

## Introducción al estudio de los sesgos en investigación clínica

Santiago Pérez Lloret<sup>(1)</sup>, Daniel Vigo<sup>(2)</sup>, Claudio González<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Centro de Farmacología Clínica (FLENI-mrc), Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea. Buenos Aires.

<sup>(2)</sup>Laboratorio de Neurofisiología, Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires.

<sup>(3)</sup>Departamento de Farmacología. Instituto Universitario CEMIC. Buenos Aires.

### RESUMEN

La medicina actual recurre a la investigación científica para hallar respuestas a algunas preguntas entre las que se encuentra las causas de las enfermedades como también los efectos beneficiosos y adversos de los medicamentos o procedimientos terapéuticos. El método científico consiste en una serie de pasos, a modo de "receta de cocina", que si son completados confieren un alto nivel de validez a los conocimientos adquiridos. Los estudios de investigación clínica que utilizan este método producen, por tanto, el conocimiento de mayor validez posible acerca de las relaciones causales en medicina. Si bien existe un debate epistemológico muy amplio en torno a la definición de una relación causal, a efectos puramente prácticos podemos afirmar en medicina que un factor es causa de un evento cuando la frecuencia del evento en el grupo expuesto es superior al grupo no expuesto, y no hay explicaciones alternativas para lo observado. Estas explicaciones alternativas, son en realidad particularidades en el diseño de los estudios clínicos, que hacen menos creíble o generalizable el resultado obtenido. Estos sesgos pueden ocurrir durante la selección o conducción del estudio o se pueden presentar como distorsiones a la relación entre un factor y un evento, relacionadas con la presencia de un tercer factor. Los sesgos de selección surgen cuando las características del grupo expuesto son diferentes a las del grupo no expuesto, por eso si hubiera alguna asociación con el evento en estudio, no se podrá asegurar que no se deba a las diferencias observadas en dichas características. Por otro lado, los sesgos de información ocurren siempre que los grupos de sujetos, expuestos y no expuestos, no son evaluados de la misma manera, lo cual provoca que cualquier diferencia observada no se debiera al factor de interés en estudio sino a la diferencia en los métodos de evaluación utilizados.

### ABSTRACT

Science is a powerful ally in the search for the answers to some of the most important medical questions, such as the cause of diseases or the effects of drugs or therapeutic procedures. The scientific method, which consists in an ordered set of predefined steps, confers a high level of validity to the knowledge acquired by its use. In this way, clinical scientific studies that employ it can produce valid knowledge about the causes of diseases or the effect of treatment procedures. Although the nature of causal relationship is a matter of intense debate, in medicine it is usually sufficient to consider that a causal relationship exists when there is no better explanation for an observed association (i.e. when the rate of the studied event is higher in the group of subjects exposed to the risk factor studied as compared to subjects that were not exposed). The term "a better explanation" usually refers to bias, which generically refers to a set of factors whose occurrence greatly reduces the credibility or the generalizability of the clinical study results. These factors can occur during the selection of the subjects to be studied or during the conduction of the study. Selection bias occurs when the characteristics of the exposed and unexposed subjects differ, making it impossible to rule out the possibility that any difference in the event rate observed is due to these differences and not the risk factor. On the other hand, Information bias occurs when exposed and unexposed subjects are not evaluated similarly during the study, which can raise doubt in the case that a difference in the occurrence of the event is observed.

**Valor del método científico para la investigación biomédica**

Desde la revolución científica ocurrida en el renacimiento en el siglo XV hasta nuestros días, el hombre se ha valido de la investigación científica para identificar las causas de las enfermedades o las mejores formas de tratarlas. Por otro lado, la investigación científica brinda una base sobre la que los médicos podemos apoyarnos para tomar decisiones (Sackett et al., 2000). Este elemento es parte integral del paradigma conocido como la Medicina Basada en la Evidencia. Este paradigma postula que las decisiones médicas deben basarse en la mejor evidencia científica disponible, adaptada al caso individual del paciente mediante la experiencia clínica (Sackett et al., 2000). Las concepciones más modernas incluyen al paciente dentro del modelo de toma de decisiones (Haynes et al., 2002).

Investigar es generar nuevo conocimiento. Hay muchas maneras de generar conocimientos, sin embargo para la medicina el conocimiento que tiene mayor grado de validez es el que se consigue mediante el método científico (Bazerque et al., 1982). El método científico consiste en una serie de pasos que debemos seguir, a modo de “receta de cocina” (Tabla 1).

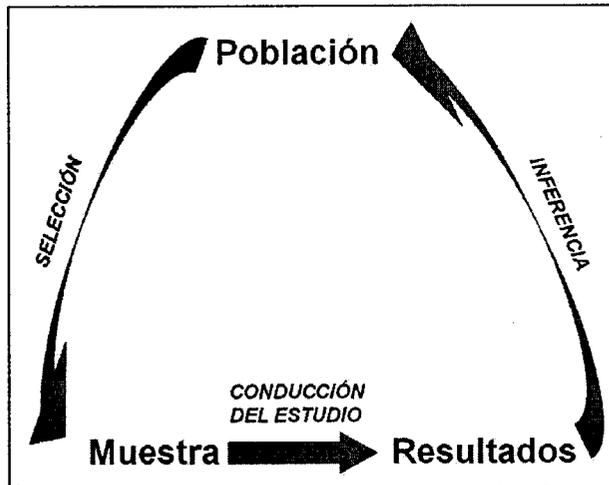
En primer lugar, se generará una hipótesis de investigación. En general las hipótesis surgen primariamente de la observación de hechos de la naturaleza, de conclusiones de trabajos anteriores y muchas veces de la intuición de los investigadores.

Luego se realiza la observación científica. Dicha observación difiere significativamente de las observaciones casuales, ya que debe ser sistemática y reproducible. Finalmente, se analizan y generalizan los resultados y se obtienen conclusiones. Siempre se realiza un número limitado de observaciones obtenidos de una población infinita, por lo cual se deberán generalizar las observaciones a dicha población antes de poder extraer conclusiones útiles (Figura 1).

Siguiendo este método se arriba a un conocimiento que debería tener características universales, sin embargo se debe tener en cuenta que el conocimiento obtenido en la muestra es aplicable únicamente a sujetos de la población que compartan sus características. Esta es la principal limitación de la Medicina Basada en la Evidencia, ya que por lo comentado anteriormente, la aplicabilidad del conocimiento científico suele ser limitada (Sanson-Fisher et al., 2007). Por ejemplo, existe amplia evidencia acerca de la eficacia de muchos medicamen-

TAB. 1	Pasos del método científico
	<p><b>Formulación de la hipótesis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surge de la observación de la realidad, conocimiento previo o intuición</li> <li>- Determina el objetivo del estudio científico.</li> </ul>
	<p><b>Observación científica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se planifica sistemáticamente</li> <li>- Es controlada</li> <li>- Se relaciona con propósitos más generales (no casos aislados)</li> <li>- Está sujeta a verificación</li> </ul>
	<p><b>Análisis de resultados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descripción de las observaciones (estadística descriptiva)</li> <li>- Evaluación de asociación entre variables y extrapolación (estadística inferencial)</li> <li>- Identificación de sesgos</li> </ul>
	<p><b>Interpretación y conclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de los resultados en función de la hipótesis</li> <li>- Evaluación de los resultados en función de datos previos</li> <li>- Limitaciones del método y/o alcance de las conclusiones</li> </ul>

**FIG. 1** Esquema general de los estudios científicos



tos. Sin embargo, esta evidencia suele limitarse al tipo de paciente más frecuente, limitando la aplicabilidad del resultado a aquellos pacientes que no estuvieron bien representados en los estudios clínicos.

**¿Cuándo se puede afirmar que un factor es causa de un evento en medicina?**

Considérese el siguiente ejemplo, la hipercolesterolemia ¿es causa de infarto de miocardio? En primer lugar, es importante aclarar que esta pregunta se refiere en términos genéricos a una cadena de factores causales, pudiendo postular que la hipercolesterolemia causa aterosclerosis, lo que a su vez causa el infarto de miocardio. Desde el punto de vista epistemológico este constituye un tema de ardoroso debate (Coggon et al., 2005; Elwood, 1998), sin embargo se pueden hacer algunas consideraciones generales. En primer lugar es sabido que los sujetos hipercolesterolémicos presentan infarto de miocardio con mayor frecuencia que los normocolesterolémicos. Esto sugiere la existencia una asociación entre ambos fenómenos. Esta asociación nos puede sugerir una relación de tipo causal entre ambos fenómenos siempre y cuando el fenómeno causal preceda al evento, es decir si se puede demostrar que la hipercolesterolemia se desarrolla con anterioridad a que el sujeto sufra el evento cardiovascular y si los estudios que demuestren esta asociación carezcan de sesgos (Coggon et al., 2005; Elwood, 1998).

Los "sesgos" son factores que afectan la evaluación de causalidad, de modo que cuando están presentes, no

podemos concluir que un factor es la causa de un evento (Grimes et al., 2002). En la *Figura 2* se podrá observar un resumen de la secuencia lógica de evaluación de los resultados para confirmar o descartar una relación causal entre dos fenómenos.

Existen otros criterios a los que se puede recurrir para analizar causalidad (*Tabla 2*). Muchos de ellos fueron propuestos por Hill en la década del 50 y deben utilizarse siempre y cuando haya podido demostrarse que entre un factor causal supuesto y un evento, existió una asociación, una correcta relación temporal y ausencia de sesgos (Weed, 2005). En este contexto, es muy deseable poder explicar biológicamente el fenómeno causal, lo cual, por cierto, no siempre será posible. Asimismo, la demostración de una relación dosis respuesta o la posibilidad de eliminar el evento retirando el factor causal, son elementos que apoyan firmemente la causalidad.

**Sesgos en investigación clínica**

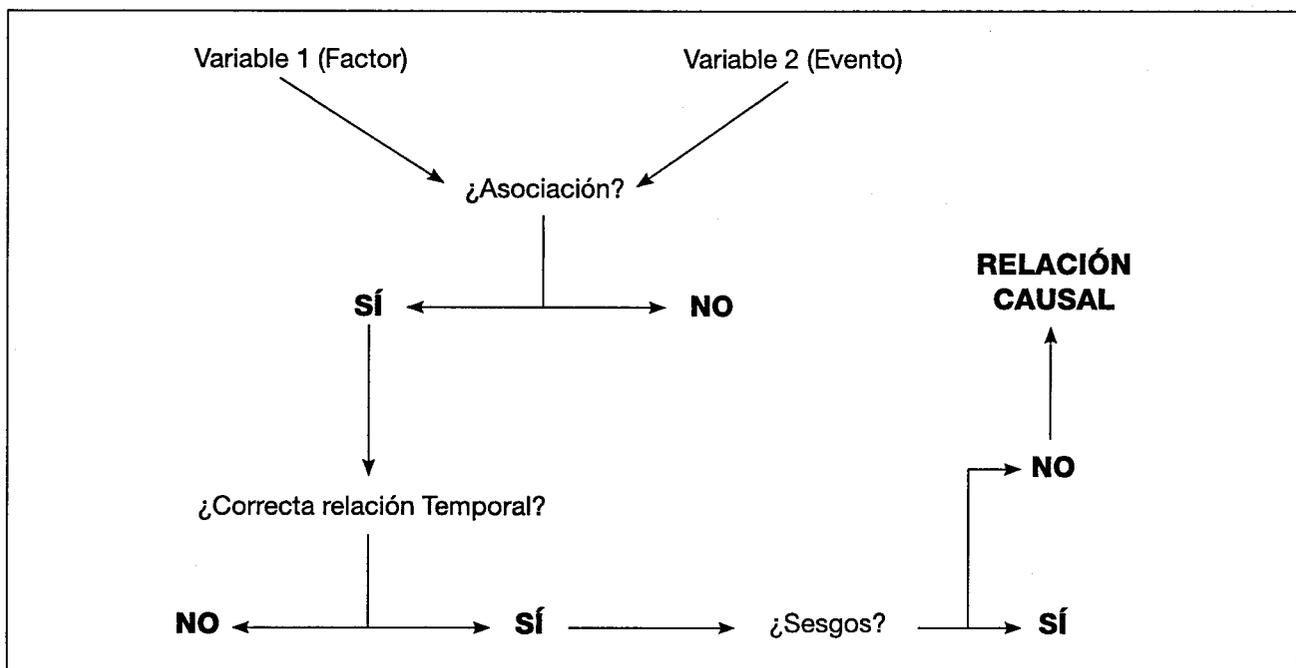
Los sesgos son muy comunes en la investigación clínica y su ocurrencia depende del diseño del estudio en cuestión. Su presencia afecta la credibilidad y aplicabilidad de las conclusiones de los estudios, por lo cual es crítico saber reconocerlos en la bibliografía (Elwood, 1998; Grimes et al., 2002).

La validez interna de un estudio es la credibilidad de sus resultados, o dicho de otra manera la capacidad de demostrar o refutar la hipótesis propuesta. Es máxima cuando el estudio carece de sesgos.

En términos generales, los sesgos que afectan la validez interna surgen siempre que los grupos estudiados difieren en más características que la exposición (Elwood, 1998; Grimes et al., 2002). Por ejemplo, si se está estudiando la frecuencia de infarto de miocardio en un grupo de sujetos obesos o de peso normal, cualquier diferencia en la edad de los grupos podría afectar la relación entre la obesidad y la ocurrencia de infarto de miocardio. Asimismo, existe sesgo siempre que los grupos de sujetos no son evaluados de la misma manera. Supóngase que el objetivo de un estudio es evaluar la eficacia de un nuevo medicamento hipoglucemiante para prevenir la retinopatía diabética. Imagínese que el estudio demostró una menor frecuencia de retinopatía en el grupo tratado con el medicamento nuevo en relación al tratado con el medicamento convencional (grupo control). Sin embargo también se advierte que el médico derivó al especialista al grupo control pero

**FIG. 2**

Algoritmo para la evaluación de una posible relación causal. En primer deberá demostrarse que el factor causal y el evento se asocian. En caso afirmativo, el siguiente paso es demostrar que la causa precede al evento y que no hay sesgos que expliquen mejor el resultado. Si se cumplen estas prerrogativas, entonces podríamos concluir que el factor es la causa del evento.



**TAB. 2** Algunos criterios de causalidad

<b>Mayores</b>	Presencia de asociación Correcta relación temporal Ausencia de Sesgos
<b>Menores</b>	Asociación fuerte Relación dosis respuesta Consistencia y especificidad del resultado Plausibilidad biológica.

no al otro grupo. Así, es posible sugerir que la diferencia en la frecuencia de retinopatía podría deberse a una falla en la identificación del evento por el médico no especialista.

Por otro lado, la aplicabilidad de los resultados del estudio se relaciona con la validez externa del estudio (Elwood, 1998; Grimes et al., 2002). Por ejemplo, volviendo al primer caso, si se deseara evitar el efecto de la edad en la evaluación de la relación entre la obesidad y el infarto de miocardio podríamos tomar sólo sujetos entre 40 y 70 años de edad. Sin embargo, ¿podrían aplicarse los resultados del estudio a sujetos mayores

de 70 o menores de 40 años? No, por lo cual se verá comprometida la validez externa del estudio.

A continuación se describirán brevemente los sesgos que pueden observar en investigación clínica, para más referencias se puede consultar (Elwood, 1998; Grimes et al., 2002; Hartman et al., 2002; Sackett, 1979; Strom, 2000).

**Sesgos de selección**

Surgen cuando las características de los grupos expuesto y no expuesto difieren. Por ejemplo, es frecuente que los sujetos hipertensos sean también sedentarios, hipercolesterolémicos y son mayores. Entonces, si se condujera un estudio acerca de la relación entre la hipertensión y, por ejemplo, la ocurrencia de accidente cerebro-vascular, se debería previamente descartar que el resto de los factores no estuviera alterando la relación en estudio. Este se conoce como “sesgo de pertenencia”, es el origen del factor confusor, y uno de los más frecuentemente observados, aunque no el único.

### Sesgo por factor confusor

En la década del 70 se observó en estudios observacionales que la realización de actividad física moderada inmediatamente después de sufrir un infarto de miocardio se asociaba a mayor supervivencia libre de reinfartos. Sin embargo los estudios clínicos aleatorizados posteriores no pudieron confirmar esta relación, por lo que se supuso que en realidad aquellos que decidían hacer ejercicio también tenían una dieta más sana y menor frecuencia de tabaquismo.

En este caso, la presencia de un tercer factor, que podría haber sido la dieta sana y/o la menor tasa de tabaquismo, distorsionó la relación real entre la actividad física y la supervivencia luego del infarto. Esta situación es muy frecuente en medicina y se conoce a este factor distorsivo como "factor confusor".

### Sesgos de información

Ocurren siempre que los grupos de sujetos, expuestos y no expuestos al factor de riesgo, no son evaluados de la misma manera. Imagínese que se diseña un estudio para evaluar si la ingesta de ciertos antiepilépticos podía determinar la aparición de malformaciones congénitas. Para ello se interrogó a madres de hijos con malformaciones o sin ellas. Es probable que las madres de hijos con malformaciones tengan mayor predisposición para buscar en su memoria los medicamentos que pudiera haber ingerido. Por otro lado, las madres de hijos sanos, probablemente afirmen no haber ingerido medicamentos con mayor premura. Este sesgo se conoce como "sesgo por olvido".

Este sesgo también ocurre en estudios prospectivos, en los cuales el investigador puede, por ejemplo, emplear mucho mayor esfuerzo en la búsqueda del evento en sujetos controles que en los tratados con la droga de interés. En muchas circunstancias los deseos del investigador pueden frustrar la objetividad de las observaciones.

### Los Estudios Clínicos Aleatorizados Controlados

Este tipo de estudios tiene el mayor nivel de validez interna posible, por lo cual constituyen el estándar dorado de los estudios para la medicina basada en la evidencia. En primer lugar, la aleatorización permite reducir considerablemente el riesgo de sesgo de selección y por factor confusor. Con frecuencia se combina, esta herramienta es combinada con otra herramienta

conocida como "restricción" para combatir el factor confusor. Volviendo al caso anterior: perfectamente podrían haberse excluido las mujeres fumadoras. Sin embargo, el problema de este enfoque es que, al haberlas excluido, la población a la que podemos aplicar las conclusiones del estudio será más limitada. Por esta razón, los ECAC suelen tener poca validez externa. Finalmente, la aplicación del doble ciego a estos estudios, es decir cuando ni el paciente ni el médico conocen el tratamiento que está recibiendo el paciente permite reducir la posibilidad de que se genere un sesgo de información.

### CONCLUSIONES

La medicina basada en la evidencia plantea que debemos emplear la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones clínicas. Dicha evidencia surge de la aplicación del método científico en los estudios de investigación clínica. Habitualmente, se dice que un factor causa un evento determinado cuando se han cumplido con una serie de requisitos: se haya determinado que existe una asociación numérica entre las variables en estudio, exista evidencia suficiente para asegurar que el factor actuó previamente al evento y se hayan excluido la presencia de sesgos en los estudios. Los sesgos son desviaciones de la verdad y pueden ocurrir durante la selección de la muestra o durante la recolección de los datos. Los estudios clínicos aleatorizados controlados son el patrón de oro de la medicina basada en la evidencia porque tienen sesgos con menor frecuencia, lo cual que permite alcanzar niveles adecuados de validez interna, haciendo que los resultados sean creíbles.

### REFERENCIAS

1. Bazerque PM, Tessler J. (1982). Método y Técnicas de la Investigación Clínica. Ediciones Toray Argentina, Buenos Aires,
2. Coggon, D. I., Martyn, C. N. (2005). Time and chance: the stochastic nature of disease causation. *Lancet* 365:1434-1437.
3. Elwood JM. (1998). Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials. Oxford University Press, Oxford,
4. Grimes, D. A., Schulz, K. F. (2002). Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 359:248-252.
5. Hartman, J. M., Forsen, J. W., Jr., Wallace, M. S., Neely, J. G. (2002). Tutorials in clinical research: part IV: recognizing and controlling bias. *Laryngoscope* 112:23-31.
6. Haynes, R. B., Devereaux, P. J., Guyatt, G. H. (2002). Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J. Club*. 136:A11-A14.

7. Sackett, D. L. (1979). Bias in analytic research. *J. Chronic Dis.* 32:51-63.
8. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. (2000). *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM.* Churchill Livingstone, Oxford,
9. Sanson-Fisher, R. W., Bonevski, B., Green, L. W., D'Este, C. (2007). Limitations of the randomized controlled trial in evaluating population-based health interventions. *Am. J. Prev. Med.* 33:155-161.
10. Strom BL. (2000). *Pharmacoepidemiology.* John Wiley & Sons, New York,
11. Weed, D. L. (2005). Weight of evidence: a review of concept and methods. *Risk Anal.* 25:1545-1557.

---

Recibido en forma original: 31 de enero de 2008

En su forma corregida: 06 de febrero de 2008

Aceptación Final: 05 de marzo de 2008

Dr. Santiago Perez Lloret

Centro de Farmacología Clínica (FLEN-mrc),

Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea

Montañese 2325

(1428AQK) Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Tel.: (54-11) 5777-3200

E-mail: spl@fibertel.com.ar