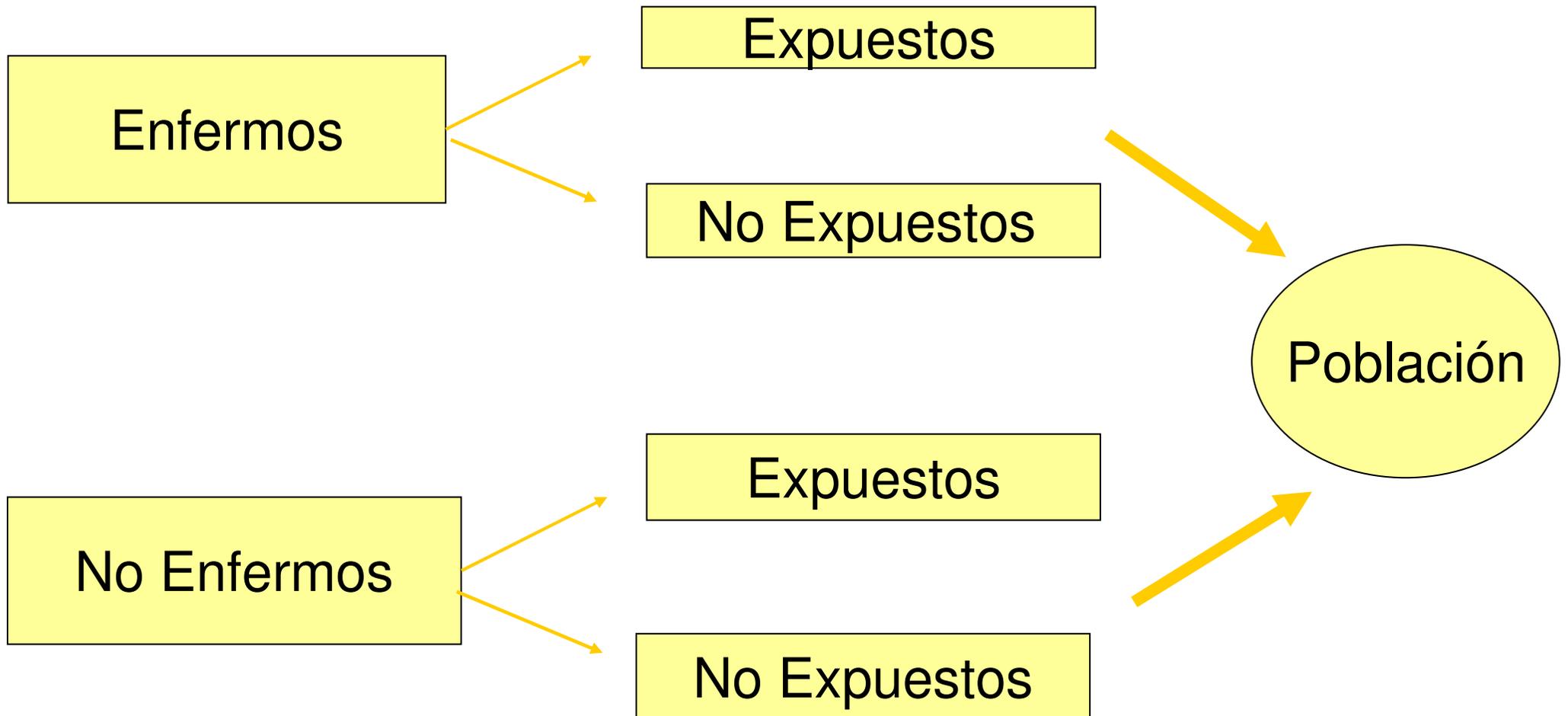
- Fortalezas:
 - Provee estimados de la **incidencia** absoluta en expuestos y no expuestos
 - Facilita el estudio de múltiples enfermedades
 - Se puede determinar **causalidad** (el factor precede a la enfermedad)
 - Son ideales para evaluar **factores de exposición** raros.
- Debilidades:
 - Poco eficientes para estudiar enfermedades raras o que aparecen después de muchos años
 - Las cohortes retrospectivas se ven limitadas en la disponibilidad de información pasada

Estudios Caso-Control

- Selecciona a los sujetos basado en la presencia (caso) o ausencia (control) del evento o enfermedad a estudiar.
- Se mira hacia atrás en el tiempo para identificar factores o variables que difieren entre casos y controles
- Determinar asociación entre la exposición a un factor o factores y la enfermedad en cuestión
- De especial utilidad cuando estudiamos enfermedades poco frecuentes o raras



Estudio de Caso/Control



Estudios Caso-Control

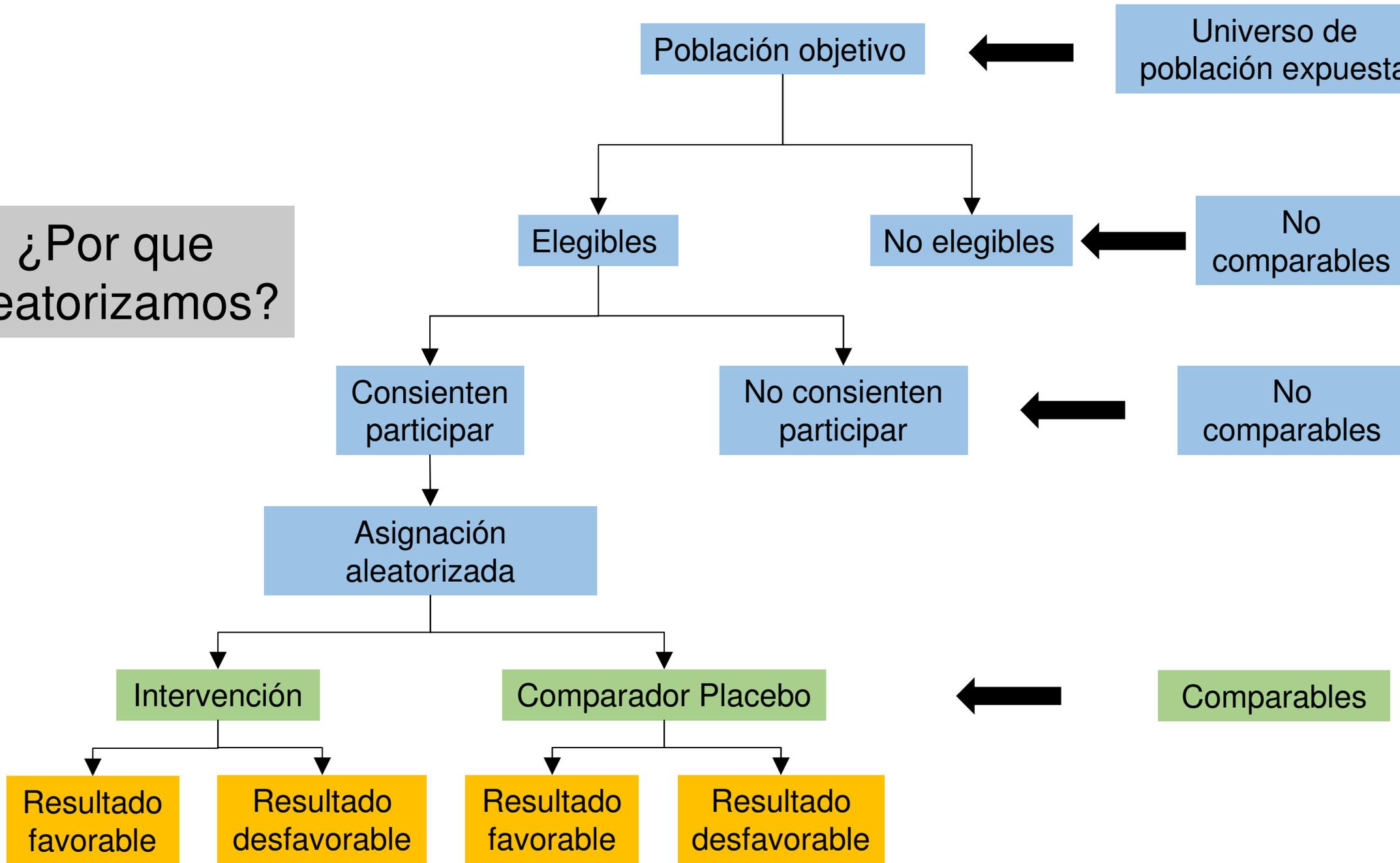
- Fortalezas:
 - De mucha utilidad para estudiar **enfermedades raras**
 - Pueden estudiar múltiples **factores de exposición**
 - Pueden obtener respuestas relativamente rápido, inclusive si la enfermedad se produce después de un largo periodo de exposición (años)
- Debilidades
 - No provee información sobre riesgo absoluto, solo **ratios**
 - La exposición a los factores es difícil de obtener (generalmente mediante entrevistas)

Estudios aleatorizados

Ensayos Clínicos

- La **exposición** o no al factor es asignado aleatoriamente entre los participantes
- Debido a la **aleatorización**:
 - Ambos grupos son comparables (homogéneos) en todas sus características (inclusive aquellas difícil de medir o desconocidas al investigador) a excepción de la exposición al factor en estudio.
 - Eliminan **factores confusores**.
 - Permite inferir si cualquier diferencia entre los grupos después de la intervención se debe a la exposición al factor
- Se pueden calcular **incidencias**, y se pueden comparar múltiples resultados o enfermedades
- **Ojo**: No siempre se puede aleatorizar a ser expuesto o no debido a temas éticos o procedimentales (fumar, polución ambiental, otros)

¿Por que aleatorizamos?



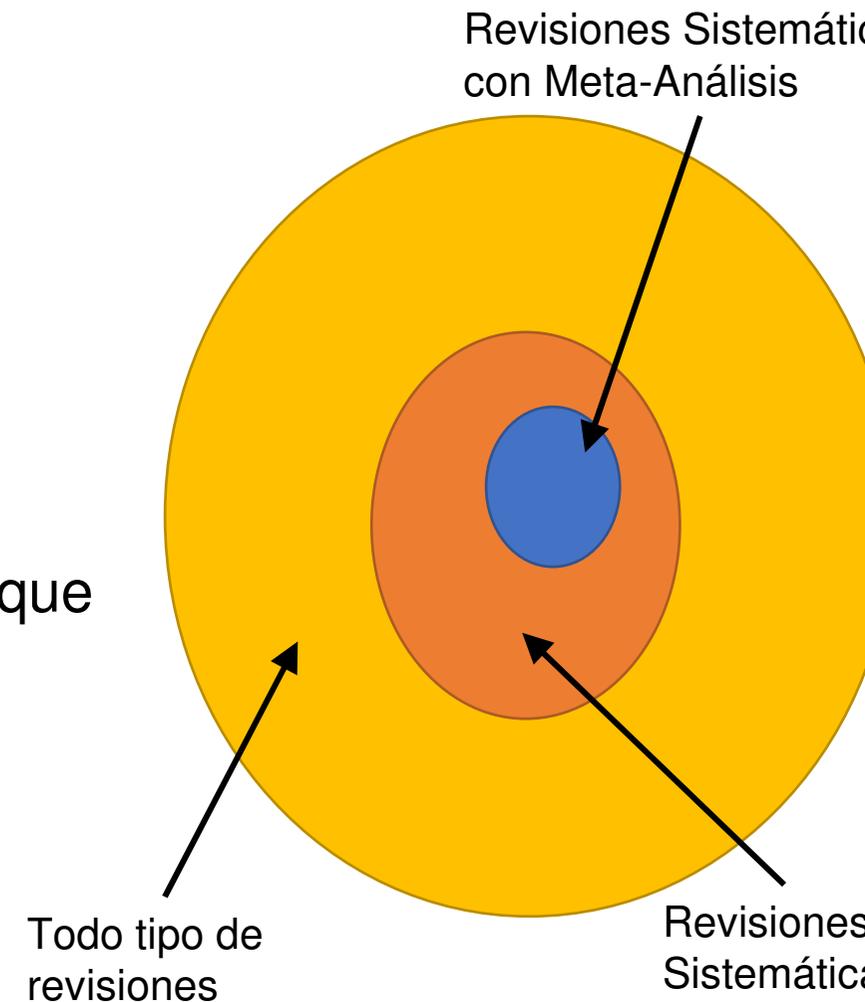
Revisiones Sistemática y Meta-Análisis

- La **Revisión Sistemática**

- Uso de métodos explícitos para identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar resultados de estudios independientes pero similares.
 - Se enfoca en una pregunta específica
 - Análisis cualitativo

- El **Meta-Análisis**

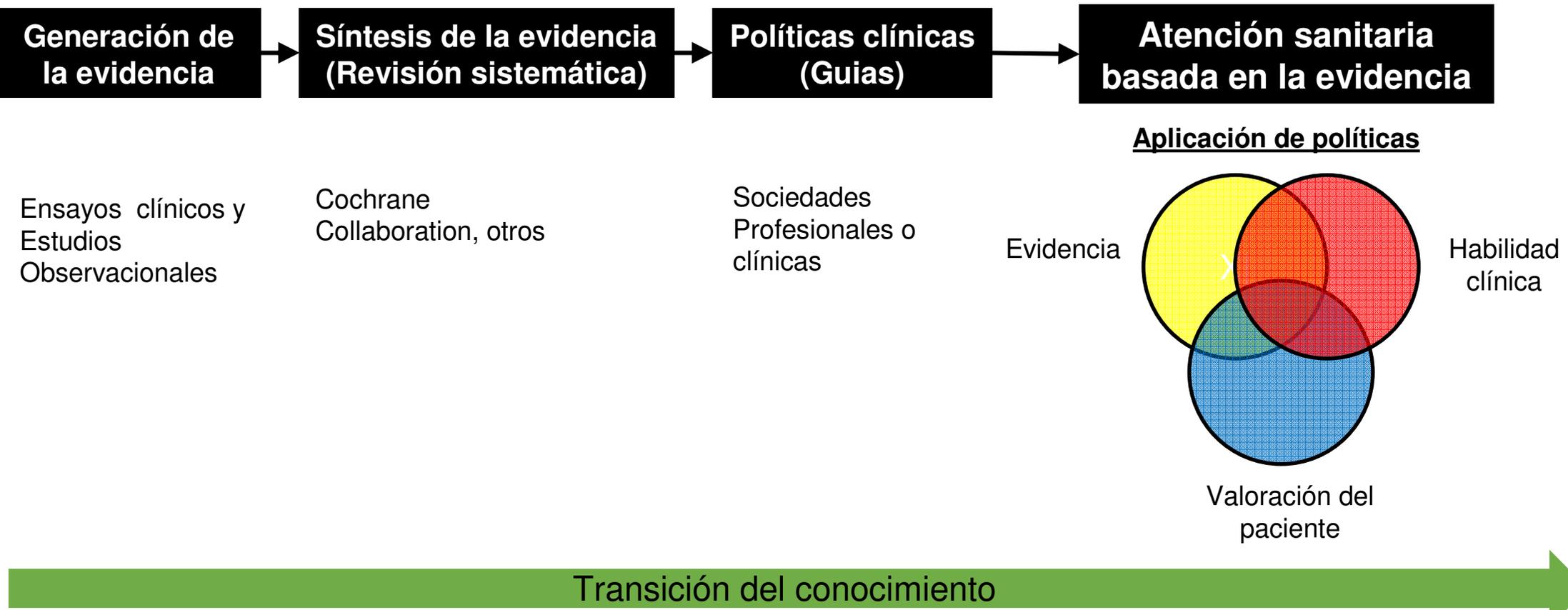
- Es el análisis estadístico que combina los resultados de varios estudios independientes que se consideran “combinables” (Huque, 1979).
 - Permite evaluar la fuerza de la evidencia
 - Combina resultados cuantitativamente
 - Examina razones para resultados diferentes entre estudios



Jerarquía de la evidencia



Transición del conocimiento: de la investigación clínica a las decisiones en la práctica



Sesgo

Sesgo de selección – ocurre cuando hay diferencias entre los que participan en el estudio y aquellos que no participan.

Efecto del trabajador saludable

Sesgo de información – ocurren cuando hay una falla en la medición de los factores de riesgo o los datos de enfermedad

Otros tipos de error

Confusión

Ocurre cuando hay una tercera variable que puede causar la enfermedad en estudio y que a su vez está asociada con el factor de riesgo bajo investigación

Modificación del efecto

Ocurre cuando el cálculo de riesgo en presencia de dos factores de riesgo es diferente del cálculo de riesgo esperado como resultado de los efectos individuales

Consideraciones Éticas

Consentimiento informado de los participantes

Participación voluntaria

Resguardar la confidencialidad de los datos

Utilizar información recolectada sólo para los fines autorizados por el sujeto en estudio

Considerar previamente si se entregarán los resultados a los participantes y que medidas se tomarán en caso de encontrar resultados desfavorables

Un Ejemplo Practico

Virus Zika

Descubierto en 1947 en un mono en el Bosque Zika, en Uganda

Desde entonces, se ha considerado mas benigno que el virus de la fiebre amarilla, dengue, Nilo Occidental y Encefalitis Japonesa

2007: islas de Yap, Micronesia

2013, Octubre: Polinesia Francesa, Tahiti, Bora Bora

2013, diciembre: primer caso importado en Nueva York

2014: Islas Cook e Isla de Pascua

2014: primeros casos en Natal, Brasil

Hasta el 2013, no había evidencia de que alguien hubiera sido hospitalizado por Zika, solo 1 en 5 infectados hace síntomas

Hasta noviembre de 2015, ZIKV nunca ha sido considerado como una causa de infecciones congénitas o microcefalia

Virus Zika en Brasil

En octubre de 2015, en el estado de Pernambuco, Brasil, se informó de un aumento en el número de recién nacidos con microcefalia: 26 casos en 3 semanas (desde el 1 al 21 de octubre).

El pico estaba claro: 6 casos de microcefalia en los 7 meses de enero a julio, 6 casos en agosto, 11 casos en septiembre y 39 en octubre.

La Secretaría de Estado de Salud de Pernambuco levantó una alerta y notificó al sistema nacional de vigilancia.

38 madres de 38 recién nacidos con microcefalia fueron entrevistados y 24 informaron erupción durante el embarazo.

Teixeira et al. AJPH 2016

Virus Zika en Brasil

INFORME DE CASOS: 26 casos en 3 semanas (desde el 1 al 21 de octubre).

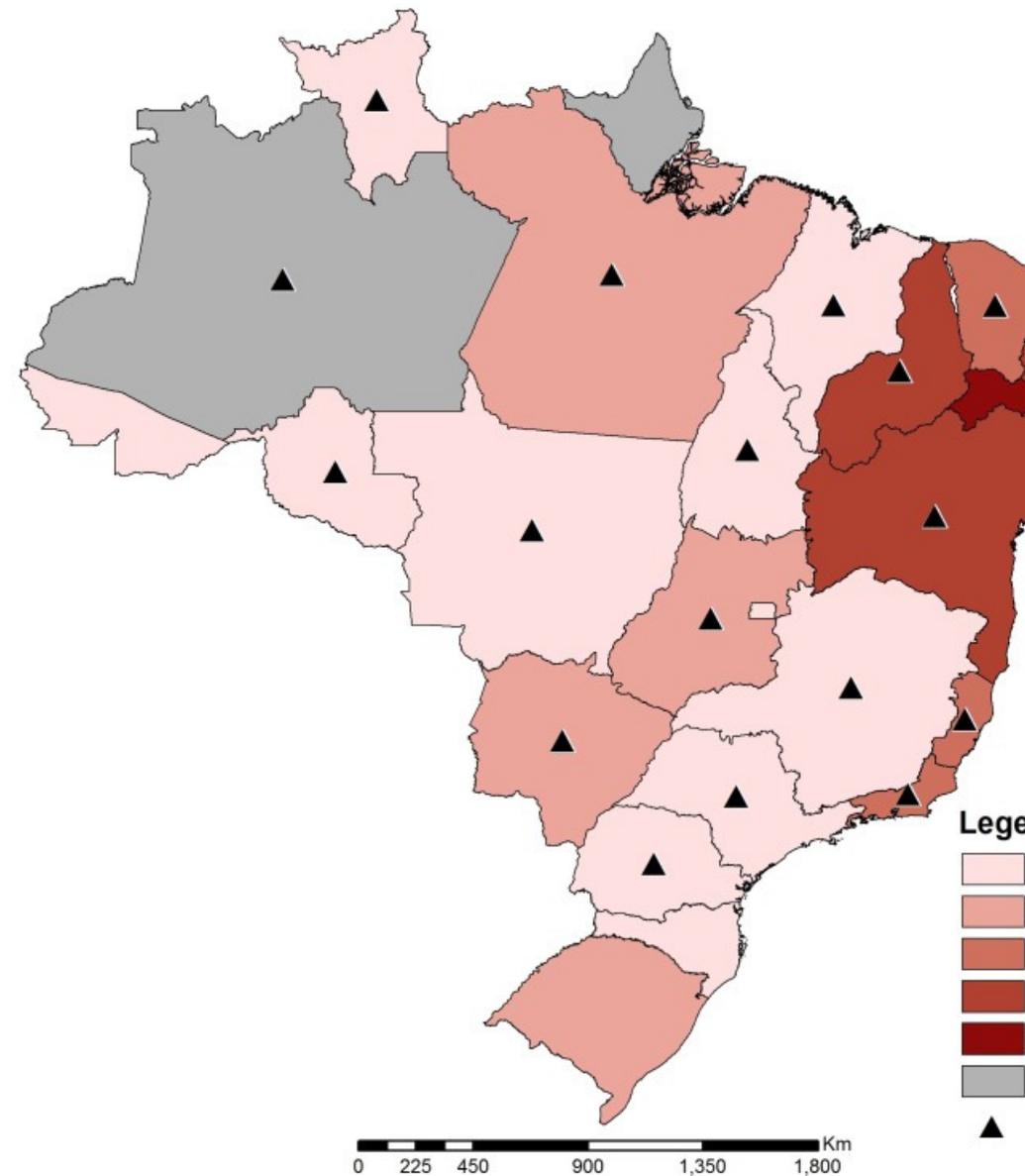
SERIE DE CASOS: 6 casos de microcefalia en los 7 meses de enero a julio, 6 casos en agosto, 11 casos en septiembre y 39 en octubre.

CASO-CONTROL: 38 madres de 38 recién nacidos con microcefalia fueron entrevistados y 24 informaron erupción durante el embarazo.

COHORTE: seguimiento de mujeres embarazadas con test Zika positivo



Países y regiones de América del Sur, América Central y el Caribe que han notificado casos autóctonos confirmados de enfermedad de virus Zika entre el 1 de enero del 2015, y el 10 de febrero del 2016



Unidades federales brasileñas con casos autóctonos documentados de enfermedad de virus Zika (triángulos) y el número de casos confirmados de microcefalia en cada estado federal (sombreado de color) (fuente: Ministerio de Salud de Brasil, y la Secretaria de Vigilancia en Salud).

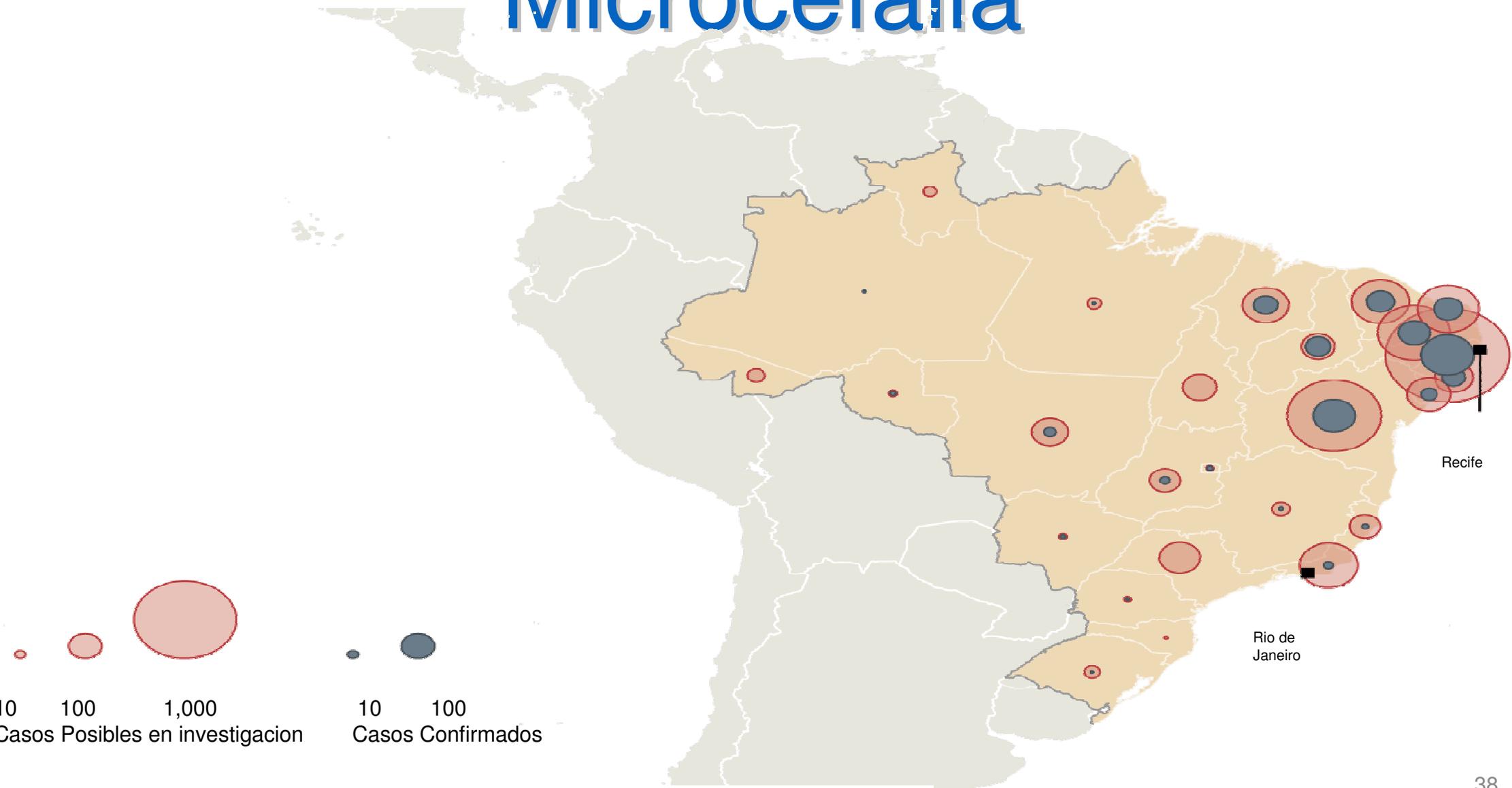
Virus Zika en Brasil

INFORME DE CASOS: nuevos casos

SERIE DE CASOS: Las mujeres que dieron a luz en octubre habrían estado su primer trimestre de embarazo en el pico del brote (enero a marzo de 2015) de la enfermedad exantemática que más tarde se identificaría como Zika (entonces no era una enfermedad de notificación obligatoria), un médico, Carlos Brito, sugirió la relación.

CASO-CONTROL: No hubo exposición documentada durante el embarazo a pesticidas, abuso severo de alcohol, medicamentos, radiación u otros posibles agentes teratogénicos.

Microcefalia



Virus Zika en Brasil

CASO-CONTROL: El riesgo de haber tenido Zika es 50 veces mayor en todos los casos de microcefalia y más de 100 veces mayor en los casos con anomalías cerebrales (diagnóstico por imágenes).

De 500 casos reportados que recibieron imágenes de resonancia magnética, solo el 44% fueron confirmados como “microcefalia”. El resto se considera “normal”, lo que indica algún grado de sobre notificación. Si la proporción se mantiene después de examinar todos los casos reportados, la epidemia hasta enero del año 2016 constaría de 1672 casos y no de 4180 casos.

COHORTE: Se necesitan más datos para refinar las estimaciones de riesgos específicos en cada edad gestacional para microcefalia y otros resultados adversos relacionados con la infección por el virus Zika.

Tabla 1:**Casos e infecciones por ZIKV confirmados a la SE 38-2016**

Departamento	Casos e infecciones autóctonas				Casos importados	Total	
	casos	infecciones*	Total	%		N°	%
CAJAMARCA	25	40	65	59.1	0	65	51.2
LORETO	35	2	37	33.6	3	40	31.5
LIMA	1	0	1	0.9	10	11	8.7
TUMBES	4	0	4	3.6	3	7	5.5
SAN MARTIN	2	0	2	1.8	0	2	1.6
JCAYALI	0	1	1	0.9	0	1	0.8
MOQUEGUA	0	0	0	0.0	1	1	0.8
Total	67	43	110	100.0	17	127	100.0

* Infecciones asintomáticas

Conclusiones

- El uso de diferentes métodos de investigación clínica para evaluar la evidencia hacen posible descubrir causas de enfermedades, tratamientos efectivos, comportamientos de enfermedades en el tiempo.
- La medicina basada en la evidencia se basa principalmente en la recopilación y análisis de la información sistematizada para brindar a nuestros pacientes una atención de calidad y humanizada.

**MUCHAS GRACIAS
POR SU ATENCION**