

Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica

Observational Studies. The Most Commonly Used Designs in Clinical Research

Carlos Manterola^{*,**,**} & Tamara Otzen^{**,***}

MANTEROLA, C. & OTZEN, T. Estudios observacionales. los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Int. J. Morphol.*, 32(2):634-645, 2014.

RESUMEN: Los estudios observacionales (EO) corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es “la observación y registro” de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de estos. 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; ó analíticos, que son aquellos que permiten “comparar grupos de sujetos” sin que exista un proceso de asignación de los individuos en estudio a una intervención determinada, siendo por ende el investigador un mero observador y descriptor de lo que ocurre. Como todo tipo de diseños, tienen fortalezas y debilidades. Se pueden utilizar para informar resultados en los ámbitos del tratamiento y la prevención, la etiología, 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. Representan aproximadamente el 80% de las publicaciones de las revistas biomédicas, independiente de la base de datos 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), los estudios de corte transversal, de concordancia, poblacionales, correlacionales y ecológicos; los estudios de pruebas diagnósticas, los estudios de casos y controles; y los estudios de cohortes (retrospectivos o prospectivos).

PALABRAS CLAVE: Estudios observacionales; Estudios longitudinales; Estudios descriptivos; Estudios de corte transversal; Estudios de casos y controles; Estudios de cohortes.

INTRODUCCIÓN

La elección del diseño de un estudio es una de las etapas más complejas en el proceso de investigación; pues en este, se han de tomar en consideración una serie de hechos como la información previa que existe respecto del tema, el (los) diseño (s) utilizado (s) previamente; la factibilidad de conducir la investigación (relacionada entre otras con la experiencia del investigador, el tamaño de la muestra necesario, las consideraciones éticas, los costes involucrados, etc.), etc. No obstante ello, el investigador debe definir si 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 (Fig. 1). Si se toma la decisión de realizar un EO, se ha de definir si la medición será única (estudio transversal) ó, 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 a través del 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 cuando los autores intentan explicar el diseño utilizado, son es encontrar oraciones tales como “se revisaron las fichas clínicas”, “se trata de un estudio prospectivo”, etc.; cuando debería decir “serie de casos retrospectiva”, “estudio de cohorte prospectiva”, “ensayo clínico”, etc.

Por otra parte, los EO se pueden subdividir en descriptivos y analíticos (Fig. 2). Los estudios descriptivos tienen como objetivo la descripción de variables en un grupo

* Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

*** Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Temuco, Chile.

**** Escuela de Psicología, Universidad Autónoma de Chile, Temuco, Chile.
Parcialmente financiado por Proyecto DIUFRO DI12-0037.

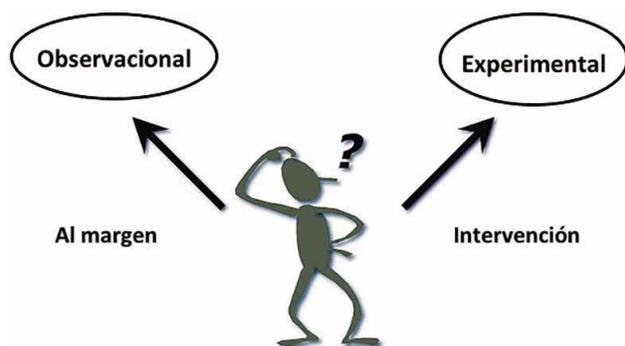


Fig. 1. Opciones para la elección de un diseño de investigación clínica. La figura humana representa un investigador que ha de decidir si se mantiene al margen o interviene en el curso natural de los acontecimientos, lo que lo llevará a decidir si conduce un EO u uno experimental.

de sujetos por un periodo de tiempo (habitualmente corto), sin incluir grupos de control; y los estudios analíticos, están destinados a analizar comparativamente grupos de sujetos.

Es así como los EO se pueden aplicar 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 I) (Manterola & Zavando, 2009; OCEBM, 2009).

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 características 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 se piensa que no siempre son generalizables las conclusiones obtenidas en un EC. Entre ambas visiones (quizá un tanto extremas), se encuentran quienes admiten que los EC constituyen la mejor herramienta metodológica a utilizar; sin embargo, coinciden además en que los EO también son útiles pues aportan niveles de evidencia variables según el tipo de escenario del que se trate, y por ende, tienen un valor determinado; asumiendo que son opciones complementarias (Black, 1996).

De tal manera que parece razonable plantear que los argumentos que apoyan la conducción de EO son entre otras: 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); describir enfermedades raras; conocer acerca de la historia natural y del curso clínico de una entidad clínica o evento de interés; obtener frecuencias de las diversas variables del proceso nosológico; permitir la formulación de hipótesis de posibles factores de riesgo, realizar vigilancia epidemiológica; validar la aplicación de una intervención (siempre y cuando

Tabla I. Niveles de evidencia de los distintos tipos de EO según ámbito de la investigación clínica (Manterola & Zavando, 2009; OCEBM, 2009).

Tipo de estudios	Escenario			
	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Prevalencia y diagnóstico diferencial
RS	1a, 2a, 3a	1a, 2a	1a, 2a, 3a	1a, 2a, 3a
Estudio de cohorte prospectiva	2b	1b	1b	1b
Estudio de corte transversal	--	--	1c *	2c **
Estudio ecológico	2c	2c	--	2c
Estudio de casos y controles	3b, 4	--	4	--
Estudio de cohorte retrospectiva	4	2b, 4	3b	2b
Serie de casos	4	4	--	4

*= Estudio de pruebas diagnósticas individual **= Estudio de prevalencia

se verifique el cumplimiento de las condiciones de eficacia y tolerancia en la práctica habitual); conocer el nivel de adhesión a una intervención (grado de cumplimiento del tratamiento por parte de los participantes); 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 (Manterola, 2001a, 2001b, 2001c; Hulley & Cummings, 2001).

No obstante todo lo anteriormente expuesto, se ha de tener en cuenta las limitaciones de este tipo de diseños, entre las que destacan: la subjetividad personal del que reporta, hecho que puede redundar en errores de medición; los inconvenientes generados por el sesgo de reporte, relacionados con la selección y referencia de los sujetos evaluados; el hecho que en algunas ocasiones no permiten hacer comparaciones entre grupos; 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; que 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 (Manterola, 2001a; Hulley & Cummings); con excepción de casos concretos como estudios de cohortes

prospectivas o concurrentes para escenarios de pronóstico, estudios de pruebas diagnósticas para escenarios de diagnóstico y revisiones sistemáticas de la literatura (RS) para diferentes escenarios (dependiendo de la calidad metodológica de estas).

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 (Manterola, 2001a); los estudios de casos y controles (Manterola, 2001b); y los estudios de cohortes (Manterola, 2001c), ya sean retrospectivos o prospectivos. A los que hay que agregar las RS 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 variable de interés (Fig. 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 II). No se desarrollarán los diseños de

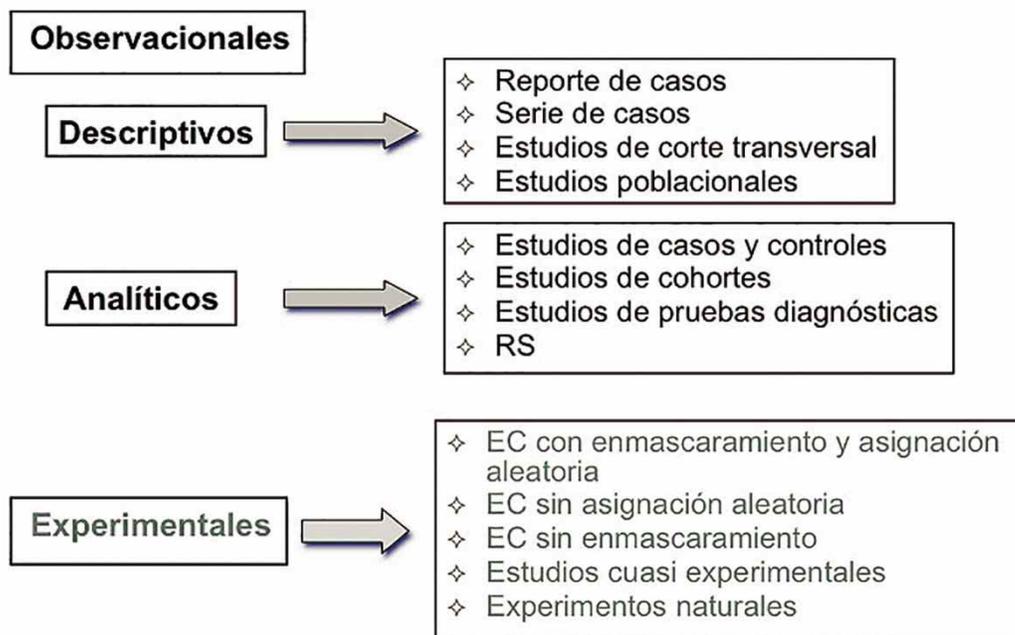


Fig. 2. Clasificación de los distintos diseños de investigación clínica, con énfasis en los EO.

Tabla II. Fortalezas y debilidades de los distintos tipo de EO analizados.

Tipo de estudio	Utilidad	Limitaciones
Reporte y series de casos	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción de un cuadro clínico. • Conocimiento de la historia natural de enfermedades o EI. • Descripción de enfermedades o EI raros. • 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 o EI.
Estudios de corte transversal	<ul style="list-style-type: none"> • Proveen evidencia de asociación estadística válidas para variables inalterables en el tiempo (sexo, raza o grupo sanguíneo). • Hay control en la selección de los sujetos y las mediciones. • No hay espera para el desarrollo del EI. • 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 o EI). • No útiles para estudiar enfermedades o EI raros. • 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 o EI 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 o EI. • No se puede controlar efecto de potenciales confundentes. • Una falta de correlación puede no significar una falta de asociación entre la exposición y el EI en estudio.
Estudios de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Ideales para el estudio de enfermedades o EI raros o poco frecuentes. • Relativamente económicos. • Son de corta duración. • Aportan información descriptiva. • Permiten generar hipótesis de investigación y estudiar fuerza de asociación entre una enfermedad o EI 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.
Estudios de cohortes	<ul style="list-style-type: none"> • Ideales para evaluar incidencia e historia natural de una EI. • Permiten indicar causalidad (debido a que al inicio del seguimiento, todos los sujetos están libres del EI 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 de los integrantes de las cohortes). • No son útiles para estudiar enfermedades o EI raros. • 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]).

estudios de pruebas diagnósticas ni las RS, pues dada la complejidad de este tipo de diseños y sus estadísticas propias, ameritan un manuscrito especial dedicado a cada cual.

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 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 entre el 70% y 80% de los artículos originales publicados en la literatura biomédica (Black; Manterola *et al.*, 2009; Manterola & Astudillo, 2013).

Ejemplos

Reporte de casos. “Periquistectomía laparoscópica en quistes hidatídicos hepáticos”. Se describe la técnica quirúrgica empleada y los resultados en términos de morbilidad, estan-

cia hospitalaria y recurrencia en 8 pacientes con hidatidosis hepática intervenidos vía laparoscópica (Manterola *et al.*, 2002).

Serie de casos. “Laparostomía contenida con bolsa de Bogotá. Resultados de una serie de casos”. Se comunican los resultados observados en una serie de 86 pacientes relaparotomizados con laparostomía contenida utilizando bolsa de Bogotá, en términos de morbilidad hospitalaria asociada al procedimiento; la que fue de 38,0%. La mortalidad hospitalaria fue 12%; y tras un seguimiento de 48 meses se verificó que el 60% de los pacientes desarrollaron hernia incisional (Manterola *et al.*, 2013a).

2. Estudios de corte transversal. Su característica fundamental es que todas las mediciones se hacen en una sola ocasión, por lo que no existen períodos de seguimiento. En otras palabras, con éste diseño, se efectúa el estudio en un momento determinado de la evolución de la enfermedad o evento de interés. De esta manera, no se puede distinguir si la exposición determinó el desarrollo de la enfermedad evento de interés (EI), o sólo afecta el nivel individual de la exposición.

Los estudios de prevalencia son un exponente de éste tipo de diseño (Manterola, 2001a). Entendiendo como prevalencia la proporción de sujetos de una población determinada, en un momento determinado, que presentan una enfermedad o EI (Newman *et al.*, 2001).

Para algunos factores que permanecen inalterables en el tiempo como sexo o grupo sanguíneo, este tipo de es-

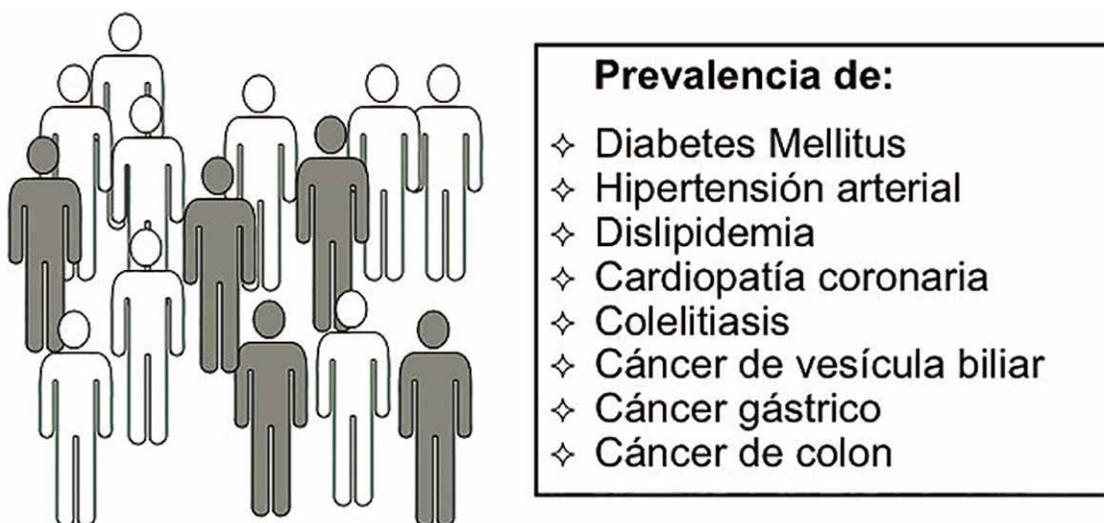


Fig. 3. Estructura de un estudio de corte transversal. Las figuras de la izquierda representan una población en estudio y las figuras coloreadas a los sujetos con el evento de interés del que se desea determinar su prevalencia. En este caso, la prevalencia es de $5/14 \times 100$; es decir, de 35,7% de alguna de las entidades nosológicas señaladas en el recuadro de la derecha.

tudios 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 o EI. En estos casos, los datos pueden ser utilizados para describir las características de los individuos que padecen la enfermedad o EI 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 (Manterola *et al.*, 2005a).

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 EI entre diferentes grupos durante un mismo período de tiempo, o en una misma población en diferentes períodos de tiempo (Sackett *et al.*, 1994). Su utilidad está en conocer el comportamiento de una variable conociendo el de la otra. La correlación puede ser positiva cuando las dos variables suben, inexistente cuando una de ellas sube y la otra baja, o inversa cuando ambas bajan; de este modo, podremos por ejemplo, entender la correlación entre los niveles de proteína C reactiva y la gravedad de una pancreatitis aguda.

Ejemplos

Estudio poblacional. “Mortalidad por suicidio en Chile: tendencias en los últimos años 1998-2011”. A través de un estudio poblacional con datos provenientes del Departamento de Estadísticas del Ministerio de Salud de Chile y de la OPS/OMS; se realizó un levantamiento de etiología y frecuencias por año, distribución geográfica, sexo y edad. Se calculó la mortalidad por suicidio por 100.000 habitantes. Se verificó que la tasa promedio de suicidio en Chile fue 12,1 por 100.000 habitantes en el período 2000-2011; con tasas mayores hombres que en mujeres (riesgo relativo de 5,1); y en las regiones del sur del país (Otzen *et al.*, 2014).

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 de diferentes centros europeos, estudiaron sujetos sanos y vigorosos de 8 países. Utilizaron distintos instrumentos de medición; y verificaron que a mayor estatura, mayor correlación existía con mortalidad coronaria, con un valor de r de 0,87 y un valor de p menor de 0,01 (Samaras *et al.*, 2004).

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 EI (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” (Fig. 4) (Borja-Aburto *et al.*, 1997; Manterola, 2001b;).

Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunas consideraciones fundamentales: Una de ellas 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) (Newman *et al.*; Borja-Aburto *et al.*). 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 EI (lo ideal sería que sean tan parecidos que al observar un caso y un control, nadie pueda saber cual es cual). Dicho de otra manera, los casos deben representar la población de individuos que habrían sido incluidos como controles si no hubieran desarrollado la enfermedad o EI. Los “controles” también pueden ser de tipo poblacional, es decir tomados al azar a partir de la población general; hospitalarios, 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 fuen-

te de los casos, debe existir exactitud comparable en la medición de la exposición en estudio, y se han de minimizar los confundentes (variables que pueden alterar o confundir 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 ó 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, que actuarán como 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 no es adecuado, 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 EI 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 sexo, edad, peso, estatura, etc.), y considerar también 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) (Wacholder *et al.*, 1992a, 1992b; Newman *et al.*).

Ejemplo

“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 ac-

tividad física actual y pasada, número de embarazos, historia familiar de hernia, antecedentes de hábito de fumar, obstrucción urinaria, estititquez, trauma, fractura de pelvis e intervenciones sobre el abdomen. Se identificaron como factores de riesgo para desarrollar hernia inguinal, la historia familiar de hernia (OR de 4,3) y la existencia de estititquez (OR 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 (Liem *et al.*, 1997).

“¿Existe Alteración de los Mecanismos de Degradación del Colágeno de la Matriz Extracelular Manifestada en la Expresión de MMP2 y TIMP2 en Pacientes con Hernia Inguinal Primaria?”. Se incluyeron pacientes con HI primaria mayores de 15 años, sin restricción de sexo (n = 21 casos), e individuos sin hernias, mayores de 15 años, intervenidos por apendicitis aguda (n = 20 controles). La variable resultado fue determinación de MMP2 y TIMP2 mediante inmunohistoquímica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables sexo, estatura, peso, IMC y hábito tabáquico entre casos y controles. Se verificaron diferencias en las variables, antecedente familiar de hernia e historia de estreñimiento (más frecuentes en casos). La tinción inmunohistoquímica de MMP2, fue mayor en los casos (53,4% vs. 40,0%; p=0,5068), y la de TIMP2, fue mayor en los controles (35,0% vs. 23,8%; p=0,7333). Por otra parte, no se verificó asociación entre alteración de los mecanismos de degradación del colágeno, manifestados en la expresión de MMP2 y TIMP2, con el desarrollo de HI primaria (Molina *et al.*, 2012).

5. Estudios de cohortes. Una cohorte es un grupo de sujetos que se siguen en el tiempo esperando la aparición de una enfermedad o EI (variable resultado), y por otro lado un “factor de exposición”, que es aquel que puede predecir la variable resultado (variable predictiva). Son estudios en los que el investigador realiza una comparación entre grupos de sujetos, buscando factores de riesgo que pudiesen asociarse al desarrollo del EI, sin tener control sobre la exposición a estos factores en evaluación (Fig. 5) (Manterola, 2001c). Su objetivo es asegurar que la aparición de un caso nuevo de una enfermedad o EI difiere entre un grupo de individuos expuestos y no expuestos a al potencial factor de riesgo (Steven *et al.* 2001).

Las cohortes pueden ser simples y dobles; retrospectivas o históricas; prospectivas o concurrentes; y cohortes

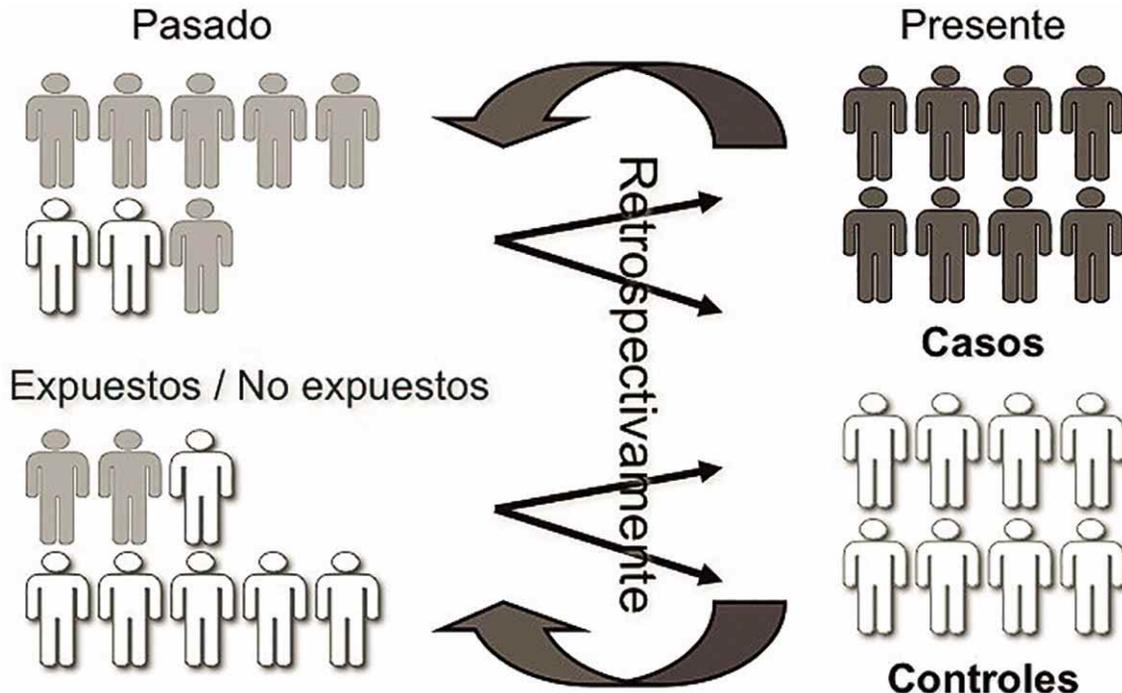


Fig. 4. Estructura de los estudios de casos y controles. En el PRESENTE, se seleccionan dos grupos de sujetos. Uno de casos (en gris) y otro de controles (en blanco). Se va hacia el pasado en busca de un factor de riesgo y se verifica que en los "casos" este factor estaba presente en 6/8, es decir en el 75,0%; en cambio, en los "controles", sólo en 2/8 es decir en el 25,0%; situación que representa una fuerza de asociación entre el factor de riesgo y la condición de caso y control, que en esta hipotética situación tendría un OR de 9,0 (la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento, en este caso 9,0 más frecuente).

especiales (bidireccionales, casos y controles anidados en una cohorte, etc.) (Manterola, 2001c; Steven *et al.*).

Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunos aspectos fundamentales: Uno de ellos se refiere a la selección de las cohortes. Estas, se han de seleccionar con base en la presencia o ausencia de exposición a un factor presumiblemente de riesgo para el desarrollo de una enfermedad o EI. 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 ésta forma la medida de exposición será más exacta. En ambos casos, se ha elegir grupos de estudio que faciliten la obtención de la información relevante (en empresas, compañías, escuelas, etc.). 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 ex-

puesto; 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 la enfermedad o EI al ingresar al estudio. Todos los sujetos elegibles deben ser seguidos por un periodo de tiempo predeterminado para evaluar la ocurrencia de la enfermedad o EI.

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, 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.

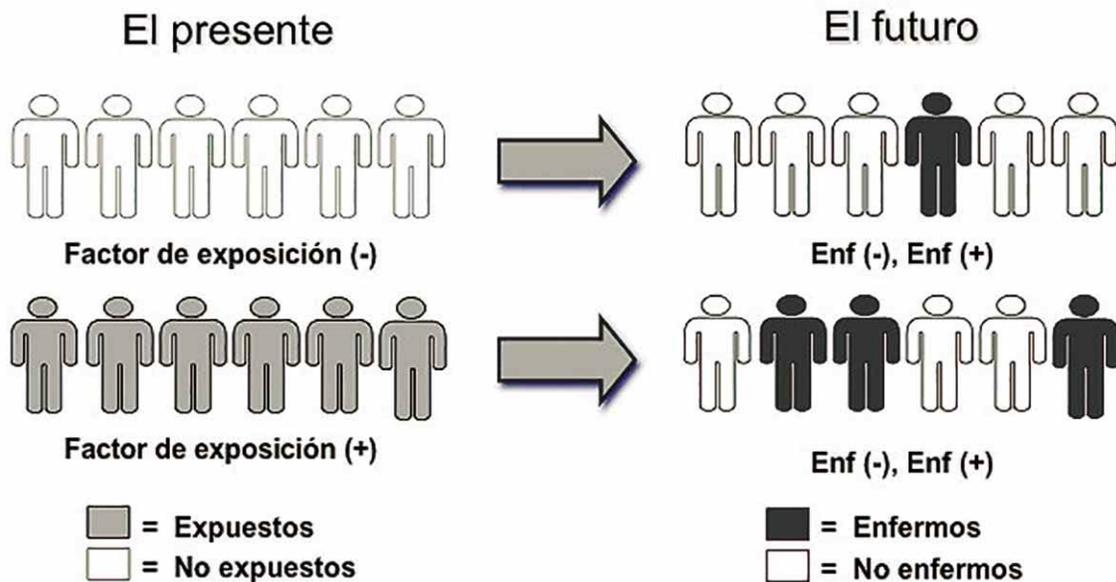


Fig. 5. Estructura de un estudio de cohortes. A partir del PRESENTE, se siguen en el tiempo a dos grupos de sujetos (cohortes); uno de expuestos a un factor en estudio y otro de no expuestos a este factor. En el FUTURO, se evalúa la incidencia o riesgo absoluto (RA) del desarrollo del evento de interés 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.

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, examen clínico, pruebas de laboratorio, 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 asumir 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 EI); considerando que el porcentaje de pérdida de seguimiento de las cohortes no debe ser inferior a 80%. No obstante ello, la duración del seguimiento dependerá del periodo de latencia estudiado entre la exposición y el resultado o evento de interés.

Existen diversos tipos de estudios de cohortes. 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 EI, 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 o EI aún no. Además, es el diseño que permite calcular la incidencia y riesgos.

Los estudios de cohortes retrospectivas o históricas, son aquellos en que tanto la exposición como el EI ya ocurrieron cuando se dio 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 o EI 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, potenciales factores de confusión).

Se define como cohorte bidireccional a aquella en la que los datos son recolectados tanto de forma prospectiva como retrospectiva; 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.

Se considera como estudio de casos y controles anidado en una cohorte 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 con el EI y se seleccionan grupos de control sin el EI dentro de la misma cohorte; siendo su gran ventaja el que permite disminuir los costos de un estudio de cohorte.

Ejemplos

Cohorte concurrente: “Tratamiento de la cavidad residual durante la cirugía de la hidatidosis hepática: estudio de cohorte de capitonaje vs. omentoplastia”. Se reclutaron 88 pacientes operados por hidatidosis hepática en los que quedó cavidad residual. 40 fueron tratados con capitonaje (no expuestos) y 48 con omentoplastia (expuestos). La variable resultado fue el desarrollo de morbilidad postoperatoria; la que se observó tras un seguimiento de 84 meses en un 11,4% de los sujetos. No se constató la presencia de factores confundentes. El riesgo absoluto de morbilidad para la cohortes fue 0,025 y 0,1875 (capitonaje y omentoplastia respectivamente; con un valor de p de 0,044); con un riesgo relativo de 0,13 (IC de 95% de 0,03–0,70); lo que determina que el capitonaje se comporta como un factor protector del desarrollo de complicaciones postoperatorias en este tipo de pacientes (Manterola *et al.*, 2013b).

“Rotura intrabiliar de equinococosis hepática como factor de riesgo para el desarrollo de morbilidad postoperatoria. Estudio de cohorte”. Se reclutaron 252 pacientes operados por hidatidosis: 96 sin comunicaciones biliares (no expuestos) y 156 con comunicaciones biliares (expuestos). La variable de exposición fue la presencia de comunicaciones biliares (presente o ausente; y en segundo análisis categorizada en ausente/una/dos o más) y la variable resultado fue el desarrollo de morbilidad postoperatoria considerada de forma dicotómica. Se constató una incidencia global de morbilidad de 17,1% (9,4% en el grupo sin comunicaciones y de 21,8% en el grupo con comunicaciones [p = 0,011]). El riesgo relativo ajustado fue de 3,4 (IC de 95% 2,64 y 4,18); lo que permitió concluir que la presencia de dos o más comunicaciones biliares es un factor de riesgo para el desarrollo de morbilidad postoperatoria en pacientes con hidatidosis hepática (Manterola *et al.*, 2010).

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 OR 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 (Manterola *et al.*, 2005b).

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; pues la mayor parte de los existentes son listas de chequeo o verificación respecto de cómo se deben reportar resultados con este tipo de diseños. 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 (Vandenbroucke *et al.* 2007); el que fue actualizado en 2008 (von Elm *et al.*, 2008). Es una lista de 22 puntos a tener en consideración en la comunicación de resultados utilizando 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 los resultados provenientes de estudios de la exactitud diagnóstica (Bossuyt *et al.*, 2003a, 2003b). Esta, consiste en una lista de comprobación de 25 ítems y un organigrama con el que autores y revisores 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 (Stroup

et al., 2000), 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 2009, una propuesta para la realización de RS y meta-análisis con diferentes tipos de diseños (incluidos los EO). Está, permite evaluar calidad metodológica, contando con estudios de validez y confiabilidad. 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) (Manterola *et al.*, 2009).

5. Por otra parte, este mismo grupo (MINCIR), publicó recientemente un sistema de verificación para el reporte de resultados con EO descriptivos, con el objetivo de colaborar con autores, revisores y editores para que la información relevante de este tipo de estudios se encuentre presente en el manuscrito. Cuenta con validez de fachada y contenido, aportada por un panel de 45 expertos en metodología de investigación, académicos clínicos, revisores y editores de revistas biomédicas, a través del cual se generó un instrumento compuesto por 19 ítems, agrupados en 4 dominios (Manterola & Astudillo).

MANTEROLA, C. & OTZEN, T. Observational studies. The most commonly used designs in clinical research. *Int. J. Morphol.*, 32(2):634-645, 2014.

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: Epidemiologic Studies; Cross-Sectional Studies; Case-Control Studies; Cohort Studies; Longitudinal Studies; Follow-Up Studies.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Black, N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*, 312:1215-8, 1996.
- Borja-Aburto, V. H.; Muñoz, S. & Bustamante-Montes, P. The case-control design in medical research. *Rev. Invest. Clin.*, 49:481-9, 1997.
- Bossuyt, P. M.; Reitsma, J. B.; Bruns, D. E.; Gatsonis, C. A.; Glasziou, P. P.; Irwig, L. M.; Moher, D.; Rennie, D.; de Vet, H. C.; Lijmer, J. G. & Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann. Intern. Med.*, 138(1):W1-12, 2003a.
- Bossuyt, P. M.; Reitsma, J. B.; Bruns, D. E.; Gatsonis, C. A.; Glasziou, P. P.; Irwig, L. M.; Lijmer, J. G.; Moher, D.; Rennie, D.; de Vet, H. C. & Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann. Intern. Med.*, 138:40-4, 2003b.
- Hulley, S. B. & Cummings, S. R. *Designing clinical research*. 2nd ed. Philadelphia, Williams and Wilkins, 2001.
- Liem, M. S.; van der Graaf, Y.; Zwart, R. C.; Geurts, I. & van Vroonhoven, T. J. Risk factors for inguinal hernia in women: a case-control study. The Coala Trial Group. *Am. J. Epidemiol.*, 146:721-6, 1997.
- Manterola, C. Estrategias de investigación. Diseños observacionales 1a parte. Estudios descriptivos. *Rev. Chil. Cir.*, 53:229-33, 2001a.
- Manterola, C. Estrategias de investigación. Diseños observacionales 2a parte. Estudio de casos y controles. *Rev. Chil. Cir.*, 53:316-20, 2001b.
- Manterola, C. Estrategias de investigación. Diseños observacionales 3a parte. Estudio de cohortes. *Rev. Chil. Cir.*, 53:410-4, 2001c.

- Manterola, C.; Fernández, O.; Muñoz, S.; Vial, M.; Losada, H.; Carrasco, R.; Bello, N. & Barroso, M. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. *Surg. Endosc.*, 16:521-4, 2002.
- Manterola, C.; Bustos, L. & Vial, M. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta. *Rev. Chil. Cir.*, 57:476-82, 2005a.
- Manterola, C.; Vial, M.; Pineda, V.; Sanhueza, A. & Barroso, M. Factors associated with morbidity in liver hydatid surgery. *ANZ J. Surg.*, 75:889-92, 2005b.
- Manterola, C.; Vial, M.; Pineda, V. & Sanhueza, A. Systematic Review of Literature with Different Types of Designs. *Int. J. Morphol.*, 27:1179-86, 2009.
- Manterola, C. & Zavando, D. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. *Rev. Chil. Cir.*, 61:582-95, 2009.
- Manterola, C.; Vial, M.; Sanhueza, A. & Contreras, J. Intrahepatic rupture of hepatic echinococcosis, a risk factor for developing post-operative morbidity. A cohort study. *World J. Surg.*, 34:581-6, 2010.
- Manterola, C.; Muñoz, C.; Moraga, J.; Urrutia, S. & Grupo MINCIR. Contained laparostomy with a Bogota bag. Results of case series. *Cir. Esp.*, 89:379-85, 2013a.
- Manterola, C.; Roa, J. C.; Urrutia, S. & Grupo MINCIR. Treatment of the residual cavity during hepatic hydatidosis surgery: A cohort study of capitonnage vs. omentoplasty. *Surg. Today*, 43:1412-8, 2013b.
- Manterola, C. & Astudillo, P. Checklist for Reporting of Descriptive Observational Studies. MINCIR Initiative. *Int. J. Morphol.*, 31:115-20, 2013.
- Molina, V.; Manterola, C. & Grupo MINCIR. Does Alteration of Extracellular Matrix Collagen Degradation Mechanisms Manifested in the Expression of MMP2 and TIMP2 in Patients with Primary Inguinal Hernia Exists? *Int. J. Morphol.*, 30:683-7, 2012.
- Newman, T. B.; Browner, W. S.; Cummings, S. R. & Hulley, S. B. *Designing an observational study: Cross sectional and case-control studies.* In: Hulley, S. B. & Cummings, S. R. (Eds.). Designing clinical research. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001. pp.107-24.
- Otzen, T.; Sanhueza, A.; Manterola, C. & Escamilla-Cejudo J. Trends in suicide mortality in Chile from 1998 to 2011. *Rev. Med. Chile*, 142:305-13, 2014.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) - Levels of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acceso el 30 de mayo de 2014.
- Sackett, D. L.; Haynes, R. B.; Guyatt, G. H. & Tugwell, P. *Epidemiología Clínica: Ciencia básica para la medicina clínica.* Buenos Aires, Médica Panamericana, 1994.
- Samaras, T. T.; Elrick, H. & Storms, L. H. Is a short height really a risk factor for coronary heart disease and stroke mortality? A review. *Med. Sci. Monit.*, 10:RA63-76, 2004.
- Steven, R.; Cummings, S. R.; Ernster, V. & Hulley, S. B. *Designing an observational study: Cohort studies.* In: Hulley, S. B. & Cummings, S. R. (Eds.). Designing clinical research. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001. pp.95-106.
- Stroup, D. F.; Berlin, J. A.; Morton, S. C.; Olkin, I.; Williamson, G. D.; Rennie, D.; Moher, D.; Becker, B. J.; Sipe, T. A. & Thacker, S. B. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 283:2008-12, 2000.
- Vandenbroucke, J. P.; von Elm, E.; Altman, D. G.; Gøtzsche, P. C.; Mulrow, C. D.; Pocock, S. J.; Poole, C.; Schlesselman, J. J.; Egger, M. & STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*, 18:805-35, 2007.
- von Elm, E.; Altman, D. G.; Egger, M.; Pocock, S. J.; Gøtzsche, P. C.; Vandenbroucke, J. P. & STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.*, 61:344-9, 2008.
- Wacholder, S.; McLaughlin, J. K.; Silverman, D. T. & Mendel, J. S. Selection of controls in case control studies I, Principles. *Am. J. Epidemiol.*, 135:1019-28, 1992a.
- Wacholder, S.; McLaughlin, J. K.; Silverman, D. T. & Mendel, J. S. Selection of controls in case control studies II, Types of controls. *Am. J. Epidemiol.*, 135:1029-41, 1992b.

Dirección para Correspondencia:

Dr. Carlos Manterola
Departamento de Cirugía
Universidad de La Frontera
Casilla 54-D, Temuco
CHILE

Email: carlos.manterola@ufrontera.cl

Recibido : 10-03-2014

Aceptado: 28-04-2014