

Diseños de estudios en el cuidado de heridas

RESUMEN

Un problema común en todos los tipos de investigación, incluidos los estudios sobre el cuidado de heridas, es decidir el diseño de estudio más apropiado y eficaz para facilitar la recopilación de niveles óptimos de evidencia y, por tanto, promover las mejores prácticas de investigación. A continuación se describen los dos tipos principales de diseño de estudios -experimentales y no experimentales- y se comentan con más detalle ejemplos de sus diferentes metodologías, con especial referencia a la investigación sobre el cuidado de heridas.

Palabras clave Diseño de estudio experimental, diseño de estudio no experimental, variables, muestreo, análisis

Como referencia Stephenson J. Study designs in wound care. WCET® Journal 2022;42(1):12-15

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.42.1.12-15>

Presentado en Febrero de 2022, aceptado en Marzo de 2022

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica en el cuidado de heridas tiene una historia más corta que otras disciplinas médicas, y se enfrenta a retos específicos. Los pacientes suelen presentar heridas múltiples y complejas que pueden requerir intervenciones muy visibles, tratadas por diferentes miembros del personal durante largos periodos de tiempo. Una cuestión a la que se enfrentan muchos investigadores en el ámbito del cuidado de heridas es el diseño adecuado de un estudio cuantitativo para responder a una determinada pregunta de investigación de interés. Las decisiones relacionadas con el diseño deben tomarse en una fase temprana del proceso; sin embargo, con demasiada frecuencia, el diseño de la investigación se convierte en una idea tardía, que se toma después de haber recogido los datos, y que posiblemente sea determinada únicamente por el estadístico encargado de analizarlos, sin ninguna aportación clínica. En este editorial, se tratarán los principales tipos de diseño de investigación disponibles para los investigadores del cuidado de heridas, junto con algunas de las cuestiones clave que deben tenerse en cuenta en el diseño de un estudio eficaz sobre el cuidado de heridas.

DISEÑOS DE ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Ensayos paralelos

La primera decisión que debe tomarse es la de adoptar un diseño experimental o no experimental. Un diseño experimental es aquel en el que los investigadores manipulan a los participantes asignándolos a grupos, ya sea a uno o más grupos de intervención o a un tratamiento de control, normalmente la atención estándar. El estudio experimental clásico es el ensayo controlado aleatorio

paralelo (ECA), en el que la asignación a los grupos de tratamiento se realiza sobre la base de algún método de aleatorización, y cada participante recibe uno (y sólo uno) de los tratamientos que se comparan. Los resultados se comparan entre los grupos utilizando un método estadístico basado en consideraciones como el número de grupos a comparar, la distribución y el tipo de datos, el tamaño de la muestra, etc.

Se sabe que esta forma de diseño de estudio proporciona altos niveles de evidencia, pero es relativamente rara en el cuidado de heridas, posiblemente debido a la complejidad de los tratamientos típicos. Taheri et al.¹ realizaron un ECA paralelo para evaluar el efecto de la crema de aceitunas en la intensidad del dolor y la curación de heridas de cesárea, y descubrieron que tanto la intensidad del dolor como la curación de heridas se redujeron con el uso de la crema de aceitunas en comparación con un grupo de placebo y un grupo de control que recibió atención estándar ($p < 0,05$ en ambos casos).

Los principales resultados del estudio Taheri se evaluaron en un punto de tiempo específico. Una variante de este diseño es el ECA paralelo de seguimiento, en el que se realizan mediciones en los grupos al inicio y en algún momento posterior a la aplicación, y se calculan las puntuaciones de cambio de todos los participantes y se comparan entre los grupos. Este diseño se adopta a menudo cuando se prevé un componente de tiempo significativo y hay alguna razón para esperar que los cambios relacionados con el tiempo puedan ocurrir en los participantes que reciben la atención estándar en el grupo de control, así como en los participantes que reciben la intervención. Este enfoque fue adoptado por Gould et al.², que evaluaron el impacto de un aloinjerto de tejido microvascular procesado (PMVT) en el cierre y la curación de heridas en un ECA de pacientes con úlceras neuropáticas crónicas del pie diabético. Los resultados incluyeron cambios en el área de la herida desde el inicio hasta las 12 semanas - los investigadores encontraron reducciones significativamente mayores en el grupo de NPWT que en el grupo de control ($p < 0,001$).

John Stephenson

PHD, FRSS(GradStat), CMath(MIMA) Profesor titular de estadística biomédica
Universidad de Huddersfield, Reino Unido Correo electrónico
J.Stephenson@hud.ac.uk

Ensayos cruzados

Aunque la mayoría de los ECA, tanto si se comparan los resultados posteriores al tratamiento como los cambios respecto a la línea de base, son paralelos, en algunas circunstancias puede utilizarse un diseño cruzado. En estos ensayos, todos los participantes reciben ambos tratamientos (en un orden aleatorio) y el análisis se realiza sobre la base de comparaciones dentro de los participantes. Khadra et al.³ utilizaron un diseño cruzado para examinar el efecto de un entorno híbrido de cúpula de realidad virtual (RV) basado en un proyector acuático, combinado con un tratamiento farmacológico estándar, sobre el dolor en niños pequeños que recibían cuidados de heridas por quemaduras en hidroterapia. En este ensayo, todos los niños recibieron ambos tratamientos (RV híbrida y atención estándar) en un orden aleatorio. Los investigadores descubrieron que la RV híbrida redujo significativamente los niveles de dolor del procedimiento ($p=0,026$) y aumentó significativamente los niveles de comodidad de los pacientes ($p=0,002$). Sin embargo, los ensayos cruzados sólo suelen ser adecuados para tratamientos que alivian temporalmente los síntomas y en los que el tiempo de respuesta no se prolonga. También requieren un período de lavado entre la administración de cada tratamiento para permitir que cualquier efecto residual del primer tratamiento se disipe antes de aplicar el segundo. Estas y otras limitaciones hacen que los ensayos cruzados constituyan sólo una pequeña proporción de todos los ECA en el cuidado de heridas y otros campos clínicos.

Ensayos en grupo

Algunos investigadores sobre el cuidado de las heridas recogen datos de múltiples clínicas u hospitales. En muchos casos, no es práctico asignar diferentes tratamientos a distintos pacientes dentro de la misma institución, por ejemplo, debido a limitaciones de personal o si se percibe un riesgo de contaminación de los tratamientos (por ejemplo, cuando la interacción entre los participantes del ensayo hace que algunos participantes reciban características de un tratamiento al que no fueron asignados). En estos casos, es adecuado un diseño aleatorio por grupos, en el que todos los participantes de una misma institución son asignados al azar para recibir el mismo tratamiento. Carville et al.⁴ llevaron a cabo un ECA por grupos para evaluar la eficacia de un régimen de hidratación dos veces al día en comparación con el cuidado de la piel "habitual" para reducir la incidencia de desgarros en la piel, en el que se extrajeron 980 participantes de 14 centros, pero en el que la aleatorización se produjo a nivel de centro, en lugar de a nivel individual. Este estudio descubrió una reducción de la incidencia de alrededor del 50% con el régimen de hidratación.

Un problema común con la aleatorización por grupos es el sesgo de reclutamiento, la tendencia de los pacientes reclutados en un grupo a ser diferentes de los pacientes reclutados en otro grupo. Carville et al.⁴ atenuaron este efecto en su estudio creando siete pares de instituciones de las 14 incluidas en el estudio, emparejadas en cuanto a tamaño y tipo de atención prestada. Una institución de cada par fue asignada al tratamiento de control y otra al nuevo régimen.

DISEÑOS DE ESTUDIOS NO EXPERIMENTALES

Estudios cuasi-experimentales

Aunque se reconoce que los ECA proporcionan niveles de evidencia muy altos, su aparición en el campo del cuidado de heridas es relativamente rara. Otros diseños de investigación habituales en el cuidado de heridas son el estudio cuasi-experimental y el estudio observacional. Ousey et al.⁵ realizaron un estudio cuasi-experimental para comparar la calidad de vida (QoL)

experimentada por los pacientes sometidos a terapia de heridas de presión negativa (NPWT) como parte de su tratamiento de heridas, en comparación con los pacientes que recibían un cuidado de heridas estándar, encontrando que no había un efecto significativo de la terapia sobre la QoL ($p=0,317$). En este estudio, los pacientes fueron asignados a los grupos en función de si ya estaban recibiendo la NPWT o no, en lugar de ser asignados aleatoriamente como sería el caso en un ECA. La realización de cuasi-experimentos suele ser más barata y menos lenta que la de los ECA, y el hecho de plantear un estudio como cuasi-experimento puede permitir una mejor prueba de la efectividad (más que de la eficacia) que la que se obtendría de un ECA correspondiente. Por lo tanto, los cuasi-experimentos pueden mostrar una buena validez externa. Sin embargo, el diseño no aleatorio del cuasi-experimento puede llevar a una exageración de los tamaños de los efectos que puedan determinarse, y el diseño carece del nivel de validez interna que puede obtenerse de un ECA.

Estudios de cohortes

Probablemente más comunes que los ECA en el cuidado de heridas son los estudios observacionales en los que los investigadores simplemente observan a los participantes en grupos auto-seleccionados sin intentar asignarlos a los tratamientos. Por lo general, se considera que los estudios observacionales proporcionan niveles de evidencia más bajos que los estudios experimentales o cuasi-experimentales, debido al posible sesgo de confusión; sin embargo, un estudio observacional bien construido puede proporcionar altos niveles de evidencia de investigación. El estudio de cohortes es probablemente el tipo de estudio observacional más conocido. Esto puede adoptar la forma de un análisis agrupado en el que puedan evaluarse los efectos de, por ejemplo, el sexo, o la presencia de una determinada comorbilidad en algún resultado; no es posible aleatorizar a los pacientes para que adopten el sexo masculino o femenino, o para que tengan o no una determinada comorbilidad. Guest et al.⁶ evaluaron los resultados clínicos a los 6 meses, incluida la curación de heridas, en un estudio de cohortes en el que se comparó a los pacientes con úlceras venosas de la pierna tratados con un vendaje de compresión cohesiva de dos capas (TLCCB) o con sistemas de compresión de dos o cuatro capas, encontrando mayores tasas de curación en el grupo TLCCB ($p=0,006$). Sin embargo, muchos estudios de cohortes en el cuidado de heridas no se preocupan principalmente por las comparaciones entre grupos y pueden simplemente informar, por ejemplo, de los valores de prevalencia en un solo grupo. En un estudio de cohortes sobre las úlceras por presión atípicas (APUs), Jaul⁷ calculó la prevalencia de las APUs en pacientes con lesiones por presión preexistentes, encontrando una prevalencia del 21% en un periodo de aproximadamente 3 años.

Estudios de casos y controles

Otro diseño de estudio observacional común es el estudio de casos y controles. Se trata de un diseño retrospectivo en el que se comparan los factores de exposición en los casos (los que padecen la enfermedad de interés) y los controles. El diseño de estudio de casos y controles es una buena opción cuando la afección de interés es poco frecuente, o cuando el investigador tiene poco tiempo para recopilar datos, ya que generalmente se utilizan los registros de datos de pacientes existentes como fuente de datos. Esto puede ayudar a controlar los efectos no deseados que pueden introducir los desequilibrios en las características de los casos y los controles. Lewin et al.⁸ utilizaron un diseño de casos y controles para identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de desgarros cutáneos en 453 pacientes, analizando dos controles por cada caso e identificando varios factores de riesgo. Este diseño

implica una cuidadosa consideración de la elegibilidad de los casos para evitar sesgar la relación caso-control si, como suele ocurrir, hay más registros de casos potenciales disponibles de los que pueden incluirse de forma útil. En cuanto a otros tipos de diseño de estudios, muchos estudios de casos y controles utilizan un proceso de emparejamiento en el que cada caso se empareja con uno o más controles en función de datos demográficos clave, normalmente la edad y el sexo, y posiblemente otros factores relacionados con la salud.

Estudios de muestra única

Uno de los diseños de estudio más sencillos, y posiblemente el más común en el cuidado de heridas, es el estudio de muestra única en el que se analizan los cambios en los resultados de los pacientes entre dos puntos de tiempo - normalmente la línea de base y alguna medida de seguimiento tomada después de la intervención. Puede considerarse un tipo específico de estudio de cohortes, pero se denomina más comúnmente un diseño de estudio "pre-post" o "emparejado" aunque, a pesar de su nombre, sólo implica a un único grupo de pacientes; la palabra "emparejado" surge del hecho de que cada participante suele proporcionar un par de valores para el análisis. En un estudio pre-post, los participantes actúan como sus propios controles. Esto hace que este diseño sea una opción atractiva para los investigadores que pueden tener dificultades para reclutar un número suficiente de pacientes para un ECA o un estudio de cohortes agrupadas, en el que se necesita un mínimo de dos grupos distintos de participantes para el análisis. Otra ventaja del diseño pre-post es que el hecho de que los participantes actúen como sus propios controles suele reducir las diferencias entre grupos, ya que los grupos de referencia y post-intervención son físicamente las mismas personas, lo que generalmente conduce a una mayor potencia estadística. Utilizando la variante pre-post del diseño emparejado, Gethin et al.⁹ analizaron los cambios en el pH de la superficie y el tamaño de 20 úlceras que no cicatrizaban tras la aplicación de un apósito de miel de Manuka después de 2 semanas, encontrando que el uso de los apósitos de miel se asociaba con una disminución estadísticamente significativa del pH de la herida ($p < 0,001$) y la reducción del tamaño de la herida desde el inicio ($p = 0,012$).

El diseño pre-post también puede, en principio, ampliarse para incluir múltiples puntos de evaluación, como las medidas de seguimiento tomadas algún tiempo después de terminar el tratamiento activo para evaluar los efectos a largo plazo. En este tipo de estudios, a veces denominados longitudinales, puede ser necesario especificar el momento en el que se va a realizar la comparación primaria de interés -por ejemplo, el cambio desde la línea de base hasta el final del tratamiento activo-, considerándose las demás comparaciones como medidas secundarias. Cualquier estudio longitudinal está sujeto a la deserción, y una pérdida excesiva puede comprometer potencialmente la validez interna y externa. Es necesario reflexionar cuidadosamente sobre el tratamiento de los datos que faltan en los estudios longitudinales, ya que es probable que el problema sea cada vez más profundo con cada punto de tiempo posterior.

Los diseños simples pre-post son populares entre los investigadores del cuidado de heridas, pero el diseño no está exento de problemas. En determinados contextos, cabe esperar que se produzcan algunos cambios pre-post, además de la introducción de la intervención, sobre todo en los estudios con períodos de seguimiento largos. Los participantes pueden cambiar sus hábitos mientras están en tratamiento: pueden empezar a hacer ejercicio, empezar o dejar de fumar,

desarrollar una comorbilidad o experimentar un duelo o algún otro acontecimiento que pueda tener alguna relación con su respuesta a la intervención. Esta falta de validez interna puede ser problemática; por lo general, no es posible saber qué parte (si es que hay alguna) del resultado de los cambios registrados antes y después puede atribuirse al tratamiento administrado, sino a estos factores, a menudo desconocidos. Otra cuestión es el efecto de la regresión a la media. Se trata de un fenómeno estadístico que puede hacer que la variación natural de los datos repetidos parezca un cambio real. Como las personas que se inscriben en los estudios clínicos rara vez son típicas de la población a la que pretenden representar -suelen estar más enfermas-, cualquier mejora observada entre las observaciones previas y posteriores al tratamiento podría haber ocurrido de todos modos sin el tratamiento.

La razón por la que estas cuestiones pueden ser un problema en el diseño pre-post surge de la falta de un grupo de control en este diseño. En un ECA, aunque los efectos pueden seguir existiendo, normalmente no hay razón para esperar que se manifiesten en un grupo de estudio más que en el otro, si el proceso de aleatorización ha hecho su trabajo correctamente; por lo tanto, los factores deberían anularse.

CUESTIONES GENERALES DE DISEÑO

Asignación aleatoria

Cualquier tipo de estudio aleatorio requiere un método de asignación aleatoria adecuado. La aleatorización simple (por ejemplo, mediante el lanzamiento de una moneda o la numeración aleatoria generada por ordenador) maximiza la ocultación de la asignación (el efecto no deseado por el que se conoce de antemano la asignación de algunos participantes), pero puede conducir por azar a grandes desequilibrios en el tamaño de los grupos, lo que reduce la potencia del estudio. Una alternativa común es la aleatorización por bloque, como se utilizó en el estudio de Taheri et al.¹. Este método se lleva a cabo normalmente mediante el mecanismo de los sobres cerrados opacos, y consiste en asignar a los participantes a grupos en pequeños "bloques" con un número igual de personas asignadas a cada grupo en cada bloque. Esto facilita el reclutamiento de los grupos a un ritmo aproximadamente igual, y es una buena opción si se teme que el reclutamiento tenga que detenerse antes. La aleatorización por bloques puede combinarse con la aleatorización por grupos -como en el caso del estudio de Carville et al.⁴- o con algún otro método, como la aleatorización estratificada, en la que los esquemas de aleatorización se llevan a cabo simultáneamente en subgrupos definidos por alguna característica clave, si se considera necesario garantizar que los grupos estén bien equilibrados por esa característica.

Cegamiento

Si los participantes y/o evaluadores de un ensayo clínico conocen la asignación del tratamiento, puede introducirse un sesgo de evaluación. Esto se asocia especialmente a las respuestas subjetivas comunicadas por los pacientes, como el dolor o la calidad de vida. Por ello, siempre que sea posible, los investigadores deben considerar la posibilidad de enmascarar el tratamiento recibido por los participantes. Sin embargo, los investigadores del cuidado de heridas tienen un problema particular con el cegamiento. La mayoría de los estudios sobre el cuidado de las heridas son de etiqueta abierta: la naturaleza del campo es tal que no suele ser posible cegar a los participantes respecto al tratamiento que reciben, por ejemplo, realizando un procedimiento simulado. Pero incluso si no es posible

enmascarar el tratamiento de los pacientes o de los evaluadores, los investigadores pueden considerar la posibilidad de realizar estudios a ciegas en los que las asignaciones de los grupos estén enmascaradas para el analista de datos.

Unidades de análisis

En la mayoría de los estudios médicos, ya sean experimentales u observacionales, los investigadores suelen recopilar datos y se interesan por el resultado a nivel del paciente individual. Sin embargo, algunos contextos en el cuidado de heridas permiten diferentes unidades de observación. Barakat-Johnson et al.¹⁰ evaluaron la eficacia de una bota de descarga del talón para reducir las lesiones por presión en el talón en pacientes de cuidados intensivos, en la que la unidad de análisis fue el talón y no el paciente. Aunque este enfoque, que podría aplicarse igualmente a otras localizaciones anatómicas como la espinilla, el brazo, etc., permite duplicar el tamaño de la muestra sin necesidad de reclutar más pacientes, es necesario tener cuidado en el análisis para tener en cuenta las probables coincidencias que surgirán del análisis de múltiples localizaciones anatómicas dentro del mismo paciente.

Variables

El criterio de valoración primario, o resultado, de un estudio debe ser el que tenga el potencial de demostrar con mayor precisión cualquier beneficio de un nuevo tratamiento. También pueden definirse resultados adicionales, designados como resultados secundarios. Los criterios de valoración típicos en los estudios sobre el cuidado de heridas son el cierre completo de la herida, la reducción porcentual del tamaño de la herida, el tiempo de curación de heridas, las fugas de la herida, la reducción del tejido desprendido, el dolor, la calidad de vida y la rentabilidad del tratamiento. La variable pronóstica clave en la mayoría de los estudios suele ser el estado del tratamiento; también se pueden registrar variables de control adicionales como la edad, el sexo, las comorbilidades, medicamentos y la longitud, el tipo y la duración de las heridas preexistentes. El registro de estas variables es fundamental para los estudios no experimentales en particular; en un ECA bien realizado, el proceso de aleatorización suele ser eficaz para eliminar los desequilibrios de los grupos en la línea de base, dejando el estado de tratamiento como la única diferencia sistemática entre los grupos. En el caso de un diseño cuantitativo, todas las variables deben medirse en una escala numérica o comprender categorías ordenadas o desordenadas; pueden utilizarse métodos estadísticos adecuados para analizar todas las combinaciones de tipos de variables.

Muestreo

La mayoría de los estudios sobre el cuidado de heridas, al igual que otros estudios clínicos, utilizan muestras de conveniencia (no aleatorias), ya que los métodos de muestreo aleatorio rara vez son prácticos. Sin embargo, hay que tener cuidado para garantizar que las características de la muestra representen a la población de origen en términos de indicadores pronósticos clave, posiblemente con el uso de cuotas. La elección del tamaño de la muestra, basada en las unidades de análisis que sean apropiadas, es fundamental para todos los diseños de estudios, especialmente los que implican la participación directa de los pacientes, y generalmente implicará la realización de un cálculo formal del tamaño de la muestra. Estos cálculos requieren estimaciones del efecto que no siempre son fáciles de determinar, especialmente en el ensayo de tratamientos novedosos, y puede ser necesario un estudio piloto para proporcionar las estimaciones necesarias. No es ético reclutar pacientes para un estudio que probablemente no

pueda responder a su propia pregunta de investigación porque la muestra del estudio es demasiado pequeña. Al igual que todos los estudios clínicos, los estudios sobre el cuidado de las heridas requieren que se cumplan las aprobaciones éticas apropiadas.

RESUMEN

La investigación efectiva en el cuidado de heridas requiere una cuidadosa selección de un diseño apropiado. Las opciones de diseño riguroso, como el ECA, requieren una consideración adicional de cuestiones como la asignación aleatoria y el cegamiento; los diseños más sencillos, como el diseño pre-post de una sola muestra, también pueden utilizarse eficazmente para proporcionar buenos niveles de evidencia. Todos los diseños requieren la consideración de la unidad de análisis, las variables que se van a medir, las cuestiones de muestreo y la ética.

REFERENCIAS

1. Taheri M, Amiri-Farahani L, Haghani S, Shokrpour M, Shojaii A. The effect of olive cream on pain and healing of Caesarean section wounds: a randomised controlled clinical trial. *Journal of Wound Care* 2022;31(3). doi:10.12968/jowc.2022.31.3.244
2. Gould LJ, Orgill DP, Armstrong DG, Galiano RD, Glat PM, Zelen CM, DiDomenico LA, Carter MJ, Li WW. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *International Wound Journal* 2021;1–15.
3. Khadra C, Ballard A, Paquin D, Cotes-Turpin C, Hoffman HG, Perreault I, Fortin JF, Theroux J, Le May S. Effects of a projector-based hybrid virtual reality on pain in young children with burn injuries during hydrotherapy sessions: a within-subject randomized crossover trial. *Burns* 2020;46(7):1571–1584.
4. Carville K, Leslie G, Osseiran-Moisson R, Newall N, Lewin G. The effectiveness of a twice-daily skin-moisturising regimen for reducing the incidence of skin tears. *International Wound Journal* 2014; ISSN 1742-4801.
5. Ousey KJ, Milne J, Cook L, Stephenson J, Gillibrand, W. A pilot study exploring quality of life experienced by patients undergoing negative-pressure wound therapy as part of their wound care treatment compared to patients receiving standard wound care. *International Wound Journal* 2014;11(4):357–365.
6. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Clinical outcomes and cost-effectiveness of three different compression systems in newly-diagnosed venous leg ulcers in the UK. *Journal of Wound Care* 2017;26(5).
7. Jaul E. Cohort study of atypical pressure ulcers development. *International Wound Journal* 201;1742–4801. doi:10.1111/iwj.12033
8. Lewin GF, Newall N, Alan JJ, Carville KJ, Santamaria NM, Roberts PA. Identification of risk factors associated with the development of skin tears in hospitalised older persons: a case-control study. *International Wound Journal* 2015;13(6):146–1251. doi:10.1111/iwj.12490
9. Gethin GT, Cowman S, Conroy RM. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal* 2008;5(2):185–194.
10. Barakat-Johnson M, Lai M, Stephenson J, Buhr H, Campbell J, Dolton A, Jones S, Leong T, Reddy N, Coyer F. Efficacy of a heel offloading boot in reducing heel pressure injuries in intensive care patients: a single-blinded randomised controlled trial in Australia. *Intensive and Critical Care Nursing* 2022; doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103205