

# Estudios de cohortes. 1ª parte. Descripción, metodología y aplicaciones

Paulina Salazar F.<sup>1</sup>, Carlos Manterola D.<sup>1,2,3</sup>, Guissela Quiroz S.<sup>1</sup>, Nayely García M.<sup>1</sup>, Tamara Otzen H.<sup>1,2</sup>, Miriann Mora V.<sup>1,4</sup> y Galo Duque P.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Chile.

<sup>4</sup>Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador.

Recibido el 8 de enero de 2019 y aceptado para publicación el 2 de mayo de 2019.

## Correspondencia a:

Dr. Carlos Manterola D. [carlos.manterola@ufrontera.cl](mailto:carlos.manterola@ufrontera.cl)

## Cohort studies. 1st part. Description, methodology and applications

Cohort studies (CS) are longitudinal, observational and analytical studies. As one of the most utilized designs in clinical research, CS provides high levels of evidence, depending on the type of scenario in which they are applied. The objectives of CS are to determine the association between an exposure factor and the development of a disease or event of interest, based on the estimation of risks. Additionally, CS aim to provide insight into the natural history or the clinical course of an event of interest as well as generate results with regard to determine survival; study protective studies and prognostic factors. CS have various applications, for example: epidemiological outbreak research, causality studies, evaluation of educational interventions, etc. Theoretically, the method to generate the best approximations is through the use of a prospective CS; however, these usually require long periods of time performing follow-up to obtain useful results; therefore, it is possible to use other strategies, such as retrospective CS among others, which may be more feasible with respect to resources and monitoring times. The aim of this manuscript was to generate a document with reference to the description, methodology and applications of the CS in health sciences

**Key words:** “cohort studies”[Mesh]; “follow-up studies”[Mesh]; “epidemiologic studies”[Mesh]; “longitudinal studies”[Mesh]; “evidence-based medicine”[Mesh]; “evidence-based practice”[Mesh].

## Resumen

Los estudio de cohortes (EC), son estudios de carácter longitudinal, observacional y analíticos. Corresponden a uno de los diseños más utilizados en investigación clínica, aportando altos niveles de evidencia, según el tipo de escenario en los que se aplique. Los EC tienen como objetivos, determinar asociación entre un factor de exposición y el desarrollo de alguna enfermedad o evento de interés, a partir de la estimación de riesgos; conocer la historia natural o el curso clínico de una enfermedad o de un evento de interés; determinar supervivencia; estudiar factores protectores y pronósticos. Los EC tienen diversas aplicaciones, por ejemplo: investigación de brotes epidemiológicos, estudios de causalidad, evaluación de intervenciones educacionales, etc. Teóricamente, la mejor aproximación es mediante un estudio de cohortes prospectivas; sin embargo, suelen exigir largos períodos de tiempo de seguimiento para obtener resultados útiles; por lo tanto, se puede recurrir a otras estrategias, como a los estudios retrospectivos y otros, que pueden resultar más factibles respecto de recursos y tiempos de seguimiento. El objetivo de este manuscrito fue generar un documento de estudio referente a descripción, metodología y aplicaciones de los EC en ciencias de la salud.

**Palabras clave:** estudios de cohorte; estudios longitudinales; estudios observacionales; cohortes retrospectivas; cohortes prospectivas; cohortes bidireccionales.

## Introducción

Los estudios de cohortes (EC), son estudios de carácter longitudinal, observacional y analíticos; en los que la (s) cohorte (s), se refiere (n) a un grupo de personas que comparten una característica previa-

mente definida; y que son seguidas en el tiempo. La etimología del término proviene del latín *cohortari* o arengar (que se refiere al número de hombres que podían escuchar juntos la voz del jefe que les dirigía la palabra)<sup>1</sup>.

Los EC proporcionan información respecto de la

patogénesis, particularmente, facilitan la comprensión de cómo los múltiples factores que actúan a lo largo del tiempo pueden determinar la etiología, historia natural y curso clínico de una enfermedad o evento de interés (EI); permitiendo estudiar la naturaleza dinámica de diversos factores de riesgo (FR) en el tiempo, para la aparición de una enfermedad o EI, con fines descriptivos, o con el propósito de probar hipótesis relacionadas con la enfermedad o EI<sup>2</sup>.

Por otra parte, representan una alternativa para el estudio de situaciones clínicas que suelen identificarse con otro tipo de diseños, como los estudios de casos y controles (asociación entre variables); y los ensayos clínicos (eficacia y efectividad de intervenciones); mejorando el nivel de la evidencia generada o reduciendo los costes del estudio respectivamente<sup>3</sup>.

El objetivo de este manuscrito fue generar un documento de estudio referente a la descripción, metodología y aplicaciones de los EC en ciencias de la salud.

## Historia

La utilización de los EC, refleja una necesidad por conocer la ocurrencia de eventos a lo largo del tiempo. En este sentido, los EC que conocemos hoy, corresponden a la evolución de las tablas de vida construidas a partir de datos de mortalidad con fines actuariales y demográficos, que surgieron entre 1600 y 1700. En 1662, en Londres, se realizó el primer análisis de causas de mortalidad; en 1855, investigaciones de tasas de mortalidad por cólera<sup>4</sup>; y en 1904 el primer estudio de seguimiento (en pacientes con tuberculosis)<sup>5</sup>.

En 1927, Wade Frost (escuela de medicina de la Universidad Johns Hopkins); realizó un ensayo sobre la aplicación de métodos epidemiológicos para el estudio de enfermedades crónicas<sup>6</sup>. Y fue él mismo, quien acuñó el concepto de cohorte, para estudiar los factores asociados a la mortalidad por tuberculosis en 1933. Para ello, aplicó encuestas a jefes de familias, estratificó datos vitales, estimó años-persona de experiencia de vida; y calculó tasas de enfermedad, determinando el riesgo de morir por tuberculosis en familias expuestas y no expuestas al contacto con tuberculosos<sup>7</sup>.

Las bases de los estudios de Frost inspiraron a otros para estudiar otros problemas. Es así como en 1940, se aplicaron estas metodologías para conducir un estudio del hábito de fumar de los médicos, para conocer las consecuencias del tabaquismo<sup>8</sup>; y en 1954, Whelpton realizó un EC retrospectiva para determinar las causas del aumento de la población tras el término de la Segunda Guerra Mundial en

mujeres nativas de Whelpton, conocido como “*Baby Boom*”<sup>9</sup>.

En esta misma época, comenzaron a realizarse los estudios de riesgos de radiación en sobrevivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki; y el conocido estudio de Framingham para conocer las causas de la enfermedad cardíaca, que, a su vez sirvieron de modelo para estudiar otras enfermedades crónicas<sup>10</sup>.

En 1974, se dio inicio al estudio poblacional de Maryland, almacenándose muestras biológicas de pacientes para detectar marcadores serológicos y evaluar potenciales factores predictivos del riesgo de cáncer de pulmón<sup>11</sup>, constituyéndose en la primera investigación de epidemiología molecular.

Actualmente el pensamiento analítico plasmado en esta cronología se aplica diversas áreas afines y de algún modo se han ido entrelazando con la investigación clínica y epidemiológica; lo que es de alta relevancia debido al desarrollo de los análisis estadísticos, informáticos y al “*Big Data*”; que han evolucionado a tal nivel, que se ha logrado realizar estudios integrados como epidemiología del cáncer. Situación en la que habrá que considerar una serie de hechos antes de decidir con que datos se realizarán los análisis; por ejemplo, características del paciente, la enfermedad, el genoma y el tratamiento, que podrían ayudar a la formulación de inferencias y optimizar gastos en salud<sup>12</sup>.

## Descripción de los estudios de cohorte

Los EC tienen como objetivos, determinar asociación entre un factor de exposición y el desarrollo de alguna enfermedad o EI, a partir de la estimación de riesgos; conocer la historia natural o el curso clínico de un EI; determinar supervivencia; estudiar factores protectores y pronósticos (Tabla 1).

Si bien en un comienzo los EC se denominaban indistintamente como estudios prospectivos, debido a que la información que caracterizaba a los individuos en las cohortes se registraba antes del inicio del EI. También eran conocidos como estudios de incidencia, porque se relacionaba con la medida básica de los casos nuevos de EI a lo largo del seguimiento<sup>1</sup>. No obstante, en la actualidad se denominan EC, concepto en que se incluyen EC prospectivos o concurrentes, EC históricas o retrospectivas y bidireccionales; además de otras variantes del diseño, las que dependen del origen, temporalidad y número de cohortes tomadas en cuenta<sup>13-16</sup>.

Los EC tienen ventajas y desventajas propias, las que se pueden apreciar con mayor detalle en la Tabla 2.

## DOCUMENTOS

Tabla 1. Objetivos de los estudios de cohortes

Características	Valoración del efecto	Ejemplo
Edad	Edad	Esperanza de vida al nacer independiente de la fecha de nacimiento de cada sujeto
Fecha nacimiento	Cohorte	Incidencia de cáncer de la vesícula biliar en mujeres nacidas entre 1963 y 1968
Exposición	Factor de riesgo	Cáncer de la vesícula biliar en mujeres con colecistolitiasis
Evento de interés	Pronóstico	Supervivencia actuarial global de mujeres con cáncer de la vesícula biliar intervenidas quirúrgicamente
Intervención preventiva	Prevención	Disminución de la incidencia de cáncer de la vesícula biliar después de implementar un programa de colecistectomía profiláctica en mujeres con colecistolitiasis de 30 a 40 años de edad

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los estudios de cohortes

Ventajas	Desventajas
Único método para determinar incidencia. Diseño ideal para estudiar historia natural, curso clínico y determinar riesgo	Alto coste económico y de tiempo (C. Concurrente)
Existe clara secuencia temporal de exposición y EI (por ende, permiten estudiar causalidad)	Requieren periodo de seguimiento Las pérdidas de seguimiento pueden alterar o invalidar los resultados
Permiten estudiar exposiciones poco frecuentes, enfermedades con resultados letales, EI poco frecuentes	No útiles para estudiar. EI poco frecuentes (se requiere de gran número de sujetos)
Se pueden evaluar de forma simultánea resultados múltiples, potencialmente asociados a una exposición	Resultados pueden afectarse por factores confundentes
Se puede determinar incidencia del EI para los expuestos y no-expuestos	Susceptibles de sesgos (de selección, de mal clasificación y de seguimiento)

EI: Evento de interés.

### Metodología de los estudios de cohortes

En los EC, se ha de definir la población de origen de la cual derivarán las cohortes elegibles para el estudio, de modo tal de poder obtener una inferencia causal adecuada. Además, se deben definir de forma clara y precisa, los criterios de inclusión y exclusión; lo que permitirá reclutar sujetos sin el EI en estudio, con algún riesgo de desarrollarlo<sup>3</sup>. Por ende, la cohorte de expuestos y la cohorte de no-expuestos han de ser similares en todos sus aspectos, excepto en que no han estado sometidos al factor que se estudia, y que en el momento de comenzar el seguimiento ambas cohortes no presentan el evento de interés. Por ejemplo, en un estudio de cohorte diseñado para comparar la capacidad de predictiva de desarrollo de diabetes mellitus gestacional, de distintos modelos pronósticos, incluyendo factores predictivos aplicables en el primer trimestre del embarazo; mujeres diabéticas tendrían que ser excluidas de la cohorte, debido a que ya no están en la fase de riesgo de desarrollarla<sup>17</sup>.

Por otra parte, la definición de exposición, así como los potenciales FR que podrían asociarse con el EI, deben ser coherentes con la hipótesis del estudio. Esto permitirá definir dos o más grupos (cohorte de expuestos y cohorte de no-expuestos). Además, una de las cohortes debe servir como grupo de referencia a la condición de estudio. Por ejemplo, en un estudio de cohorte diseñado para comparar la efectividad de sulfonilureas vs otros agentes hipoglicémicos orales, como complemento de la monoterapia con metformina en pacientes con diabetes tipo 2; la cohorte de referencia podría ser la compuesta por pacientes en tratamiento con sulfonilureas + metformina<sup>18</sup>.

La medición de la exposición se puede expresar en términos de personas o tiempo personal (el tiempo durante el cual una persona está expuesta a una intervención o un FR en particular). Es esencial contar con la medición completa y precisa hasta el fin del estudio para garantizar la validez de los resultados, aunque es aceptable una pérdida hasta del 20% de la cohorte<sup>19</sup>. En este sentido, es imperativo

decidir cuándo interrumpir la exposición; para lo cual existen dos enfoques de medición: “según lo tratado”, que se detiene cuando una sujeto deja de cumplir con la exposición; y de “intención de tratar”, hasta que el individuo experimenta el resultado de interés o se concluye el estudio, independientemente de los cambios en el estado de exposición real<sup>3</sup>.

Durante el período de seguimiento, las cohortes son observadas a lo largo del tiempo para cuantificar la aparición del EI en ambas cohortes. Observación que continúa hasta que ocurre una de las siguientes condiciones: se manifiesta el EI, los sujetos en estudio mueren; los sujetos se pierden durante el seguimiento, o el estudio finaliza<sup>1</sup>.

Una de las fortalezas de los EC, es la posibilidad de calcular medidas de asociación; que no son otra cosa que indicadores epidemiológicos que evalúan la fuerza con la que una determinada enfermedad o EI se asocia con un determinado factor de exposición, que se presume como su causa<sup>20-22</sup>. También, se pueden considerar como comparaciones de incidencias: incidencia del EI en expuestos al factor en estudio vs incidencia del EI en sujetos no expuestos al factor en estudio. Las medidas de asociación e impacto cuantifican la relación entre variables de exposición o FR; y la enfermedad o EI; es decir, la magnitud de la diferencia observada.

Las medidas de asociación más sólidas se calculan utilizando la incidencia, ya que ésta, permite establecer que el efecto del EI es posterior a la exposición. Para ello, se ha de construir una tabla de contingencia, en la que se detallan los datos del desarrollo o manifestación del EI en las cohortes de expuestos y no expuestos (Figuras 1 y 2).

De este modo, existen medidas de efecto y medidas de impacto. Ambas, permiten conocer magnitud cuantitativa de fuerza de asociación entre dos variables.

Se entiende como medidas de efecto, como aquellos que se basan en el cálculo de un cociente; por lo que permiten cuantificar discrepancias en la ocurrencia de un EI en grupos que difieren en la existencia de cierta variable. Estas son: la razón de tasas de incidencia o riesgo absoluto (RA) y el riesgo relativo (RR)<sup>21</sup>.

Se entiende como medidas de impacto, a aquellas que se basan en las diferencias. En general, indican la contribución de un determinado factor en la producción del EI entre los que están expuestos a él. Por este motivo, se dice que las medidas de impacto indican el riesgo de enfermar que podría evitarse si se eliminara la exposición<sup>23,24</sup>, y están representadas por: la reducción absoluta de riesgo (RAR), la

reducción relativa de riesgo (RRR), el número necesario a tratar (NNT), el número necesario a dañar (NND), entre otras<sup>21,25,26</sup>.

Por ende, cuando se lee un artículo en el que se comparan grupos, se ha de exigir que los resultados se reporten utilizando este tipo de herramientas, o que los autores al menos publiquen los datos con los cuales se puedan calcular las medidas de efecto e

		Exposición	
		Sí	No
Evento de interés	Sí	a	b
	No	c	d
Total		$m_1$	$m_0$

  

Incidencia de expuestos o RA-E ( $m_1$ ):	$a / (a + c)$
Incidencia de no-expuestos o RA-NE ( $m_0$ ):	$b / (b + d)$
RR:	$m_1 / m_0$
RAR o diferencia de incidencia acumulada:	$m_1 - m_0$
RRR:	$RAR / m_0$
NNT:	$1 / RAR$
NND:	$1 / AAR$

**Figura 1.** Cálculo de razón de riesgo en un estudio de cohortes.

a: Sujetos expuestos que desarrollan el EI; b: Sujetos no-expuestos que desarrollan el EI; c: Sujetos expuestos que NO desarrollan el EI; d: Sujetos no-expuestos que NO desarrollan el EI;  $m_1$ : Total de expuestos;  $m_0$ : Total de no-expuestos; RA-E: Riesgo absoluto o incidencia de expuestos; RA-NE: Riesgo absoluto o incidencia de no-expuestos; RR: Riesgo relativo; RRR: Reducción relativa del riesgo; RAR: Reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario a tratar; NND: Número necesario a dañar.

		Índice de masa corporal		
		Obesidad	Sobrepeso	Total
Morbilidad postoperatoria	Sí	56	32	88
	No	12	28	40
Total		68	60	128

  

Incidencia de expuestos o RA-E ( $m_1$ ):	$a / (a + b) = 0,64$
Incidencia de no-expuestos o RA-NE ( $m_0$ ):	$c / (c + d) = 0,30$
RR:	$m_1 / m_0 = 2,13$
RAR o diferencia de incidencia acumulada:	$m_1 - m_0 = 0,34$
RRR:	$RAR / m_0 = 1,13$
NNT:	$1 / RAR = 2,9$
NND:	$1 / AAR = 3,0$

**Figura 2.** Cálculo de razón de riesgo de desarrollar morbilidad posoperatoria en sujetos con obesidad o sobrepeso, sometidos a cirugía gastrointestinal electiva. RR: Riesgo relativo; RRR: Reducción relativa del riesgo; RAR: Reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario a tratar; NND: Número necesario a dañar.

impacto antes señaladas; para los cuales se requiere generar una tabla de contingencia que simplifica los cálculos<sup>21,24,27,28</sup>.

**Riesgo absoluto (RA).** O incidencia. Corresponde al número de sujetos que presentan el EI en un momento dado de tiempo (eventos nuevos) sobre el número de sujetos en riesgo en ese momento. Al calcular la probabilidad de presentar el EI en los expuestos, se obtiene el RA de los expuestos (RA-E). Por otra parte, al calcular la probabilidad de presentar el EI en los no-expuestos, se obtiene el RA de los no-expuestos (RA-NE). Este valor, se puede expresar como número absoluto o porcentaje<sup>21,27,28</sup> (Figuras 1 y 2).

**Riesgo relativo (RR).** Representa la fuerza de la asociación entre exposición y EI. Revela la probabilidad que se desarrolle el EI en los expuestos a un FR respecto de los no expuestos. Se calcula dividiendo la incidencia del EI en los expuestos (RA expuestos) entre la incidencia del EI en los no expuestos (RA no-expuestos). Un RR = 1, representa que el FR no modifica la probabilidad de ocurrencia del EI. Un RR > 1, indica cuanto mayor es la probabilidad del EI en los expuestos respecto de los no expuestos al FR. Un RR < 1, indica cuanto menor es la probabilidad de enfermar en los expuestos respecto de los no expuestos al “factor protector”. Siempre es recomendable presentar un RR con su respectivo intervalo de confianza del 95%, ya que esto permite conocer el intervalo en que se encuentra la verdadera magnitud del efecto estudiada y medida en el 95% los casos (determina el nivel de precisión)<sup>21,28,29</sup> (Figuras 1 y 2).

**Reducción absoluta de riesgo (RAR).** O Reducción Atribuible del Riesgo, o Riesgo Atribuible. Corresponde a la diferencia entre el riesgo en el grupo sin FR en estudio y el riesgo en el grupo con FR en estudio. Es decir, expresa la reducción del riesgo de aparición del EI en el grupo de sujetos con la intervención en estudio respecto de los sujetos que no reciben esta intervención, que reciben un placebo o una intervención diferente. Se calcula como la diferencia del RA o incidencia en el grupo no expuesto y el RA o incidencia en el grupo expuesto (diferencias de tasas de incidencia). Un RAR = 0, significa que no hay asociación entre el FR y el EI. Un RAR < 0, significa asociación, es decir que el FR se asocia a mayor ocurrencia del EI. Por último, un RAR > 0, significa asociación negativa, es decir que el FR se asocia a menor ocurrencia del EI<sup>21,29-31</sup> (Figuras 1 y 2).

**Reducción relativa de riesgo (RRR).** O fracción atribuible o diferencia relativa de riesgo. Útil para expresar la efectividad de una intervención. Corresponde al cociente entre la RAR y el riesgo del grupo no expuesto. Indica así que el riesgo del grupo tratado se reduce en un porcentaje del riesgo del grupo no expuesto<sup>29-31</sup> (Figuras 1 y 2).

**Número necesario a tratar (NNT).** Se define como el número de sujetos que hay que tratar con la intervención experimental para producir, o evitar, un evento adicional respecto a los que se producirían con la intervención estándar o el placebo. Por ende, es una medida útil para valorar el impacto de una intervención, y permite formular la magnitud del efecto de una intervención en términos comprensibles, facilitando así la toma de decisiones en salud<sup>32</sup>. Se calcula como el cociente entre 1 y el RAR (Figuras 1 y 2).

**Número necesario a dañar (NND).** Se define como el número de sujetos que deberían recibir la intervención experimental en lugar de la estándar o el placebo; para que un sujeto adicional obtenga un perjuicio. Por ello, también es una medida útil para valorar los efectos adversos de una intervención. Su aplicación tiene sentido cuando el riesgo del evento perjudicial es mayor en el grupo de intervención experimental respecto del grupo de intervención estándar. Significa que la intervención experimental consigue menos beneficios, o que genera mayores efectos adversos que la estándar o el placebo<sup>33</sup> (Figuras 1 y 2).

**Índice NNT/NND.** Sugiere relación de efectos beneficiosos en contraste con los efectos adversos de una intervención. Dicho de otra forma, este índice representa una valoración de la relación riesgo/beneficio; de tal forma que una relación menor a 1, podría indicar que los riesgos exceden los beneficios; y una relación mayor a 1 podría indicar que la intervención en estudio puede ser más beneficiosa que perjudicial<sup>34</sup>.

Los EC utilizados con mayor frecuencia son los prospectivos o concurrentes, retrospectivos o históricos y los bidireccionales<sup>35-37</sup>.

#### **Estudios de cohortes prospectivas o concurrentes**

En ellos se puede obtener información detallada, precisa y objetiva de la exposición, lo que permite estudiar el efecto en un subgrupo de sujetos sometidos a un determinado grado de exposición, incluso clasificar la exposición en diferentes grados para evaluar una posible relación causa-efecto<sup>38</sup>.

Se comienza con la definición de la exposición y el EI que se requiere estudiar. Posteriormente, se seleccionan los individuos a estudio, que sean representativos de la población a la cual posteriormente se extrapolarán los resultados del estudio. Se realiza la medición basal de las variables de interés en las cohortes que serán comparadas; y se comienza el seguimiento simultáneo de estas, por el tiempo necesario hasta que ocurra el EI<sup>19</sup>.

La cohorte de comparación puede ser interna o externa. En el primer caso, se estudia una sola cohorte, pero en ella se pueden distinguir dos sub-cohortes internas, una de expuestos y otra de no expuestos. El concepto de cohorte externa aplica cuando existen grupos distintos (uno expuesto y otro no expuesto al factor de estudio); luego, ambas cohortes son seguidas simultáneamente a través del tiempo<sup>39</sup>.

Y es justamente este seguimiento, el mayor desafío de este tipo de estudios; debido a que se emplea a un número importante de sujetos, durante períodos habitualmente prolongados de tiempo en ambas cohortes involucradas (debe ser el mismo en ambos grupos). Además, se establecen pautas idénticas de visitas y exploraciones, para evitar los efectos derivados de un mayor o menor control en una de las cohortes. Éstas, deben ser realizadas idealmente por personas externas, que no conozcan si los sujetos están expuestos o no, para minimizar sesgos de información<sup>40</sup>. Es por ello, que se considera que los EC prospectivos son poco eficientes para el estudio de EI con períodos de latencia prolongados, pues requieren de seguimientos muy largos; lo que incrementa de forma notable los costos<sup>41</sup>.

Para la obtención de datos se puede recurrir a diversas fuentes de información (historias clínicas, informes de alta hospitalaria, registros específicos, etc.), pero, independiente de la fuente de información, los investigadores deben utilizar las mismas fuentes en ambas cohortes<sup>40</sup>.

Por otra parte, se ha de considerar que la pérdida de sujetos durante el período de seguimiento, representa un tipo de sesgo especial de este tipo de estudios (Tabla 3). Esto ocurre especialmente en situaciones en las que la proporción de pérdidas es diferente en las cohortes en estudio. Por ello, es importante establecer criterios para prever y minimizar potenciales pérdidas; y si éstas ocurren, intentar obtener la máxima información posible sobre ellas y las causas que las generaron<sup>42</sup>.

Existe una serie de estrategias para analizar los datos en un EC. El uso de unas u otras, dependerán del objetivo del estudio. Un resumen de estas, se puede observar en la Tabla 4; así como en las Figuras 1, 2, 3 y 4.

#### ***Estudios de cohortes retrospectivas o históricas***

En estos casos, el investigador identifica las cohortes de sujetos según sus características registradas en el pasado, y reconstruye su experiencia con la enfermedad o EI; hasta un momento definido de tiempo, en el pasado más reciente o en el momento actual<sup>43</sup>.

En el período de seguimiento, se miden las posibles variables predictoras que pueden haber determinado los desenlaces producidos (tanto al comienzo como al final del estudio)<sup>44</sup>; lo que permite afirmar que la exposición o FR, precede a la enfermedad

**Tabla 3. Tipos de sesgos que pueden ocurrir en un estudio de cohortes<sup>45</sup>**

<b>Etapas</b>	<b>Tipos de sesgo</b>
Antes de comenzar el estudio	<i>Sesgo de selección.</i> Durante la fase de reclutamiento. Al seleccionar pacientes utilizar criterios rigurosos para evitar resultados confusos. Los pacientes deben proceder de la misma población general. Se asignan pacientes para estudiar cohortes utilizando criterios rigurosos
Durante la conducción del estudio	<p><i>Sesgo del entrevistador o reclutador.</i> Se debe estandarizar la interacción del entrevistador con el paciente. Un ejemplo es: Encuestador ciego al estado de exposición</p> <p><i>Sesgo en la cronología.</i> Los estudios prospectivos pueden eliminar el sesgo cronológico. Evite utilizar controles históricos (confusión por tendencias seculares).</p> <p><i>Sesgo de información.</i> Utilice fuentes de datos objetivas siempre que sea posible. Al utilizar fuentes de datos subjetivos, corrobore con la historia clínica</p> <p><i>Sesgo de seguimiento.</i> Se recomienda diseñar cuidadosamente el plan para los pacientes con pérdida de seguimiento antes del estudio. Definir claramente la exposición antes del estudio. Considere la estratificación de los grupos</p>
Después de la recolección de datos	<i>Sesgo de confusión.</i> Los factores de confusión conocidos pueden controlarse con el diseño del estudio (diseño de casos y controles o aleatorización) o durante el análisis de datos (regresión)

Tabla 4. Estrategias para el análisis de los estudios de cohortes

	Análisis de supervivencia	Análisis tiempo-persona
Tamaño de muestra	Relativamente pequeño	Relativamente grande
Número de eventos	Frecuente	Poco frecuente
Escala temporal	Única	Única o múltiple
Medidas de incidencia	Probabilidad	Tasa
Análisis unifactorial	Comparación de curvas de supervivencia Prueba de <i>log-rank</i> Razón de riesgos	Comparación de tasas Razón de tasas
Análisis multifactorial	Regresión de Cox	Regresión de Poisson

	Expuestos	No expuestos
Casos	a	b
Tiempo persona	tp-e	tp-ne
Tasas	$T_{11}$	$T_{10}$

  

Tasa de incidencia de expuestos o RA-E ( $T_{11}$ ):	$a / tp_e$
Tasa de incidencia de no-expuestos o RA-NE ( $T_{10}$ ):	$b / tp_{ne}$
Razón de tasas:	$T_{11} / T_{10}$

**Figura 3.** Cálculo de razón de tasas de incidencia. a: Sujetos expuestos que desarrollan el EI; b: Sujetos no-expuestos que desarrollan el EI; tp-e: Tiempo-persona de seguimiento de los expuestos que desarrollaron el EI; tp-ne: Tiempo-persona de seguimiento de los no-expuestos que desarrollaron el EI;  $T_{11}$ : Tasa de incidencia de los expuestos;  $T_{10}$ : Tasa de incidencia de los no-expuestos; RA-E: Riesgo absoluto o incidencia de expuestos; RA-NE: Riesgo absoluto o incidencia de no-expuestos.

	Expuestos	No expuestos
Casos	56	32
Tiempo persona *	721	1332
Tasas	0,077	0,024

  

Tasa de incidencia de expuestos o RA-E ( $T_{11}$ ):	$a / tp_e = 0,077$
Tasa de incidencia de no-expuestos o RA-NE ( $T_{10}$ ):	$b / tp_{ne} = 0,024$
Razón de tasas:	$T_{11} / T_{10} = 3,2$

**Figura 4.** Cálculo de razón de tasas de incidencia de desarrollar morbilidad posoperatoria en sujetos con obesidad o sobrepeso, sometidos a cirugía gastrointestinal electiva. a: Sujetos expuestos que desarrollan el EI; b: Sujetos no-expuestos que desarrollan el EI; tp-e: Tiempo-persona de seguimiento de los expuestos que desarrollaron el EI; tp-ne: Tiempo-persona de seguimiento de los no-expuestos que desarrollaron el EI;  $T_{11}$ : Tasa de incidencia de los expuestos;  $T_{10}$ : Tasa de incidencia de los no-expuestos; RA-E: Riesgo absoluto o incidencia de expuestos; RA-NE: Riesgo absoluto o incidencia de no-expuestos. \*Días-persona.

o EI. Las diferencias principales con los EC prospectivos o concurrentes, son: la identificación de la cohorte, las mediciones basales, el seguimiento y los desenlaces, ya que estos ya se han producido cuando se inicia el estudio<sup>36,37</sup>.

Sin embargo, este tipo de diseño presenta una gran limitación, que se asocia con la calidad de la información recolectada, ya que se obtiene a partir de registros clínicos u otras fuentes de información anteriores, que como se sabe, representan fuentes de sesgos de información y memoria frecuentes<sup>45</sup>. Otras limitaciones se relaciona con el tiempo de exposición (si se ha producido muchos años antes del estudio, su medición puede ser difícil y tal vez solo pueda realizarse una clasificación en grandes grupos, sin poder diferenciar los grados de exposición, generando así, errores de medición). Por otro lado, dado que el investigador utiliza información que se recolectó con otros fines, la calidad de los registros puede no ser suficiente, los datos pueden estar incompletos, imprecisos o medidos de forma diferente al objetivo en estudio<sup>43</sup>. No obstante lo anteriormente señalado, la ventaja de este tipo de diseños es que requiere menos tiempo y costo para su realización (respecto de los EC prospectivos); siempre y cuando, la información sobre la exposición previa esté disponible, y que ésta sea de buena calidad<sup>37</sup>.

En virtud de lo anteriormente señalado, es que los estudios de cohortes pueden generar diferente nivel de evidencia según sus características propias y según en qué tipo de escenario clínico se desarrolló la investigación para la que fueron utilizados como diseño<sup>46</sup> (Tabla 5).

En un próximo artículo (complementario a este), nos referiremos a otras variantes de los EC, como los EC bidireccionales, las cohortes fijas (o cerradas) y dinámicas (o abiertas); y a los estudios de casos y controles anidados en una cohorte.

Tabla 5. Niveles de evidencia de los distintos tipos de escenarios según ámbito de la investigación clínica<sup>46</sup>

Tipo de estudios	Escenario			
	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Prevalencia y diagnóstico diferencial
RS de estudios de cohortes concurrentes o prospectivas	2a	1a	---	1a
RS de estudios de cohortes históricas o retrospectivas	---	2a	---	2a
Estudio de cohortes concurrentes o prospectivas	2b	1b	1b	2b
Estudio de cohortes históricas o retrospectivas	4	2b, 4	---	---

Rs: revisión sistemática. Resumen de los niveles de evidencia según sackett (2000); y del *oxford centre for evidence-based medicine* (2009).

### Aplicaciones de los estudios de cohortes

La utilización de los EC ha ido aumentando, debido a las ventajas que ofrece respecto de la posibilidad de describir la historia natural o el curso clínico de una enfermedad o de un EI; además de estimar relaciones causales entre una exposición y un EI; por lo que resulta particularmente eficiente para el estudio de EI poco frecuentes. Entre sus aplicaciones destacan:

#### Investigación de brotes epidemiológicos

En estos casos, los EC suelen ser retrospectivos porque tanto el brote como la posible exposición ya ocurrieron. El objetivo es determinar qué exposiciones ocurrieron en las cohortes en el pasado para explicar los casos de enfermedad. Por ejemplo, la investigación epidemiológica y serológica del brote de *Campylobacter jejuni* transmitido por agua en una ciudad danesa en 2009<sup>47</sup>.

#### Estudios de causalidad

En estos casos, los EC suelen ser prospectivos. Por ejemplo, en el ámbito de la infectología, el estudio de bacteriemias por *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, en población adulta, realizado en Viena<sup>48</sup>. O, en el ámbito de la psicopatología y psiquiatría, el estudio de psicopatología y migraña realizado con una cohorte de adultos jóvenes de Zurich<sup>49</sup>.

#### Evaluación de intervenciones en educación

Se pueden conducir EC prospectivos y bidireccionales. Cobran especial interés cuando se desea evaluar el efecto de intervenciones educativas. Por ejemplo, el estudio que evaluó el desempeño en exámenes de pregrado de estudiantes de medicina, que rotaron en hospitales terciarios vs quienes

rotaron por hospitales más pequeños y entornos comunitarios<sup>50</sup>.

#### Otras aplicaciones

Es interesante mencionar el uso de bases de datos a gran escala, también denominadas “Big-Data”, que permite realizar investigación biomédica y de gestión en salud, con un alto volumen de datos respecto de diversidad biológica, clínica, ambiental y de estilos de vida de grandes grupos de sujetos, en uno o diversos puntos temporales. Estos datos provienen de diversas fuentes, como registros electrónicos de salud, registros de pacientes y bases de datos de mediciones, estudios clínicos publicados, indicadores socioeconómicos, información ocupacional, aplicaciones móviles o monitoreo ambiental, etc.<sup>51,52</sup>. En este aspecto, un ejemplo a seguir, es la experiencia del gobierno danés, que ha recopilado más de 200 bases de datos (algunas iniciadas en 1930), que incluyen desde registros médicos hasta datos socioeconómicos sobre empleos y salarios; que han permitido realizar investigaciones de gran impacto para el Estado (cuando un país entero es una cohorte)<sup>53</sup>.

### Instrumentos para reportar resultados y evaluar los EC

A pesar de ser un diseño utilizado con cierta frecuencia para reportar resultados en revistas biomédicas, existen pocos instrumentos para este fin. A la fecha, se ha reportado el uso de dos listas de verificación (STROBE y MOOSE) y dos escalas de calidad metodológica (MInCir-terapia y MInCir-pronóstico)<sup>54</sup>; las que se mencionan y describen someramente a continuación.

**Iniciativa STROBE** (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Se

publicó en 2007 y fue actualizado en 2008. Es una lista de chequeo compuesta por 22 ítems distribuidos en 6 dimensiones (título, resumen, introducción, metodología, resultados y discusión), que deben ser consideradas en la comunicación de resultados utilizando diseños observacionales (estudios transversales, estudios de casos y controles; y EC)<sup>55</sup>.

**Propuesta MOOSE** (Meta-analysis of observational studies in epidemiology). Se publicó en 2000. Es una propuesta para el reporte de meta-análisis de estudios observacionales, que consiste en una lista de comprobación de datos específicos que incluyen estrategia de búsqueda, métodos, resultados, discusión y conclusión<sup>56</sup>.

**Escala MInCir-terapia** (Metodología de Investigación en Cirugía). El grupo MInCir, publicó en 2009, una propuesta válida y confiable, para la realización de RS y meta-análisis en escenarios de terapia, prevención, etiología y daño; con diferentes tipos de diseños (incluidos los EC). Permite evaluar calidad metodológica. Está compuesta por 3 dominios (diseño del estudio, tamaño de la población estudiada y metodología empleada en el estudio) y 7 ítems<sup>57,58</sup>.

**Escala MInCir-pronóstico** (Metodología de Investigación en Cirugía). El grupo MInCir, publicó en 2009, una propuesta válida y confiable, para la realización de RS y meta-análisis en escenarios de pronóstico, historia natural y curso clínico; con diferentes tipos de diseños (incluidos los EC). Permite evaluar calidad metodológica. Está compuesta por 4 dominios (diseño del estudio; tamaño de la población estudiada; metodología empleada en el estudio; y análisis y conclusiones) y 11 ítems<sup>59,60</sup>.

## Ejemplos

### **Estudios de cohortes prospectivas o concurrentes:**

**Tratamiento de la cavidad residual durante la cirugía de la hidatidosis hepática: estudio de cohorte de capitonaje vs omentoplastia**<sup>61</sup>. Se reclutaron 88 pacientes operados por hidatidosis hepática (HH), en los que quedó cavidad residual. En 48, la cavidad residual fue tratada con omentoplastia (expuestos); y en 40, con capitonaje (no expuestos). La variable resultado fue el desarrollo de morbilidad posoperatoria (MPO); la que se observó tras un seguimiento de hasta 84 meses. No se constató la presencia de factores confundentes. El riesgo absoluto de MPO para la cohortes fue 0,1875 y 0,025 (omentoplastia

y capitonaje respectivamente;  $p = 0,044$ ); con un riesgo relativo de 0,13 (IC de 95% 0,03; 0,70); lo que significa que el capitonaje se comporta como un factor protector del desarrollo de MPO en pacientes con HH<sup>61</sup>.

**Rotura intrabiliar de equinocosis hepática como FR para el desarrollo de MPO. Estudio de cohorte**<sup>62</sup>. Se reclutaron 252 pacientes operados por HH: 156 con comunicaciones biliares (expuestos) y 96 sin comunicaciones biliares (no expuestos). La variable de exposición fue presencia de comunicaciones biliares (presente o ausente; y en segundo análisis categorizada en ausente/una/dos o más); y la variable resultado fue desarrollo de MPO considerada de forma dicotómica. Se constató una incidencia global de MPO de 17,1% (21,8% en el grupo con comunicaciones; y 9,4% en el grupo sin comunicaciones [ $p = 0,011$ ]). El riesgo relativo ajustado fue 3,4 (IC de 95% 2,64; 4,18); lo que permitió concluir que la presencia de dos o más comunicaciones biliares es un FR para el desarrollo de MPO en pacientes con HH<sup>62</sup>.

### **Estudios de cohortes retrospectivas o históricas:**

**Comparación de los resultados de la apendicectomía entre los cirujanos senior y residentes de cirugía general**<sup>63</sup>. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados de las apendicectomías realizadas por los cirujanos senior con los realizados por residentes. Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes > 16 años operados por apendicitis aguda entre 2008 y 2015, en el departamento de cirugía general de un hospital docente. La variable resultado fue la tasa de complicaciones posoperatorias tempranas y tardías. Otra variables de interés fueron: tiempo transcurrido desde urgencias hasta el quirófano, duración de la cirugía, técnica quirúrgica (abierta o laparoscópica), uso de grapadoras laparoscópicas, y duración de antibióticos posoperatorio. 1.101 apendicectomías fueron realizadas por cirujanos seniors (cohorte 1) y 548 por residentes (cohorte 2). No se verificaron diferencias significativas en ninguna de las variables en estudio, con excepción del tiempo quirúrgico, que fue significativamente menor en la cohorte 1 ( $39,9 \pm 20,9$  vs  $48,6 \pm 20,2$  minutos ( $p < 0,001$ ))<sup>63</sup>.

**Colecistectomía laparoscópica versus asistida por robot: un estudio de cohorte retrospectiva**<sup>64</sup>. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados de colecistectomía laparoscópica y robótica. Para ello, se comparó una cohorte de 147 pacientes in-

tervenidos vía laparoscópica con otra de 179 sujetos intervenidos con asistencia robótica. Ambos grupos eran comparables en términos de edad, proporción de sexos, indicación de colecistectomía, e índice de masa corporal. De los resultados, destaca que en ambas cohortes se verificaron tiempos quirúrgicos, pérdidas hemáticas, número de conversiones a cirugía abierta, desarrollo de complicaciones mayores y tiempos de hospitalización similares (todos con valores de  $p > 0,9$ )<sup>64</sup>.

## Conclusiones

En este artículo se revisó en qué consisten los EC y su historia, para destacar como han ido evolucionando analíticamente, en la medida que se integran nuevas herramientas bioestadísticas e informáticas, *en pro* de resolver un problema, en diversas escenarios.

El foco es el problema, donde el investigador deberá buscar la mejor forma de resolverlo, o comprenderlo, de acuerdo a su naturaleza y el contexto, pero manteniendo recomendaciones en cuanto a sus desventajas, limitaciones y sesgos, para asegurar la validez de sus resultados, ya que los diversos estudios en las distintas disciplinas, muchos de ellos con variaciones al modelo tradicional, han servido de

experiencia para considerar puntos metodológicos clave que pueden anular la validez y confiabilidad de los estudios, y evitar su consecuente extrapolación a la población.

Teóricamente, la mejor aproximación es mediante un estudio de cohortes prospectivas; sin embargo, suelen exigir largos períodos de tiempo de seguimiento para obtener resultados útiles; por lo tanto, se puede recurrir a otras estrategias, como a los estudios retrospectivos y otros, que pueden resultar más factibles respecto de recursos y tiempos de seguimiento.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Financiación:** Ninguna.

**Conflictos de interés:** no hay.

## Bibliografía

- Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Cohort studies. Methodology, biases, and application. *Salud Publica Mex.* 2000;42:230-41.
- Samet JM, Muñoz A. Evolution of the cohort study. *Epidemiologic Reviews.* 1998;20:1-14.
- Gamble JM. An introduction to the fundamentals of cohort and case-control studies. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67:366-72.
- Cerda J, Valdivia G. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Rev Chil Infectol.* 2007;24:331-4.
- Morabia A. A history of Epidemiologic Methods and Concepts. 2004, Springer Basel AG, Switzerland.
- Gordon Smith CE. Disease and discovery: a history of the Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, 1916-1939. *Med Hist.* 1988;32:221-2.
- Comstock GW. Cohort analysis: W.H. Frost's contributions to the epidemiology of tuberculosis and chronic disease. *Soz Praventivmed.* 2001;46:7-12.
- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ.* 2004;328(7455):1529-33.
- Treloar AE. Cohort Fertility: Native White Woman in the United States. *Am J Public Health Nations Health.* 1955;45:522.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979;241:2035-8.
- Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, Helsing KJ, Rider AA, Brookmeyer R. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med.* 1986;315:1250-4.
- Lorgelly PK, Doble B, Knott RJ; Cancer 2015 Investigators. Realising the Value of Linked Data to Health Economic Analyses of Cancer Care: A Case Study of Cancer 2015. *Pharmacoeconomics.* 2016;34:139-54.
- Delgado-Rodríguez M, Sillero M. Review: hybrid designs of cohort studies and case control studies. *Gac Sanit.* 1995;9:42-52.
- DiPietro NA. Methods in epidemiology: observational study designs. *Pharmacotherapy.* 2010; 30:973-84.
- Ohneberg K, Wolkewitz M, Beyersmann J, Palomar-Martínez M, Olaechea-Astigarraga P, Álvarez-Lerma F, et al. Analysis of Clinical Cohort Data Using Nested Case-control and Case-cohort Sampling Designs. A Powerful and Economical Tool. *Methods Inf Med.* 2015;54:505-14.
- Kim WS. A new comparison of nested case-control and case-cohort designs and methods. *Eur J Epidemiol.* 2015;30:197-207.
- Lamain-de Ruitter M, Kwee A, Naaktgeboren CA, de Groot I, Evers IM, Groenendaal F, et al. External validation of prognostic models to predict risk of

## DOCUMENTOS

- gestational diabetes mellitus in one Dutch cohort: prospective multicentre cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4338.
18. Strongman H, D'Oca K, Langerman H, Das R. Comparison of diabetes-associated secondary healthcare utilization between alternative oral antihyperglycaemic dual therapy combinations with metformin in patients with type 2 diabetes: An observational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:573-80.
  19. Manterola C, Otzen T. Estudios observacionales: Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Int J Morphol*. 2014;32:634-45.
  20. Mirón Canelo JA, Alonso Sardón M. Medidas de frecuencia, asociación e impacto en investigación aplicada. *Med Segur Trab*. 2008;54:93-102.
  21. Manterola C, Otzen T. Valoración clínica del riesgo, interpretación y utilidad práctica. *Int J Morphol*. 2015; 33:842-9.
  22. Otzen T, Manterola C, García-Domínguez M. How to evaluate and interpret a scientific article about therapy or therapeutic procedures? *Int J Morphol*. 2017;35:776-84.
  23. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública Méx*. 2000;42:337-48.
  24. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología clínica. Aspectos fundamentales*. 2ª Edición. Elsevier Masson, España, 2003.
  25. Replegle WH, Johnson WD. Interpretation of absolute measures of disease risk in comparative research. *Fam Med*. 2007;39:432-5.
  26. Akobeng AK. Understanding measures of treatment effect in clinical trials. *Arch Dis Child*. 2005;90:54-56.
  27. Díaz VP. Metodología de la investigación científica y bioestadística para profesionales y estudiantes de ciencias de la salud, 2ª ed., RIL® editores Santiago-Chile. 2009.
  28. Manterola C, Cortés M. Cómo valorar e interpretar un artículo sobre tratamiento o procedimientos terapéuticos. *Rev Chil Cir*. 2010;62:639-48.
  29. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento (I): reducción absoluta del riesgo, reducción relativa del riesgo y riesgo relativo. *Semergen*. 2000;26:535-6.
  30. Blume J, Peipert JF. What your statistician never told you about P-values. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10:439-44.
  31. Faulkner C, Fidler F, Cumming G. The value of RCT evidence depends on the quality of statistical analysis. *Behav Res Ther*. 2008;46:270-81.
  32. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310:452-54.
  33. Sierra F. Evidence-Based Medicine (EBM) in practice: applying number needed to treat and number needed to harm. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1661-3.
  34. Viscaino G, Viscaino-Carruyo J. El número necesario a tratar como medida de efecto en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Invest Clín (Maracaibo)*. 2012;53:16-27.
  35. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J*. 2003; 20:54-60.
  36. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective *versus* retrospective. *Nephron Clin Pract*. 2009;113:c214-7.
  37. Kaushal K. Prospective cohort *versus* retrospective cohort studies to estimate incidence. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:828.
  38. Arguedas-Arguedas O. Tipos de diseño en estudios de investigación biomédica. *Acta méd costarric*. 2010;52:16-8.
  39. Bel Ferré M, Inglés Novell M, Moreso Piñol N. Estudios de cohorte. *Fisioterapia*. 2009;31:218-23.
  40. Millán Guerrero R, Trujillo Hernández B, Caballero Hoyos J. Introducción a la Epidemiología Clínica y Estadística. Editorial Universidad de Colima, 2015.
  41. Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Revista Salud Pública de México*. 2000;42:144-54.
  42. Donis Hernández JH. Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Avan Biomed*. 2013;2:76-99.
  43. Klebanoff MA, Snowden JM. Historical (retrospective) cohort studies and other epidemiologic study designs in perinatal research. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:447-50.
  44. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Clinical research XI. From the clinical judgment to the case and controls design. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:505-10.
  45. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *Int J Morphol*. 2015;33:1156-64.
  46. Manterola T, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol*. 2014;31:705-18.
  47. Kuhn KG, Falkenhorst G, Emborg HD, Ceper T, Torpdahl M, Krogfelt KA, et al. Epidemiological and serological investigation of a waterborne *Campylobacter jejuni* outbreak in a Danish town. *Epidemiol Infect*. 2017;145:701-9.
  48. Berger J, Diab-Elschahawi M, Blacky A, Pernicka E, Spertini V, Assadian O, et al. A matched prospective cohort study on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bloodstream infections: Extended perspectives beyond resistance. *Am J Infect Control*. 2010;38:839-45.
  49. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and Psychopathology: Results of the Zurich Cohort Study of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:849-53.
  50. Worley P, Esterman A, Prideaux D. Cohort study of examination performance of undergraduate medical students learning in community settings. *BMJ*. 2004;328(7433):207-9.
  51. Fernández-Luque L, Bau T. Health and social media: Perfect storm of information. *Healthc Inform Res*. 2015;21:67-73.
  52. Auffray C, Balling R, Barroso I, Bencze L, Benson M, Bergeron J, et al. Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan. *Genome Med*. 2016;8:71.
  53. Frank L. Epidemiology. When an entire country is a cohort. *Science*. 2000;287(5462):2398-9.
  54. Manterola C, Otzen T, Lorenzini N, Díaz A, Torres-Quevedo R, Claros N. Iniciativas Disponibles para el Reporte de Resultados en Investigación Biomédica con Diferentes Tipos de Diseño. *Int J Morphol*. 2013;31:945-56.
  55. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement:

- guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:344-9.
56. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. 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.
57. Manterola C, Vial M, Pineda V, Sanhueza A. Systematic review of literature with different types of designs. *Int J Morphol.* 2009;27:1179-86.
58. Manterola C, Cartes-Velasquez R, Otzen T. Instructions for the Use of MInCir Scale to Assess Methodological Quality in Therapy Studies. *Int J Morphol.* 2015;33:1463-7.
59. Manterola C, Cartes-Velásquez R, Otzen T. Instructions for the Use of MInCir Scale to Assess Methodological Quality in Prognosis Studies. *Int J Morphol.* 2015;33:1553-8.
60. Manterola C, Zavando D, Cartes-Velásquez R, Otzen T, Sanhueza A. Initial Validation of a Scale to Measure Methodological Quality in Prognosis Studies. The MInCir Proposal. *Int J Morphol.* 2018;36:762-7.
61. Manterola C, Roa JC, Urrutia S; MINCIR Group. Treatment of the residual cavity during hepatic hydatidosis surgery: a cohort study of capitonnage vs omentoplasty. *Surg Today* 2013;43:1412-8.
62. Manterola C, Vial M, Sanhueza A, Contreras J. Intrahepatic rupture of hepatic echinococcosis, a risk factor for developing postoperative morbidity: a cohort study. *World J Surg.* 2010;34:581-6.
63. Ayloo S, Roh Y, Choudhury N. Laparoscopic versus robot-assisted cholecystectomy: a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2014;12:1077-81.
64. Siam B, Al-Kurd A, Simanovsky N, Awesat H, Cohn Y, Helou B, et al. Comparison of Appendectomy Outcomes Between Senior General Surgeons and General Surgery Residents. *JAMA Surg.* 2017;152:679-85.