

ESTUDIOS OBSERVACIONALES. LOS DISEÑOS UTILIZADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

OBSERVATIONAL STUDIES: THE MOST FREQUENT USED DESIGNS IN CLINIC INVESTIGATION

DR. CARLOS MANTEROLA D. (1)

1. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y GESTIÓN PARA LA SALUD BASADA EN EVIDENCIA (CIGES)
UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA. CENTRO COLABORADOR CHILENO UPRO DE LA RED COCHRANE IBEROAMERICANA. cmantero@ufro.cl

RESUMEN

Los estudios observacionales (EO) corresponden a diseños de investigación clínica cuyo objetivo es "la observación y el registro" de los acontecimientos sin intervención alguna en el curso natural de estos. La o las mediciones, se pueden realizar a lo largo del tiempo (estudio longitudinal), ya sea de forma prospectiva o retrospectiva; o de forma única (estudio transversal). Por otra parte, los EO pueden ser descriptivos, cuando lo que se pretende es "describir y registrar" lo observado, como el comportamiento de una o más variables en un grupo de sujetos en un periodo de tiempo; y analíticos, los que permiten "analizar comparativamente grupos de sujetos" sin que exista un proceso de asignación de los individuos en estudio a una intervención determinada, sino que ésta ocurre de acuerdo a la práctica clínica habitual, siendo por ende el investigador un mero observador y descriptor de lo que ocurre.

Como todo tipo de diseños de investigación clínica, tienen sus fortalezas y debilidades. Se pueden utilizar para informar resultados en los ámbitos del tratamiento y la prevención, la etiología y el daño o morbilidad; el diagnóstico, y el pronóstico e historia natural; escenarios en los que los EO otorgan distintos niveles de evidencia, según el diseño en particular y el ámbito del que se trate.

Como grupo de diseños, pueden llegar a representar el 80% de las publicaciones de las revistas biomédicas, independiente de la base de datos de indización y del eventual factor de impacto de cada revista.

Bajo el concepto de EO se agrupan el reporte y series de casos (prospectivas o retrospectivas), estudios de corte transversal, estudios de concordancia, poblacionales, correlacionales y ecológicos; estudios de pruebas diagnósticas, estudios de casos y controles; y estudios de cohortes (retrospectivos o prospectivos).

Palabras clave: Estudios observacionales, estudios descriptivos,

estudios analíticos, series de casos, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles, estudios de cohortes.

SUMMARY

Observational studies (OS) are clinical research designs whose goal is "the observation and description of events without any intervention in the natural course of these. Measurements can be made over the time (longitudinal study), either retrospectively or prospectively, or in a unique way (cross-sectional study). Moreover, the EO can be descriptive, when the aim is to "observe and describe" the behaviour of one or more variables in a group of subjects over a period of time and analytical, which allows comparative analysis of groups of subjects without a process of allocation to a given subject, but it happens according to current clinical practice, and therefore the researcher is a mere observer and descriptor of what is happening.

OS have their strengths and weaknesses. They can be used to report results in the areas of treatment and prevention, aetiology and harm, diagnosis, prognosis and natural history, scenarios in which OS give evidence of different levels, depending on the particular design and the area in question.

As group of designs, OS represent the 80% of the publications of biomedical journals, independent of the database indexing and the eventual impact factor of each journal.

The concept of OS includes reporting and case series (prospective or retrospective), cross-sectional studies, population studies, and ecological and correlational studies; diagnostic tests studies, case-control studies and cohort studies (prospective or retrospective).

Key words: Observational studies, descriptive studies, analytic studies, case series, cross-sectional studies, case-control studies, cohorts' studies.

INTRODUCCIÓN

Una de las actividades integradas en el proceso de investigación científica es la comunicación de los nuevos conocimientos producidos, cuya difusión resulta imprescindible para lograr su real finalidad, que es el progreso de la ciencia. En este escenario, las revistas científicas continúan siendo el canal más importante de comunicación formal de los nuevos conocimientos que se generan y constituyen por ende, el vehículo convencional para hacer públicos los descubrimientos, los nuevos métodos, las nuevas hipótesis, reportar experiencias, etc.

El diseño de un estudio es una de las etapas complejas en el proceso de investigación; pues en este, se han de tomar en consideración una serie de hechos como la factibilidad de conducir la investigación (relacionada entre otras con la experiencia del investigador y el tamaño de la muestra necesario), los aspectos éticos y financieros involucrados. No obstante ello, lo esencial es definir si el investigador se mantendrá al margen del desarrollo de los acontecimientos o decidirá intervenir en él. De este modo, se logra comprender la primera gran división de los diferentes tipos de estudios: Estudios observacionales (EO) y estudios experimentales (Figura 1). Si se toma la decisión de realizar un EO, se ha de definir si la medición será única (estudio transversal) o, a lo largo de un período de tiempo (estudio longitudinal). Por otro lado, se ha de considerar si el

estudio se centrará en hechos pasados (estudio retrospectivo), o si se seguirán los individuos en estudio en el tiempo, hacia el futuro (estudio prospectivo); pues esto sólo constituye una característica de los diseños y no corresponden a tipos de diseño en particular. Es así como uno de los errores más comunes en las publicaciones biomédicas son oraciones tales como "se revisaron las fichas clínicas", "se trata de un estudio prospectivo"; cuando debería decir "serie de casos retrospectiva", "estudio de cohorte prospectiva" o "ensayo clínico". Por otra parte, los EO se pueden subdividir en descriptivos y analíticos (Figura 2). Los estudios descriptivos tienen como objetivo la descripción de variables en un grupo de sujetos por un período de tiempo, sin incluir grupos de control; y los estudios analíticos, están destinados a analizar comparativamente grupos de sujetos.

Es así como los EO se pueden utilizar para informar resultados del ámbito del tratamiento y la prevención, la etiología y el daño o morbilidad; el diagnóstico, el pronóstico e historia natural; escenarios en los que los EO otorgan distintos niveles de evidencia, según el diseño en particular y el ámbito del que se trate (Tabla 1) (1).

Hoy es generalmente aceptado que para la evaluación de la eficacia y eficiencia de un tratamiento o de una intervención clínica, el diseño más apropiado es el ensayo clínico (EC), en el que, la asignación del grupo de tratamiento a los diferentes pacientes se efectúa de forma aleatoria, con la finalidad que la posible influencia de las distintas características individuales no se localicen de forma sesgada en uno de los grupos en estudio; de modo que estos sólo difieran en la variable que es objeto de análisis. Los EO, por el contrario, son aquellos en los que no se controla la asignación del paciente a un determinado tratamiento o intervención, sino que ésta se efectúa de acuerdo a la práctica clínica habitual, siendo por ende el investigador un mero observador y descriptor de lo que ocurre. Es así como existe controversia, sobre la idoneidad de ambas opciones. Por una parte, hay quienes ven en los EC la herramienta más adecuada para extraer conclusiones, razón por la que rechazan categóricamente la posibilidad que los EO sirvan para ello. Por otra parte, existen quienes piensan que las restricciones impuestas a los pacientes incluidos en un EC a menudo originan que éstos difieran de las características del paciente habitual en la práctica clínica; además, los centros participantes suelen ser específicos, de referencia o universitarios, también con ca-

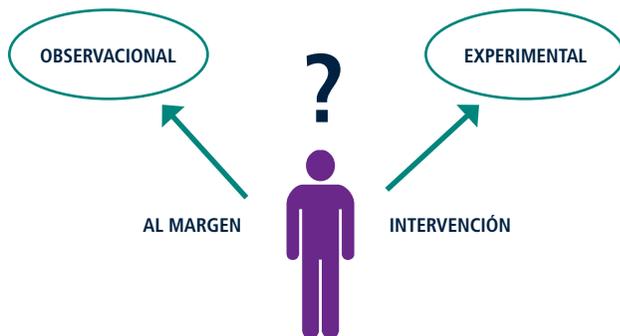


Figura 1. Opciones para la elección de un diseño de investigación clínica. La figura humana representa un investigador que ha de decidir si se mantiene al margen o interviene en el curso natural de los acontecimientos, lo que lo llevará a decidir si conduce un EO o experimental.

TABLA 1. NIVELES DE EVIDENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE EO SEGÚN ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA (1)

TIPOS DE ESTUDIOS	ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN		
	Tratamiento y Prevención, Etiología y Daño	Pronóstico	Diagnóstico
Estudio de cohorte prospectiva	2b	1b	1b
Estudio de casos y controles	3b	-	4
Estudio de cohorte retrospectiva	4	2b	2b
Serie de casos	4	4	-

racterísticas especiales respecto a los centros en los que habitualmente se aplica(n) o aplicará(n) él o los tratamiento(s) en evaluación. Por ello es que piensan que no siempre son generalizables las conclusiones obtenidas en un EC. Entre ambas visiones (quizá un tanto extremas), se encuentran quienes que, admitiendo que los EC constituyen la mejor herramienta metodológica a utilizar; opinan que los EO también son útiles pues aportan niveles de evidencia variables según el tipo de escenario del que se trate, y por ende, les asignan un valor determinado; asumiendo que no es lógico generar conflictos entre ambas posiciones, sino más bien entender que son opciones complementarias (2).

Es así como, parece razonable plantear que los argumentos que apoyan la conducción de EO son entre otras:

- a. Describir manifestaciones inusuales de una enfermedad o el efecto de una exposición que no puede ser asignada de forma aleatoria (por ejemplo, el hábito de fumar);
- b. Describir enfermedades raras;
- c. Conocer acerca de la historia natural y del curso clínico de una entidad clínica;
- d. Obtener frecuencias de las diversas variables del proceso nosológico;
- e. Permitir la formulación de hipótesis de posibles factores de riesgo, la realización de vigilancia epidemiológica; la validación externa de la aplicación de una intervención (siempre y cuando se verifique el cumplimiento de las condiciones de eficacia y tolerancia en la práctica habitual);
- f. Conocer el nivel de adhesión a una intervención (grado de cumplimiento del tratamiento por parte de los participantes);
- g. Describir innovaciones y modificaciones técnicas y tecnológicas, etc. Por otra parte, constituyen el primer paso en investigación para determinar factores de riesgo, aunque no permiten establecer causalidad; y, son relativamente rápidos y fáciles de realizar (3, 4).

No obstante todo lo anteriormente expuesto, se ha de tener en cuenta las limitaciones de este tipo de diseños, entre las que destacan:

1. La subjetividad personal del que reporta, hecho que puede redundar en errores de medición;
2. Los inconvenientes generados por el sesgo de reporte, relacionados con la selección y referencia de los sujetos evaluados;
3. El hecho que en algunas ocasiones no permiten hacer comparaciones entre grupos;
4. El que representan la experiencia limitada de una sola persona o de un grupo de investigación; que la presencia de algún factor de riesgo puede ser solo coincidencia;
5. Como la observación se inicia en diferentes puntos en el curso de una enfermedad o evento de interés, resulta difícil ser enfático acerca de la asociación temporal.

En definitiva, se ha de tener presente, que en general este tipo de estudios no constituyen evidencia sólida como base para alterar la práctica clínica, en especial si ésta ha sido exitosa (3, 4).

Los diseños incluidos en el concepto de EO son el reporte y las series de casos (sean estas de carácter retrospectivas o prospectivas), los estudios de corte transversal, los estudios de pruebas diagnósticas, los estudios

de concordancia, poblacionales, correlacionales y ecológicos (3); los estudios de casos y controles (5); y los estudios de cohortes (6), ya sean retrospectivos o prospectivos. A los que hay que agregar las revisiones sistemáticas que para algunos constituyen un tipo de estudio distinto pues al no trabajar con sujetos sería cuestionable su consideración en este grupo de diseños; no obstante lo cual, el equipo investigador se mantiene al margen de curso de los acontecimientos y compara grupos de publicaciones en relación a una o más variables de interés (Figura 2). A continuación, se hará una descripción de las características más relevantes de los diseños de EO más representativos, en orden de complejidad (reporte y series de casos, estudios de corte transversal, estudios poblacionales y correlacionales; estudios de casos y controles; y estudios de cohortes), concluyendo con una tabla resumen de la utilidad y limitaciones de cada uno de ellos; y de un ejemplo para cada caso (Tabla 2). No se desarrollarán los diseños de estudios de pruebas diagnósticas ni las revisiones sistemáticas de la literatura, pues serán motivo de artículos ulteriores.

EO. DESCRIPCIÓN DE LOS DISEÑOS MÁS REPRESENTATIVOS

1. REPORTE DE CASOS Y SERIE DE CASOS

Consiste en la descripción cuidadosa y detallada de casos clínicos; constituyendo la única diferencia entre ambos, el número de sujetos estudiados. De tal forma que, cuando el número de casos en estudio es igual o inferior a 10, se habla de reporte de casos y cuando el número de casos

FIGURA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS DISTINTOS DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA, CON ÉNFASIS EN LOS EO

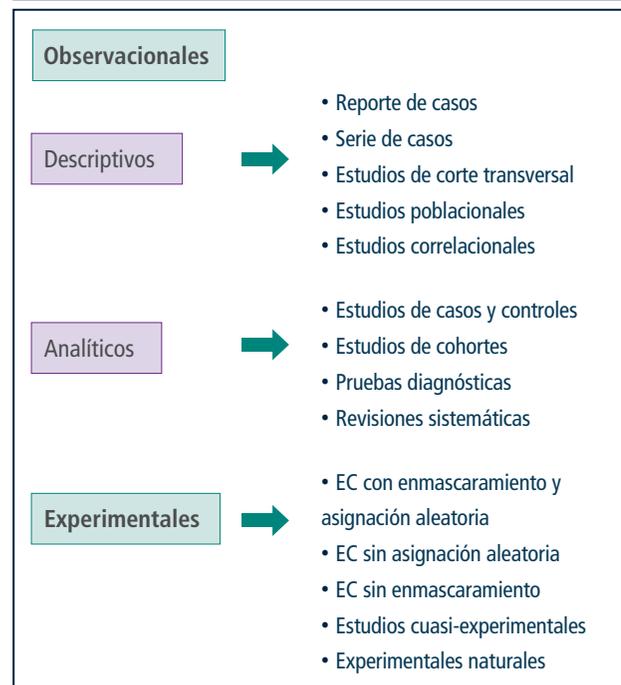


TABLA 2. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LOS DISTINTOS TIPO DE EO ANALIZADOS

DISEÑO	UTILIDAD	LIMITACIONES
REPORTE Y SERIE DE CASOS	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción de un cuadro clínico. • Conocimiento de la historia natural de enfermedades. • Descripción de enfermedades raras. • Descripción de manifestaciones inusuales. • Vigilancia epidemiológica. • Formulación de hipótesis de posibles factores de riesgo (no probarlas). • Obtención de frecuencias. • Reporte del inicio o presencia de una epidemia o emergencia de nuevas enfermedades. 	<ul style="list-style-type: none"> • Subjetividad personal (generación de sesgos de medición y reporte). • No permiten comparaciones. • Representan experiencia limitada a un investigador. • La presencia de un factor de riesgo puede ser solo azar. • No representan evidencia sólida para alterar la práctica clínica. • No permiten describir con exactitud cuadro clínico ni historia natural de una enfermedad.
ESTUDIOS DE CORTE TRANSVERSAL	<ul style="list-style-type: none"> • Proveen evidencia de asociación estadística válidas para variables inalterables en el tiempo (género, raza o grupo sanguíneo). • Hay control en la selección de los sujetos y las mediciones. • No hay espera para el desarrollo del evento de interés. • Permiten estudiar diferentes desenlaces. • No existen pérdidas de seguimiento. • Son rápidos y económicos. • Constituyen el primer paso para estudios posteriores. 	<ul style="list-style-type: none"> • No establecen secuencia acontecimientos (exposición - enfermedad). • No útiles para estudiar enfermedades raras. • No permiten establecer relación causal. • No permiten establecer incidencia ni riesgo relativo. • Presentan potenciales sesgos (selección de la muestra y de recuerdo).
ESTUDIOS POBLACIONALES Y CORRELACIONALES	<ul style="list-style-type: none"> • Permiten comparar frecuencias de enfermedad entre diferentes grupos durante un mismo período de tiempo, o en una misma población en diferentes períodos de tiempo. Permiten formular hipótesis. • Son rápidos y económicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • No permiten asociar exposición - enfermedad. • No se puede controlar efecto de potenciales confundentes. • Una falta de correlación puede no significar una falta de asociación entre la exposición y el evento de interés en estudio.
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES	<ul style="list-style-type: none"> • Ideales para el estudio de enfermedades raras o poco frecuentes. • Relativamente económicos. • Son de corta duración. • Aportan información descriptiva. • Permiten generar hipótesis de investigación y estudiar fuerza de asociación entre enfermedad o evento de interés y él o los factores de exposición en estudio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitados a una variable desenlace. • No permiten establecer secuencia de acontecimientos (los casos ya están enfermos). • Presentan potenciales sesgos (selección de la muestra y medición). • No permiten determinar prevalencia ni incidencia.

Continua...

DISEÑO	UTILIDAD	LIMITACIONES
ESTUDIOS DE COHORTES	<ul style="list-style-type: none"> • Ideales para evaluar incidencia e historia natural. • Permiten indicar causalidad (debido a que al inicio del seguimiento, todos los sujetos están libres del evento de interés en estudio). • De gran utilidad para estudiar enfermedades con resultados letales. • Adecuados para evaluar efectos de exposiciones raras. • Permiten estudiar distintas variables de resultado de forma simultánea. • Pueden ser la única forma de determinar la secuencia temporal entre variable de exposición y variable resultado. • Permiten realizar determinación más precisa de riesgos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Son caros. • Requieren periodo de seguimiento (su mayor limitación es la pérdida de seguimiento). • No útiles para estudiar enfermedades raras. • Resultados pueden afectarse por factores confundentes. • Son susceptibles de sesgos (de selección, de mal clasificación y de seguimiento [la pérdida de 20% de las cohortes afecta la validez de los resultados]).

en estudio es superior a 10, se considera una serie de casos. Son los diseños más comúnmente encontrados en las revistas científicas y en este tipo de estudios no existe un grupo de comparación.

Se trata entonces, de la observación y descripción de características de uno o de un grupo de sujetos que presentan un cuadro clínico, una enfermedad poco frecuente, una manifestación poco usual de una enfermedad; o que han sido sometidos a una modificación terapéutica, o que respondieron de manera inusual a un tratamiento determinado.

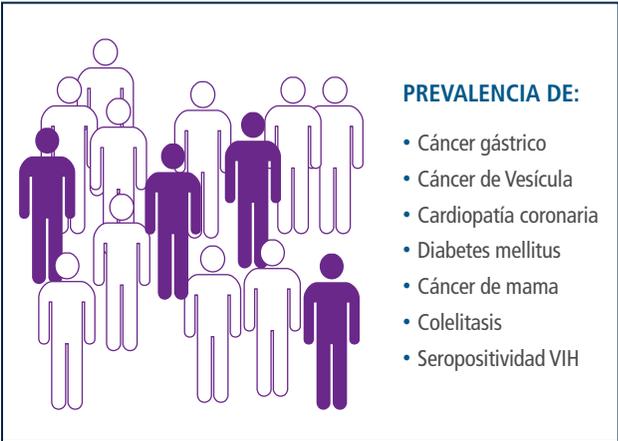
Constituyen alrededor del 70% de los artículos originales publicados en la literatura biomédica (2).

Ejemplos.

Reporte de casos. "Periquistectomía laparoscópica en quistes hidatídicos hepáticos". Se describe la técnica quirúrgica empleada y los resultados en términos de morbilidad, estancia hospitalaria y recurrencia en 8 pacientes con hidatidosis hepática intervenidos vía laparoscópica (7).

Serie de casos. "Absceso hepático de origen hidatídico. Características clínicas y resultados de un tratamiento agresivo". Se describen las características clínicas, la técnica quirúrgica utilizada y la evolución postoperatoria de una serie consecutiva de 49 pacientes con absceso hepático de origen hidatídico, sometidos a cirugía resectiva (8).

FIGURA 3. ESTRUCTURA DE UN ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL



Las figuras de la izquierda representan una población en estudio y las figuras coloreadas a los sujetos con el evento de interés del que se desea determinar su prevalencia. En este caso, la prevalencia es de $4/14 \times 100$; es decir, de 28,6% de alguna de las entidades apuntadas en el recuadro de la derecha.

2. ESTUDIOS DE CORTE TRANSVERSAL

Su característica fundamental es que todas las mediciones se hacen en una sola ocasión, por lo que no existen periodos de seguimiento. En otras palabras, con este diseño, se efectúa el estudio en un momento determinado de la evolución de la enfermedad o del evento de interés. De esta manera, no se puede distinguir si la exposición determinó el desarrollo de la enfermedad, o la enfermedad afecta el nivel individual de la exposición.

Los estudios de prevalencia son un exponente de este tipo de diseño (3). Se entiende como prevalencia la proporción de personas en una población determinada, en un momento dado, que presentan una enfermedad o evento de interés (9).

Para algunos factores que permanecen inalterables en el tiempo como género, raza o grupo sanguíneo, este tipo de estudios proveen evidencias de asociación estadística válidas, sin embargo para variables generales no permiten plantear asociación.

En algunos estudios los factores de riesgo pueden estar sujetos a alteraciones subsecuentes al desarrollo de la enfermedad. En estos casos, los datos pueden ser usados para describir las características de los individuos que padecen la enfermedad y formular hipótesis, pero no para probarlas.

Ejemplo

“Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta”. Se aplicó una escala válida y confiable para determinar ERGE a 364 sujetos obtenidos de la población general de la ciudad de Temuco, en el período 2002-2003, a través de un muestreo por conglomerados. Se determinó una prevalencia de ERGE de 52,8%. Se verificó además que el 12,6% de los sujetos con ERGE utilizaba antiácidos o bloqueadores H₂ para el control de sus síntomas y un 66,0% de ellos jamás había concurrido a un centro de salud para consultar por sus molestias (10).

3. ESTUDIOS POBLACIONALES Y CORRELACIONALES

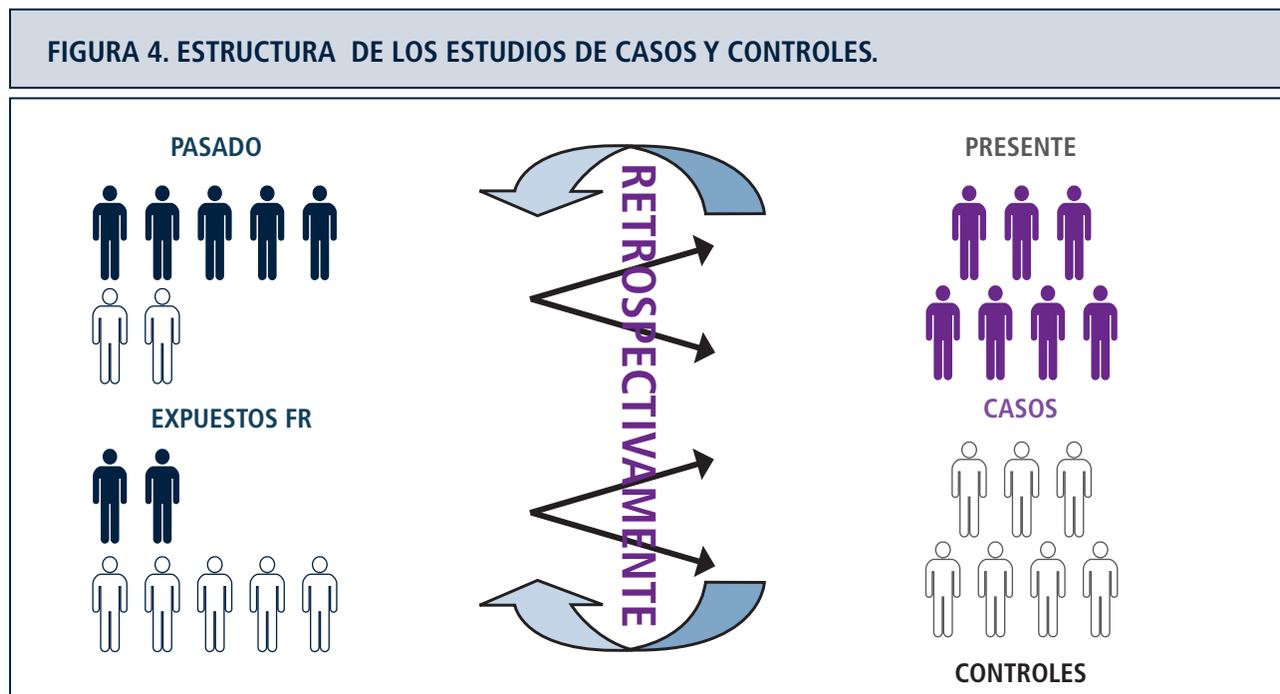
En estos estudios se miden dos o más variables, y se pretende establecer si éstas están o no relacionadas, además de medir el grado de relación que existe entre ellas. Estos, utilizan datos de la población general para comparar frecuencias de enfermedad o eventos de interés entre diferentes grupos durante un mismo período de tiempo, o en una misma población en diferentes períodos de tiempo (11). Su utilidad está en saber cómo se puede comportar una variable conociendo el comportamiento de la otra. La correlación puede ser positiva cuando las dos variables suben, o negativa cuando una de ellas sube y la otra baja; de este modo,

podremos entender la correlación entre niveles de proteína C reactiva y gravedad de una pancreatitis aguda.

Ejemplos

Estudio poblacional. *“Evolución de la infección por citomegalovirus (CMV) en trasplantados renales”.* Veintinueve receptores de trasplante renal, fueron seguidos durante al menos cinco meses, estudiándose en diversos períodos para detectar infección por CMV a través de la presencia de anticuerpos séricos contra el virus por técnica de ELISA, la detección de virus y linfocitos en la orina y la detección de genoma viral por reacción de polimerasa en cadena. Antes de trasplante, 23 pacientes tenían anticuerpos IgG contra el CMV, en el 40% de los casos, anticuerpos IgM fueron detectados en algún momento del seguimiento (tres de ellos correspondían a la seroconversión). CMV se detectó en la orina en 41% de los pacientes y no se detectó en los linfocitos. La prevalencia de seropositividad para CMV fue similar a la notificada en población general. Sin embargo, la frecuencia de reactivación fue menor que la reportada en otros lugares (12).

Estudio correlacional *¿“Es la baja estatura un factor de riesgo para mortalidad por enfermedad coronaria e infarto miocárdico?”.* Estudio de la relación entre la variable estatura y longevidad sanitaria a 30 años. Equipos de investigación multicéntricos estudiaron sujetos sanos y vigorosos de 8 países. Utilizaron distintos instrumentos de medición; y verificaron que a mayor estatura, mayor correlación con mortalidad coronaria, con un valor de r de 0,87 y un valor de p menor de 0,01 (13).



En el PRESENTE, se seleccionan dos grupos de sujetos. Uno de casos (en color morado) y otro de controles (en blanco). Se va hacia el PASADO en busca de un factor de riesgo y se verifica que en los “casos” este factor estaba presente en 5/7, es decir en el 71,4%; en cambio, en los “controles”, sólo en 2/7 es decir en el 28,6%; situación que representa una fuerza de asociación entre el factor de riesgo y la condición de casos y controles, que en esta hipotética situación sería de un odds ratio de 6,2 (la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento, en este caso 6,2 más frecuente).

4. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Son estudios que se basan en la recopilación de datos ya generados, por ende, de carácter retrospectivo. Permiten el análisis comparativo de un grupo de sujetos que han desarrollado una enfermedad o evento de interés (denominados "casos"), con un grupo de individuos que no la presentan (denominados "controles"). Por lo tanto, se trata de estudios cuyo objetivo es determinar si la frecuencia de aparición de una variable en estudio es diferente en los "casos" respecto de los "controles" (5, 14). Ver Figura 4.

Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunas consideraciones fundamentales:

Uno de ellos se refiere a la definición y selección de los "casos". Este aspecto es de suma importancia, pues la selección de los casos permitirá establecer cuáles serán los límites para la generalización de los resultados; de este modo, los "casos" se pueden obtener a partir de hospitales, clínicas y consultorios; registros o sistemas de vigilancia; certificados de defunción; etc.; pudiendo ser "casos prevalentes", cuando se utilizan aquellos existentes al momento de iniciar la investigación (casos antiguos o que ya existían); o "casos incidentes", cuando se trabaja con aquellos que se van reclutando desde el momento en que comienza la investigación en adelante (casos nuevos o que no existían cuando se diseñó la investigación) (9, 14).

Por su parte, los "controles" constituyen el mayor problema de éste tipo de diseño, pues deben ser sujetos en todo similares a los casos, con la excepción que no tienen la enfermedad o evento de interés (lo ideal sería que sean tan parecidos que al observar un caso y un control, nadie pueda saber cual es cual). Dicho de otra forma, los casos deben representar la población de individuos que habrían sido incluidos como controles si no hubieran desarrollado la enfermedad o evento de interés. Los "controles" también pueden ser de tipo poblacional, es decir tomados al azar a partir de la población general; hospitalaria, elegidos al azar desde población hospitalaria, de clínicas o consultorios; y los denominados controles especiales, entre los que se encuentran parientes, amigos o vecinos de los casos.

Sin embargo, sin importar la fuente obtención de los controles, es fundamental considerar los siguientes hechos: la muestra de controles debe pertenecer a la población fuente de los casos, debe existir exactitud comparable en la medición de la exposición en estudio, y se han de minimizar los confundentes (aquellas variables que pueden alterar la asociación en estudio). Por otro lado, se ha de considerar el problema del número necesario de controles por cada caso; y es así que en general se tiende a pensar en una relación de 1:1 (es decir un control por cada caso), sin embargo, esta relación variará dependiendo de la disponibilidad de casos y controles. El tamaño de muestra más pequeño se obtiene cuando la proporción de casos:controles es 1:1; sin embargo, cuando hay poca disponibilidad de unos u otros, se puede utilizar una relación distinta (1:2, 1:3 o 1:4), tomando en cuenta que el total de sujetos en la muestra se incrementará.

Pero, aunque los controles hospitalarios son los más comúnmente utilizados, debido a su disponibilidad; se ha de considerar que pueden estar tan o más enfermos que los casos, y tener patologías de algún modo relacionadas con la entidad en estudio (confundentes). Por otra parte

los controles poblacionales podrían ser los ideales, pues en general se encuentra libres de influencias relacionadas con la salud, pero su interés por participar en estudios científicos en general es mínimo, razón por la que con ellos se corre el riesgo de incurrir en sesgos de medición (calidad de la información aportada). Finalmente los controles especiales (familiares o amigos de los casos), podrían ser perfectos, pues al estar cerca del caso suelen tener interés en colaborar en estudios relacionados con la enfermedad o evento de interés que afecta a su pariente o conocido, pero al mismo tiempo, con ellos se corre el riesgo del sobre reporte de información, o incluso que por vivir en el mismo sector estén expuestos al o a los mismos factores de exposición en estudio. No obstante las consideraciones previas, es importante tener en cuenta la importancia de una buena definición de los casos y los controles, utilizar técnicas de emparejamiento (por género, edad, peso, estatura, etc.), y pensar que en ocasiones puede ser necesario utilizar un segundo o tercer grupo de controles o controles de un origen diferente (por ejemplo, un grupo de controles hospitalarios y otro del consultorio adosado, situación en la que la finalidad es comparar la fuerza de asociación entre los casos y los controles de un grupo, y los casos y los controles del otro grupo para posteriormente comparar los resultados) (14-16).

Ejemplos

"Factores de riesgo para hernia inguinal en la mujer: Estudio de casos y controles". Se efectuó una comparación entre 89 mujeres con hernia inguinal (casos hospitalarios e incidentes) y 176 consultantes por tumores benignos de piel (controles hospitalarios, emparejadas por estancia hospitalaria y tiempo quirúrgico). Se aplicó un cuestionario para establecer actividad física actual y pasada, número de embarazos, historia familiar de hernia, antecedentes de hábito de fumar, obstrucción urinaria, estitiquéz, trauma, fractura de pelvis e intervenciones sobre el abdomen. Se identificaron como factores de riesgo para desarrollar hernia inguinal, la historia familiar de hernia (odds ratio de 4,3) y la existencia de estitiquéz (odds ratio de 2,5); esto significa que el tener historia familiar de hernia respecto de no tenerla, determina una probabilidad 4,3 veces mayor de desarrollar hernia inguinal; y que ser estítica respecto de no serlo, determina una probabilidad 2,5 veces mayor de desarrollar hernia inguinal. Por otro lado, se identificó como factor de protección la actividad física actual (OR de 0,2), lo que significa que la actividad física se asocia a una menor probabilidad de desarrollar hernia inguinal en comparación con mujeres que no la realizan (17). Se ha de aclarar que el odds ratio (OR) que corresponde a una medida de la fuerza de asociación entre dos variables se puede expresar en un $OR < 1$ que significa que el factor en estudio juega un rol protector del desarrollo del evento de interés; un $OR = 1$ que significa la ausencia de asociación entre el factor en estudio y el evento de interés; y un $OR > 1$ que significa que el factor en estudio es un factor de riesgo del desarrollo del evento de interés.

5. ESTUDIOS DE COHORTES

Una cohorte es un grupo de sujetos que se siguen en el tiempo esperando la aparición de un "evento de interés", sea esta una enfermedad o entidad clínica (**variable resultado o dependiente**), y relacionada

aparentemente con un "factor de exposición", aquel que pueda predecir la variable resultado (**variable predictiva o independiente**). Son estudios en los que el investigador realiza una comparación entre grupos de sujetos, buscando factores de riesgo que se cree se asocian al desarrollo de una enfermedad o evento de interés, sin tener control sobre la exposición a estos factores en evaluación (Figura 5) (6). Su objetivo es asegurar que la aparición de un caso nuevo de una enfermedad o evento de interés difiere entre un grupo de individuos expuestos y no expuestos a un determinado factor de riesgo (19).

Las cohortes pueden ser simples y dobles; retrospectivas o históricas, prospectivas o concurrentes y cohortes especiales (bidireccionales, casos y controles anidados en una cohorte, etc.) (6, 18).

Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunos aspectos fundamentales:

Uno de ellos se refiere a la selección de los grupos. Estos se han de seleccionar con base en la presencia o ausencia de una exposición a un factor presumiblemente de riesgo para el desarrollo de una enfermedad o evento de interés determinado. La población expuesta se selecciona según el tipo de exposición; así, en el caso de exposiciones comunes (como el consumo de alcohol), los sujetos expuestos se pueden seleccionar a partir de la población. En caso de exposiciones poco frecuentes (como factores ocupacionales), los sujetos expuestos se pueden seleccionar a partir de grupos especiales de la población (áreas específicas), de esta forma la medida de exposición será más exacta. En ambos casos, se ha de elegir grupos de estudio que faciliten la obtención de la

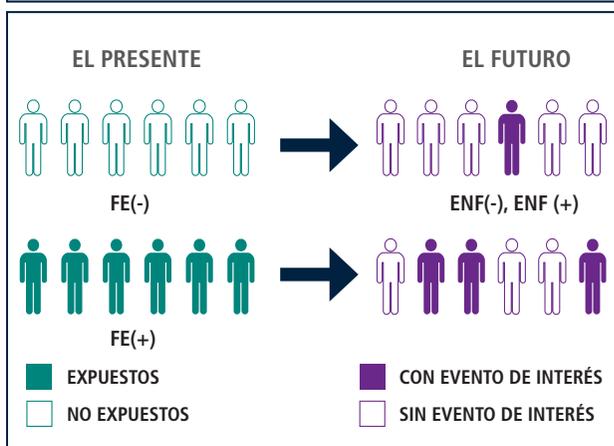
información relevante (en empresas, compañías, escuelas). La población no-expuesta debe ser similar al grupo expuesto en todos los factores posibles relacionados al resultado excepto en el factor de exposición a evaluar; por lo tanto, la recolección de información debe ser comparable a la del grupo expuesto; es así como, si se realiza un estudio que requiere de un grupo especial de exposición con problemas ocupacionales, se sugiere utilizar a la población general del área donde se encuentra instalada la empresa o industria en cuestión como un grupo externo de comparación o una cohorte similar que comparte la experiencia con la cohorte de exposición especial.

Otro aspecto tiene que ver con la definición de la exposición. Una vez definida la exposición todos los sujetos potenciales deben estar libres de enfermedad o evento de interés al ingresar en el estudio. Todos los sujetos elegibles deben ser seguidos por un periodo de tiempo predeterminado para evaluar la ocurrencia de la enfermedad o evento de interés. También se ha de considerar las fuentes de información de la exposición. Estas nos permiten clasificar al sujeto en expuesto y no-expuesto, nos aportan datos demográficos, nos proveen de datos sobre potenciales factores de confusión, y nos dan cierto margen de seguridad que la información obtenida será comparable para todos los participantes. Sin embargo, se ha de considerar que pueden ocurrir cambios en los niveles de exposición durante el seguimiento.

Las fuentes de información pueden ser de tipo indirecta, cuando se utilizan registros preexistentes; o directas, cuando la información se obtiene a partir de encuestas, entrevistas, el examen clínico, pruebas de laboratorio, estudios ambientales, etc.

Y por último, se han de considerar las fuentes de información de la variable resultado. Este tipo de información debe tener un alto grado de certeza, y ha de ser comparable tanto en los expuestos como en los no-expuestos. Se puede obtener de fuentes tan diversas como exámenes periódicos de salud o certificados de defunción. Sin embargo, se ha de considerar que los resultados dependerán del seguimiento de las cohortes. Este debe ser completo para cada individuo que compone cada cohorte, desde el momento de su enrolamiento hasta el fin del período considerado (este lapso de tiempo debe ser suficiente para que los sujetos en estudio desarrollen o no el evento de interés). No obstante ello, la duración del seguimiento dependerá del periodo de latencia estudiado entre la exposición y el resultado o evento de interés.

FIGURA 5. ESTRUCTURA DE UN ESTUDIO DE COHORTES.



A partir del PRESENTE, se siguen en el tiempo a dos grupos de sujetos (cohortes); uno de expuestos a un factor en estudio y otro de no expuestos a este factor. En el FUTURO, se evalúa la incidencia o riesgo absoluto (RA) del desarrollo del evento de interés en ambos grupos. En este hipotético escenario, en la cohorte de no expuestos la incidencia o RA de desarrollo del evento de interés es de 1/6 (0,167 o 16,7%), y en la cohorte de expuestos la incidencia o RA de 3/6 (0,5 o 50%). Por ende, el cálculo del riesgo relativo (0,5/0,167) nos da un valor de 2,99; es decir, la presencia del factor en estudio se asocia a mayor ocurrencia del evento, en este caso 2,99 veces más frecuente.

Existen diversos tipos de estudios de cohortes:

1. Los estudios de cohorte prospectiva o concurrente se definen como aquel estudio, que puede ser utilizado para determinar el pronóstico e historia natural de algún evento de interés, con un seguimiento que comienza en el presente y se extiende hacia el futuro; período en el que se pueden medir y en forma acuciosa una serie de variables. En estos, la exposición al factor puede ya haber ocurrido, pero la enfermedad aún no. Además, es el diseño que permite calcular la incidencia y riesgos.

2. Los estudios de cohortes retrospectivas o históricas, son aquellos en que tanto la exposición como la enfermedad ya ocurrieron cuando se dió inicio el estudio. En estas, el seguimiento es desde el pasado hasta el presente. Son más rápidas y económicas que los estudios de cohortes prospectivas; son de gran utilidad si los periodos de

latencia entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad son prolongados; para su ejecución, requieren del acceso a fuentes de información preexistentes adecuadas, esto implica que se puede disponer de datos incompletos y por ende no comparables de los sujetos en estudio (por ejemplo hábitos de vida, consumo de tabaco, alcohol, actividad sexual, etc., datos que habitualmente no se encuentran disponibles en los registros), lo que determina a su vez, un potencial sesgo de información y potenciales factores de confusión.

3. Se define como cohorte bidireccional a aquella en la que los datos son recolectados de forma retrospectiva y prospectiva; pudiendo ser de utilidad cuando la exposición en estudio tiene efectos tanto a corto como a largo plazo. Son especialmente útiles para estudiar exposiciones raras a factores ocupacionales o ambientales.

4. Se define como estudio de casos y controles anidado en una cohorte a aquel en el que se introduce un diseño de "casos y controles" en una cohorte; para lo que se efectúa una evaluación de todos los casos de enfermedad y se seleccionan grupos de control sin la enfermedad o evento de interés dentro de la cohorte de expuestos y no expuestos; siendo su gran ventaja el que permite disminuir los costos de un estudio de cohorte.

Ejemplos

Cohorte concurrente

"Dieta con fibras y riesgo de desarrollo de cáncer y adenomas colorrectales en mujeres". Se realizó un estudio de cohorte prospectiva, en el que se reclutaron 88757 mujeres con edades entre 34 y 59 años, sin antecedentes de historia de cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal ni poliposis familiar. Se les aplicó un cuestionario referente a hábitos alimentarios, posteriormente se las siguió durante 16 años. En este período, se verificaron 787 casos de cáncer colorrectal y 1012 de adenomas del colon y recto en las 27530 participantes que se sometieron a colonoscopia. Después de realizar un ajuste por potenciales confundentes, no se constató asociación entre el consumo de dieta rica en fibras y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (riesgo relativo de 0,95) como tampoco entre el consumo de fibras y el riesgo de desarrollar adenomas colorrectales. Como problema, podría plantearse que sólo al 31% de la cohorte se le realizó colonoscopia, por lo que el resultado podría deberse a la falta de objetivación de lesiones en el resto de los sujetos en estudio (19).

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte

"Factores asociados a morbilidad en cirugía de la hidatidosis hepática". Se estudió asociación entre el desarrollo de morbilidad postoperatoria (MPO) y distintas variables clínicas, de laboratorio, evolutivas de la enfermedad y quirúrgicas en 202 pacientes intervenidos por hidatidosis hepática (HH). La MPO promedio fue 16,4%; encontrándose asociación entre el desarrollo de MPO y las variables edad, hematocrito, recuento de leucocitos, fosfatasa alcalina, antecedente de cirugías previas por HH y existencia de comunicaciones biliares. Al aplicar modelos multivariados, se verificó que sólo las variables "edad" y "antecedente de cirugía previa por HH" se asociaron significativamente con el desarrollo de MPO ($p = 0,017$ y $0,018$ respectivamente); sin embargo sólo se constató fuerza de asociación para la variable "antecedente de cirugía previa

por HH", con un odds ratio de 4,1; lo que significa que el tener antecedente de cirugía previa por HH respecto de no tenerlo, al momento de ser intervenido por HH, determina una probabilidad 4,1 veces mayor de desarrollar MPO (20).

INSTRUMENTOS PARA EVALUAR LOS EO

A pesar de ser los diseños más utilizados en el reporte de resultados en las revistas biomédicas, existen pocos instrumentos que permitan valorar la calidad de los EO. A continuación se mencionan y describen someramente algunos de ellos.

1. La iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), publicó en 2007, una guía para reportar EO; la que fue actualizada en 2008 (21, 22). Ésta, está constituida por una lista de 22 puntos a tener en consideración en la comunicación de los estudios realizados con los diseños más importantes de la epidemiología analítica observacional: estudios transversales, estudios de casos y controles, y estudios de cohortes. Estos puntos se refieren en general al título y resumen, la introducción, la metodología, los resultados y la discusión.

2. La iniciativa STARD (Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy), publicó en 2007, una guía acerca de cómo reportar de forma apropiada estudios de la exactitud de diagnóstica (23, 24). Ésta, consiste en una lista de comprobación de 25 ítems y un organigrama con el que los autores pueden apreciar si toda la información relevante está presente.

3. El grupo MOOSE (Meta-analysis of observational studies in epidemiology), publicó en 2000, una propuesta para el reporte de meta-análisis de estudios observacionales (25), que consiste en una lista de comprobación de datos específicos para informar un meta-análisis de EO, incluyendo la estrategia de búsqueda, métodos, resultados, discusión y conclusión (es).

4. El grupo MINCIR (Metodología de Investigación en Cirugía), publicó en 2000, una propuesta para la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis con diferentes tipos de diseños (incluidos los EO). Está compuesta por 3 ítems; el primero, relacionado con el tipo de diseño del estudio; el segundo, con el tamaño de la población estudiada; y el tercero, relacionado con la metodología empleada en el estudio en cuestión (objetivos, justificación del diseño, criterios de elegibilidad de la muestra y justificación de ésta) (26, 27).

BIBLIOGRAFÍAS

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Consultado el 19 de mayo de 2009.
2. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-1218.
3. Manterola C. Estrategias de investigación. Diseños observacionales 1ª parte. Estudios descriptivos. *Rev Chil Cir* 2001;53:229-33.

4. Hulley SB and Cummings SR. Designing clinical research. Williams and Wilkins, Second Edition, Philadelphia, 2001.
5. Manterola C. Estrategias de investigación. Diseños observacionales 2ª parte. Estudio de casos y controles. Rev Chil Cir 2001;53:316-320.
6. Manterola C. Estrategias de investigación. Diseños observacionales 3ª parte. Estudio de cohortes. Rev Chil Cir 2001;53:410-414.
7. Manterola C, Fernández O, Muñoz S, Vial M, Losada H, Carrasco R, et al. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. Surg Endosc 2002;16:521-524.
8. Manterola C, Barroso M, Vial M, Bustos L, Muñoz S, Losada H, et al. Liver abscess of hydatid origin. Clinical features and results of aggressive treatment. ANZ J Surg 2003;73:220-224.
9. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Designing an observational study: Cross sectional and case-control studies. In Designing clinical research. Hulley SB and Cummings SR (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Second Edition, Philadelphia, 2001;107-124.
10. Manterola C, Bustos L, Vial M. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta. Rev Chil Cir 2005;57:476-482.
11. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología Clínica: Ciencia básica para la medicina clínica. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 1994.
12. Luchsinger V, Suárez M, Montiel F, Kaltwasser GI. Clinical course of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. Rev Méd Chile 1999;127:9-17.
13. Samaras TT, Elrick H, Storms LH. Is a short height really a risk factor for coronary heart disease and stroke mortality? A review. Med Sci Monit 2004;10: RA63-76.
14. Borja-Aburto VH, Muñoz S, Bustamante-Montes P. The case-control design in medical research. Rev Invest Clin 1997;49:481-489.
15. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mendel JS. Selection of controls in case control studies I, Principles. Am J Epidemiol 1992;135:1019-1028.
16. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mendel JS. Selection of controls in case control studies II, Types of controls. Am J Epidemiol 1992;135:1029-1041.
17. Liem MS, van der Graaf Y, Zwart RC, Geurts I, van Vroonhoven TJ. Risk factors for inguinal hernia in women: a case-control study. The Coala Trial Group. Am J Epidemiol 1997;146:721-726.
18. Steven R, Cummings SR, Ernster V, Hulley SB. Designing an observational study: Cohort studies. In Designing clinical research. Hulley SB and Cummings SR (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Second Edition, Philadelphia, 2001;95-106.
19. Fuchs CS, Giovannucci EL, Golditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 1999;340:169-176.
20. Manterola C, Vial M, Pineda V, Sanhueza A, Barroso M. Factors associated with morbidity in liver hydatid surgery. ANZ J. Surg 2005;75:889-892.
21. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. Epidemiology 2007;18:805-835.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 2008;61:344-349.
23. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003;138:W1-W12.
24. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-44.
25. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000;283:2008-12.
26. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H. Revisión sistemática de la literatura. Propuesta metodológica para su realización. Rev Chil Cir 2003;55-2:210-214.
27. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Surgery for Morbid Obesity: Selection of Operation Based on Evidence from Literature Review. Obes Surg 2005;15:106-113.

Fé de erratas:

Rev.Med.Clin.Condes-2009;20(3)p378, Tabla 13, en comentarios dice : "Si hay trade-offs entre calidad y cantidad de vida, o una evaluación económica, han utilizado los tratamientos adecuados?" Debe decir: "...han utilizado los medicamentos adecuados?".

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.