**Diplomado Virtual Investigación Clínica**

**Módulo 1: Generalidades de epidemiología e investigación clínica.**

**Tutor: Juan Sebastián Castillo Londoño:** Médico cirujano con formación de maestría en salud pública y en epidemiología clínica. Investigador y consultor con experiencia temática en enfermedades crónicas y enfermedades infecciosas. Experiencia en la organización y planeación de servicios de salud, actualización del plan de beneficios, efectividad y eficiencia clínica. Experiencia relevante en el desarrollo de estándares clínicos y herramientas para el mejoramiento de los servicios de salud, desarrollo de proyectos de generación de valor en salud y de regulación del sector. Docente universitario en salud pública y servicios de salud. En la actualidad gerente de propuestas de valor en las áreas de oncología, urología y trasplantes en el sector farmacéutico.

1. **Objetivos de aprendizaje.**

Al finalizar el módulo el participante estará en capacidad de:

* Entender el alcance de la epidemiología como herramienta para la investigación clínica.
* Definir las principales fuentes de error en los estudios de investigación clínica.
* Entender la relación causa-efecto como paradigma de la investigación clínica y su relación con la validez de la investigación.
* Definir los conceptos de precisión y exactitud en la medición de variables.
* Conocer los conceptos básicos para la selección de los participantes en un estudio de investigación clínica.
* Conocer los elementos básicos de una propuesta de investigación clínica.

1. **Introducción.**

El proceso salud enfermedad es el elemento central de la labor clínica. Su comprensión y gestión constituyen una necesidad para cualquier profesional de salud y persona interesada en la prestación de servicios de salud. La epidemiología entendida como la ciencia que se encarga del “Estudio de la distribución y determinantes de los estados de salud o eventos relacionados con la misma en una población específica y la aplicación de estos estudios para el control de estos eventos de salud” constituye una herramienta fundamental, con un origen histórico en el origen de la medicina y el control de las enfermedades infecciosas, y en la actualidad con un espectro ampliado que incluye la comprensión de enfermedades comunicables, el origen social de la enfermedad y de todos los fenómenos relacionados con el estado de salud de la población (1).

En la definición previa de epidemiología, se observa la orientación de esta disciplina a dos acciones que la definen en términos de sus herramientas y objetivos, analizar los fenómenos de salud e Intervenirlos correctamente derivado de su adecuada comprensión. Por esta necesidad de entender el entorno, la epidemiología y la investigación se encuentran íntimamente ligadas.

La *investigación* es una actividad del saber humano cuyas actividades se encuentran diseñadas para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable. Existen dos abordajes diferentes en la investigación en salud; la investigación cualitativa y la *cuantitativa*, esta última corresponde al grupo de actividades más usado en epidemiología, el cual suele ir de teorías prestablecidas basadas en el conocimiento aceptado, hacia la generación de nuevas teorías, a partir de la información observada, empleando diseños de investigación configurados para falsear hipótesis derivadas de estas teorías, dar sustento de teorías existentes, o generar nuevas teorías a partir de los datos observados. Este abordaje que va de la generalidad a la particularidad de lo observado suele denominarse *deductivo* (Método hipotético-deductivo) (2).

El conocimiento generalizable producto de la investigación, consiste en teorías, principios, relaciones o la acumulación de información, en las cuales estas teorías se basan, las cuales pueden corroborarse mediante métodos científicos aceptables como la observación, la inferencia o la experimentación. Es por esto qué la epidemiología como herramienta para la generación de conocimiento en salud y sobre la enfermedad, se encuentra conectada a la investigación, pues encuentra en ella su método.

Sin embargo, es importante aclarar que la información derivada de la investigación en epidemiología sirve a dos usos principales. El primero de ellos es la toma de decisiones basada en información o *evidencia* como suele llamarse a la información mayoritariamente aceptada en un momento específico, este rol es el del *usuario* de la evidencia disponible. El segundo rol menos frecuente para los entusiastas de la epidemiología es el de *generador* de evidencia, habitualmente llamados investigadores.

Desde el alcance de la investigación y consecuentemente de la epidemiología como campo del saber, esta tiene aplicaciones en todo el espectro del proceso salud-enfermedad, en la medida que la comprensión de la enfermedad ha salido de los límites del nosocomio (hospital) y la comprensión de la misma, se ha convertido en un proceso social y político, la epidemiología ha recuperado su origen en la comunidad, y su cuerpo de conocimiento y herramientas se han desarrollado en los diferentes ámbitos.

Ámbitos de la epidemiología:

* Epidemiología social (Determinantes sociales)
* Epidemiología de campo (Fuera del hospital)
* Epidemiología “general”
* Epidemiología clínica (Niveles de prevención)
* Epidemiología hospitalaria (Dentro del hospital)

Son múltiples los apellidos que podrían combinar con la palabra epidemiología y cada uno de ellos seguramente hará referencia a condiciones de tiempo, lugar o persona, específicas de uno de sus múltiples campos de acción. Cuando los estudios epidemiológicos son conducidos en un escenario clínico, usualmente por personal clínico, con pacientes como sujetos de estudio (2), el campo de acción se suele denominar *epidemiología clínica*.

Algunos consideran que la epidemiología clínica difiere de la epidemiología (general) en su ámbito de aplicación, en pacientes con enfermedad o a riesgo inminente de ella, y en el uso de las herramientas de la epidemiología para tomar decisiones en estos pacientes. Una forma más fácil de comprenderlo es la existencia de signos y síntomas, herramientas propias del diagnóstico clínico y de clasificación de las poblaciones. Sin embargo, la continua búsqueda de un mejor estado de salud de la población hace que incluso los servicios de salud se anticipen a la enfermedad, a los signos y síntomas, en niveles de prevención primaria, cuando se da la exposición a los factores de riesgo que llevan a enfermar.

Como se puede observar, no existe un límite claro de la epidemiología clínica, pero podemos decir que se da al interior de los servicios de salud, centrada en todos los niveles de prevención de la enfermedad, más que en sus determinantes sociales.

1. **¿Cuáles son los diseños más usados en epidemiología?**

Como la epidemiología se sustenta en la investigación, y en la mayor parte de los casos emplea técnicas cuantitativas, requiere de herramientas para recorrer de forma correcta el camino de la investigación, para rechazar o aceptar las hipótesis generadas, estas herramientas son los *diseños de investigación*. En la tabla No 1 se mencionan algunos de los diseños más usados en la epidemiología clínica:

Tabla No 1. Diseños observacionales y experimentales más usados en epidemiología clínica.

|  |  |
| --- | --- |
| **Estudios observacionales** | **Estudios experimentales** |
| * Reportes y series de caso * Corte transversal * Casos y controles * Cohortes | * Aleatorios (Experimento clínico) * No aleatorios (Quasi-experimentos) |

Una pregunta frecuente al inicio del camino de la epidemiología es si hay varias herramientas, diseños, ¿cuál es la mejor para responder a una pregunta de investigación? y una respuesta razonable es depende. El mejor diseño en epidemiología es el que responde mejor a la pregunta de interés.

Los estudios relacionados en la tabla corresponden a *estudios primarios*, debido a que su unidad de observación son sujetos, pacientes en el ámbito clínico. En contraposición los estudios *secundarios* son diseños de investigación que agregan información de otros estudios primarios, el mejor exponente de diseños de naturaleza secundaria que responde preguntas en el ámbito clínico son las revisiones sistemáticas de la literatura.

1. **¿Cuáles son los tipos de pregunta en epidemiología clínica?**

Son variados los tipos de preguntas que responde la epidemiología, en algunos casos se limita a responder inquietudes sobre la frecuencia y distribución de la enfermedad, *epidemiología descriptiva* y en otros casos se dedica a entender el origen y la relación causa-efecto, *epidemiología analítica*.

En la práctica clínica las preguntas más frecuentes suelen ser las relacionadas con la efectividad de los tratamientos o intervenciones, seguidas de la existencia de factores de riesgo (antes de la enfermedad) o pronóstico (una vez instaurada la enfermedad), y en tercer lugar las relacionadas con la utilidad de las herramientas diagnósticas para clasificar la enfermedad. Algunas de los tipos de preguntas más frecuentes se listan a continuación:

|  |
| --- |
| 1. Tratamiento 2. Prevención 3. Frecuencia de la enfermedad 4. Etiología de la enfermedad 5. Manifestaciones clínicas de la enfermedad 6. Diagnóstico diferencial 7. Exploraciones diagnósticas 8. Pronóstico de la enfermedad 9. Experiencia y significado para el paciente 10. Mejoría de la práctica y la gestión 11. Racionalidad económica |

Recuerde que el mejor diseño en epidemiología es el que responde mejor a la pregunta de interés. Por lo cual, cada pregunta tendrá un mejor diseño para contestarla.

1. **Causalidad e inferencia causal.**

Como se mencionaba previamente una de los propósitos más frecuentes de la investigación en epidemiología es la comprensión de los determinantes de la enfermedad, también conocidos como causas. En epidemiología entendemos una *causa* como un evento, condición o característica previa, necesaria para que la enfermedad ocurriese en el momento que ocurrió, dado que otras condiciones no han cambiado (2). Esta definición plantea entro otros un componente temporal de la relación causa-efecto y la existencia de otros factores que pueden influenciar la relación causal observada (3,4). Factores como estos son analizados desde diferentes teorías de causalidad, entre la que se destaca la propuesta por Sir Bradford Hill para explicar la relación entre la exposición al humo de tabaco y el cáncer de pulmón (5). Los criterios de causalidad propuestos se listan a continuación:

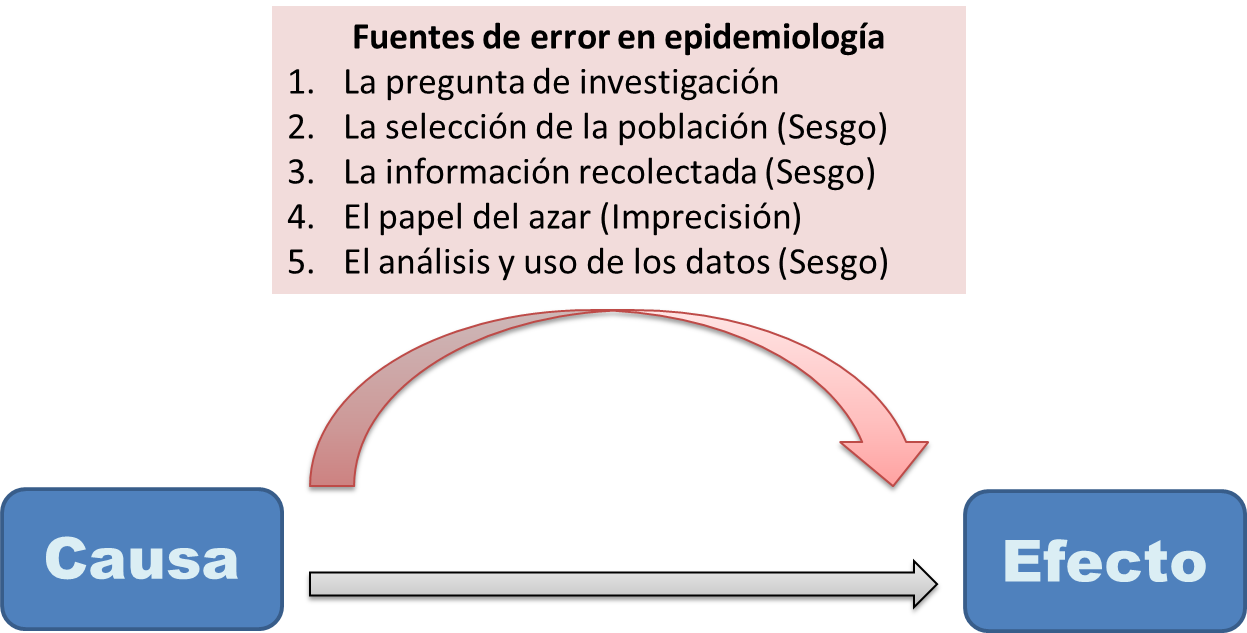
|  |
| --- |
| 1. Relación temporal: La causa debe preceder el efecto. 2. Fuerza de la asociación: Existe una relación matemática entre la causa y el efecto. 3. Especificidad de la asociación: Una causa de un efecto. 4. Coherencia con otro conocimiento: analogía con otras relaciones causales. 5. Plausibilidad biológica: Explicación del mecanismo fisiopatológico. 6. Repetición o reproducción de las observaciones: la misma exposición en otra población genera el efecto. 7. Relación dosis – respuesta: a mayor exposición, mayor efecto y viceversa. 8. Suspensión de la exposición o Reversibilidad: retirar la causa reduce o elimina el efecto. 9. Consideración de explicaciones alternativas: no existe otra explicación. |

Una inferencia es una suposición o juicio derivado por deducción o inducción de ciertos datos. En el caso de la epidemiología clínica, inferir hace parte del método hipotético-deductivo sobre el que se fundamenta la investigación cualitativa. Este método descansa en falsear hipótesis (nulas) a través de la observación y experimentación, es decir con datos del mundo real, aceptando nuevas hipótesis (alternas) que se constituyen a su vez en el siguiente puerto de partida de la investigación.

1. **¿Cuáles son las fuentes de error en epidemiología?**

La inferencia implica hacer generalizaciones acerca de una población con base en una muestra. En estas generalizaciones existe la posibilidad de que esa inferencia no sea válida o sea imprecisa debido a diferentes fuentes de error, entre las que se destacan los errores cometidos por el investigador, también conocidos como sesgos (errores sistemáticos) o el papel del azar y la variabilidad de la naturaleza en la muestra seleccionada (error aleatorio). La figura No 1, resume las fuentes de error más frecuentes en epidemiología analítica, que puede llevar a errores en la interpretación de una relación causa-efecto (6).

**Figura No 1. Fuentes de error en epidemiología. (**Autoría de Castillo, J.S. 2020)

****

1. **¿A qué hace referencia sesgo y validez?**

Un sesgo es una distorsión de los datos o hallazgos de una investigación, debido al método de investigación empleado o a las suposiciones realizadas por el investigador (2). Este tipo de error, que se da de forma reproducible por el diseño del estudio (sistemático), tiene su origen en el investigador. Se describen dos grandes categorías de tipos de sesgos en los estudios epidemiológicos, los *sesgos de selección*, relativos a la elección de los sujetos de investigación en la muestra del estudio y los *sesgos de información* relacionados con la calidad de información de las variables de interés. Algunos consideran la *confusión* como otro tipo de sesgos a considerar (4).

El sesgo de selección es una distorsión en una medida de frecuencia o asociación debido la selección de una muestra que no refleja la población objetivo del estudio. Este tipo de error sistemático puede ocurrir cuando los investigadores usan procedimientos inadecuados para seleccionar una muestra de población, o como resultado de factores que influyen en la participación de los sujetos en un estudio. En cualquier caso, la población de estudio final no es representativa de la población objetivo y de la población general (7).

El sesgo de información es una distorsión en la medida de asociación o en la estimación causada por falta de mediciones precisas en las variables clave del estudio (8). También denominado sesgo de medición surge cuando variables clave del estudio (exposición, estado de salud, resultado o terceras variables) no son medidos o clasificados de forma correcta.

La existencia de sesgos determina la validez de los estudios. La epidemiología procura por todos los medios reducir el nivel de sesgo en los estudios y consecuentemente la validez de sus resultados. El grado en que el resultado de un estudio es una función de las variables que se miden, controlan o manipulan al interior del mismo y el diseño permite reducir el riesgo de ocurrencia de los sesgos se denomina *validez interna*, la cual es más alta cuando se eliminan las variables de confusión y los sesgos.

La validez externa se entiende cómo la aplicabilidad de los resultados del estudio o prueba a las situaciones reales. En estadística, es la medida en que los resultados de una investigación pueden generalizarse a la población en su conjunto y a otras poblaciones, entornos, dispositivos de medición, entre otros (2). La validez externa depende, entre otras cosas, de la exactitud y precisión de la muestra. No puede haber validez externa y aplicabilidad de la información, sin validez interna del estudio.

Finalmente, la confusión, entendida como el error o distorsión en la asociación entre una exposición y un resultado de salud, causada por una tercera variable extraña llamada factor de confusión (9). Esta tercera variable puede afectar los resultados al no ser considerada (confusión residual) o al no ser adecuadamente ajustada (analizada).

1. **Muestras y muestreo**

La epidemiología trabaja con muestras por razones éticas y prácticas. Entre los principales motivos para trabajar con muestras se encuentran (10).

1. Consideraciones éticas: No se puede incluir o dejar de incluir a la población del estudio.
2. Restricciones presupuestales: No se puede analizar la existencia del fenómeno en toda la población.
3. Aspectos logísticos y operativos: Se puede acceder a cierta población.
4. Restricciones de tiempo: No se alcanza a estudiar toda la población.
5. Desconocimiento de la población objetivo: No se conoce la población, su localización o identificación.

La naturaleza práctica de trabajar con muestras lleva a considerar el tipo de muestreo y los criterios de selección que mejor garanticen reducir los sesgos de selección y la representatividad de la muestra con su posterior aplicabilidad en la población objetivo.

Existen múltiples estrategias para configurar una muestra a partir de una población (muestreo). Sin embargo, estas se pueden resumir en dos categorías (2):

* Muestreo por conveniencia o no probabilístico: Una forma de muestreo en la que la selección de la muestra se basa en el juicio del investigador sobre qué sujetos se ajustan mejor a los criterios del estudio.
* Muestreo aleatorio o probabilístico: Un procedimiento para seleccionar sujetos para la investigación sobre la base del azar. Los sujetos se eligen de la población de tal manera que todos tengan la misma posibilidad (probabilidad) de ser seleccionados.

Por otro lado, cuando se configura un diseño de investigación son de particular importancia los criterios aplicados en la selección de los sujetos incluidos en la misma (11). Existen dos tipos de criterios de selección:

* Criterios de inclusión: son características clave de la población objetivo que los investigadores usarán para responder las preguntas de investigación. Pueden ser variables demográficas, clínicas o geográficas, entre otras.
* Criterios de exclusión: son características de los posibles participantes del estudio, quienes cumplen los criterios de inclusión, que podrían interferir con el éxito de la investigación o aumentar su riesgo de un resultado desfavorable. Es necesario todo aquello que puede afectar la muestra conformada por los criterios de inclusión, aspectos como los problemas de información, las pérdidas al seguimiento y la mayor susceptibilidad o complejidad de los sujetos deben ser considerados.

1. **¿Qué es precisión y exactitud?**

La precisión es el número de representaciones (observaciones) significativas de las que se toman los datos o se realizan lecturas. En general, cuanto mayor sea el número de representaciones (observaciones) significativas, mayor será la precisión (2).

El concepto de precisión guarda relación con el concepto de aleatoriedad o dependencia del azar puro, entendido como un fenómeno carente de un orden preestablecido o que se puede predecir (2).

En contraposición con los sesgos, el papel del azar en los resultados del estudio escapa en general al dominio del investigador, y en general el manejo de esta fuente de error se limita a estimar el valor del azar en los resultados del estudio, mediante valores de *p* o intervalos de confianza de las estimaciones. Otra alternativa que permite gestionar el papel del azar está en la representatividad de la muestra y su capacidad de reducir la ocurrencia de errores por el papel del azar como lo son la posibilidad de rechazar la hipótesis nula por efecto de variaciones aleatorias y no de diferencias reales en la población (error tipo I) o la incapacidad de rechazar la hipótesis nula por falta de representatividad en el número de observaciones a pesar de las diferencias reales (error tipo II), este último muy relacionado con el tamaño de la muestra.

Finalmente, la exactitud es la capacidad de lograr un resultado o hacer una acción (investigar) sin cometer errores. En epidemiología se entiende la exactitud como la combinación de validez y precisión, es decir la capacidad de acertar el blanco de forma insesgada y confiable.

1. **Anatomía de la investigación y de un protocolo de investigación**

Los conceptos vistos en este módulo y en los subsiguientes pueden ser aplicados en la generación de nueva evidencia, en el rol del investigador. Existe a la luz del método científico una serie de etapas en la investigación clínica que se ven reflejadas en la elaboración de propuestas o protocolos de investigación (6).

Tabla No 2. Anatomía de la investigación.

|  |  |
| --- | --- |
| **Investigación clínica** | **Protocolo de investigación** |
| 1. Conceptualización 2. Definición del método 3. Selección del diseño 4. Selección de la muestra 5. Selección de estrategias de medición 6. Recolección de datos 7. Procesamiento de datos 8. Análisis de datos 9. Difusión y uso de la información | 1. Antecedentes (Marco teórico) 2. Planteamiento del problema 3. Justificación 4. Objetivos 5. Métodos    1. Diseño    2. Población    3. Muestra    4. Medición    5. Plan de análisis 6. Resultados esperados 7. Consideraciones legales y éticas 8. Difusión y uso de la información 9. Bibliografía 10. Anexos |

La mayoría de las veces seremos usuarios de la evidencia más que generadores de esta, en cuyo caso algunos de los criterios serán empleados para juzgar la calidad (validez + precisión) de la evidencia (12). En especial los relacionados con el efecto del sesgo y el azar en cada diseño de investigación (13).

1. **Para recordar.**

|  |
| --- |
| En resumen, podemos decir que:   1. La epidemiología es el estudio de la distribución y determinantes de la enfermedad en una población. 2. Como ciencia emplea métodos cualitativos y cuantitativos para comprender la enfermedad. 3. Cuando se práctica en el ámbito de práctica clínica se denomina epidemiología clínica. 4. Los diseños más empleados en el entorno clínico son los diseños cuantitativos, debido a que su mayor preocupación es la comprensión de la relación causa-efecto. 5. Estos diseños son susceptibles de diferentes errores relacionados con el tipo de pregunta, los sesgos cometidos por el investigador en la selección, medición y análisis, así como por el papel del azar en los estudios. ´ 6. El análisis de la información puede constituir otra fuente de error en epidemiología, como lo es la inapropiada definición de una pregunta de investigación o el no considerar terceras variables de interés para la relación causa-efecto. 7. Reconocer estas fuentes de error, mejora el uso de la investigación clínica publicada (consumo de evidencia), así como la generación de estudios por parte del investigador en epidemiología (generación de evidencia). |

1. **Bibliografía.**

1. Last JM. A Dictionary of epidemiology. 4th Edition. Oxford University Press, 2001. Disponible en: <https://pestcontrol.ru/assets/files/biblioteka/file/19-john_m_last-a_dictionary_of_epidemiology_4th_edition-oxford_university_press_usa_2000.pdf>

2. The Oxford Dictionary of Sports Science & Medicine. 3th ed. Oxford University Press. Disponible en: <https://www.oxfordreference.com/view/10.1093/acref/9780198568506.001.0001/acref-9780198568506>

3. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, Inc, 1998.

4. Greenberg RS. Medical Epidemiology. 3th Edition. Appleton & Lange, 1993.

5. Hill AB. The environment and disease: Association or causation?. Proc R Soc Med. 1965;58(5):295–300.

6. Shi L. Chapter 1 Scientific Foundations of Health Services Research in Health Services Research Methods. 2nd Edition. Cengage Learning, 2008.

7. Epidemiologic Research and Information Center (ERIC). ERIC Notebook. Selection Bias. Disponible en: <https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph_ERIC13.pdf>

8. Epidemiologic Research and Information Center (ERIC). ERIC Notebook. Sources of Systematic Error or Bias: Information Bias. Disponible en: <https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph_ERIC14.pdf>

9. Epidemiologic Research and Information Center (ERIC). ERIC Notebook. Confounding Bias, Part I. Disponible en: <https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph_ERIC11.pdf>

10. Martínez-Mesa J et al. Sampling: how to select participants in my research study?. Anais brasileiros de dermatologia, 91(3), 326–330.

11 Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing Clinical Research. 3rd ed, Philadelphia, 2007.

12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical appraisal notes and checklists. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>

13. Epidemiologic Research and Information Center (ERIC). NCIPH training packages. Disponible en: <https://sph.unc.edu/nciph/eric/>