

Juan O. Talavera,
Rodolfo Rivas-Ruiz

Investigación clínica X

Del juicio clínico al diseño de cohorte

Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica,
Coordinación de Investigación en Salud,
Centro Médico Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan O. Talavera.
Correo electrónico: jotalaverap@uaemex.mx

Resumen

Después del ensayo clínico, el segundo diseño de investigación con mayor calidad de información es la cohorte. Si bien no se cuenta con la posibilidad de asignación de la maniobra, se tiene la oportunidad de contar con el seguimiento de los sujetos a lo largo del tiempo. Cualquier investigación que intenta explicar el fenómeno de causalidad corre el riesgo de caer en sesgos, sin embargo, las particularidades de los estudios de cohorte intentan evitarlos. Sus principales características son: 1. Ser observacional, donde el investigador solo mide la presencia de la maniobra, característica que divide a los sujetos en expuestos y no expuestos; 2. Ser longitudinal, lo que ofrece la oportunidad de seguir al sujeto a lo largo del tiempo, documentando la secuencia temporal de aparición de los componentes del fenómeno de causalidad. 3 Tener direccionalidad en las mediciones, lo que genera la existencia de cohortes prolectivas, retrolectivas y retroprolectivas; las primeras son las de mayor calidad por contar con la medición en tiempo real de las variables de interés. 4. Ser comparativo.

Palabras clave

estudios de cohortes
estudios de seguimiento
estudios longitudinales
estudios prospectivos
estudios retrospectivos

Summary

The second research design with higher quality of information, only after the clinical trial is the cohort, although it does not have the possibility of assigning the maneuver, it has the opportunity to follow subjects over time. Any research that tries to explain the phenomenon of causality runs the risk of bias, however, the characteristics of the cohort studies try to avoid them. Its main features are: 1. Be observational, where the researcher only measures the presence of the maneuver, characteristic that divides subjects into exposed and unexposed. 2. Be longitudinal, which provides the opportunity to track the subject through time documenting the temporal sequence of components occurrence. 3. The directionality in measurements, generating what we know as prolective, retrolective and retro-prolective cohort studies; the former is the one with the highest quality as a result of the measurement of the variables in real time. 4. Be a comparative study.

Key words

cohort studies
follow-up studies
longitudinal studies
prospective studies
retrospective studies

El estudio de cohorte se caracteriza por el seguimiento de un grupo de sujetos con características similares a lo largo del tiempo. Después del ensayo clínico, es el segundo diseño de investigación con mayor calidad en la obtención de información. Si bien no se cuenta con la posibilidad de asignación de la maniobra propia del ensayo clínico, se tiene la oportunidad de disponer del seguimiento de los sujetos a lo largo del tiempo y, en consecuencia, con la congruencia de medir la maniobra antes de la aparición del desenlace (maniobra ob-

servacional dado que no es asignada por el investigador; también es conocida como medir la exposición).

Es importante mencionar que cualquier estudio de investigación que intenta explicar el fenómeno de causalidad corre el riesgo de caer en sesgos, ya sea al definir el estado basal (por ensamble inadecuado y sesgo de susceptibilidad), durante la maniobra (sesgo de ejecución) o al medir el desenlace (sesgo de detección y sesgo de transferencia), según se muestra en las figuras 1a, 1b y 1c, descritas previa-

mente en “Investigación clínica III” e “Investigación clínica IX”, de esta misma serie. Sin embargo, las características de los estudios de cohorte intentan evitarlos.

Características principales (cuadro I)

Exposición a la maniobra

Se trata de un estudio observacional, por lo que el investigador solo puede medir la exposición a la maniobra, a diferencia del ensayo clínico, en el que el investigador la asigna. Hay que mencionar que si bien el ensayo clínico es el diseño ideal para evaluar una maniobra terapéutica, en la actualidad se acepta la evaluación de esta por medio de estudios observacionales como el de cohorte (se puede evaluar el efecto de un fármaco indicado por alguien ajeno al investigador, por ejemplo, los estudios fase IV). Incluso resulta el modelo ideal cuando se busca evaluar una maniobra que no puede ser asignada por el investigador por aspectos éticos.

Es importante mencionar que la maniobra divide a la cohorte en los grupos por comparar; en su estado basal, los sujetos conforman la cohorte como un solo grupo que comparte características similares, y con la maniobra principal se distribuyen en *expuestos* y *no expuestos*. Se deberá estimar el efecto de la variable principal sobre el estado basal para generar el desenlace, siempre ajustando por las variables de confusión que se pueden presentar en el estado basal (ensamble inadecuado y sesgo de susceptibilidad) o durante la

acción de la maniobra principal (sesgo de ejecución). En un ensayo clínico se busca controlar las variables confusoras a mediante la asignación aleatoria de la maniobra, posibilidad que no existe en el diseño de cohorte, razón por la que se debe ser acucioso en la medición de posibles variables confusoras.

Seguimiento del sujeto

La segunda y más importante característica de este diseño es su carácter *longitudinal*, es decir, existe seguimiento del sujeto en estudio, con la medición de la o las variables de interés a lo largo del tiempo, de tal forma que puede documentarse el cambio (por ejemplo, de valores de glucosa) o la aparición de la variable de interés (por ejemplo, infarto, muerte, evento adverso).

Durante el seguimiento de la cohorte, existe la posibilidad de incluir sujetos en un momento similar dentro del curso clínico de su enfermedad —generalmente al inicio, lo que se conoce como una *cohorte de inicio* o *incipiente*—, y de seguirlos en forma homogénea durante un tiempo previamente establecido, ya sea hasta el fin del periodo de seguimiento o hasta el desenlace. En estos casos el estudio se conoce como de *cohorte cerrada*, caracterizado por contar con periodos similares de seguimiento (figura 2a). En contraparte, existe la *cohorte abierta* o *dinámica*, cuando se acepta la inclusión y salida de los sujetos de estudio en distintos momentos durante el curso clínico de la enfermedad, en cuyo caso se cuenta con periodos de seguimiento heterogéneos (figura 2b).

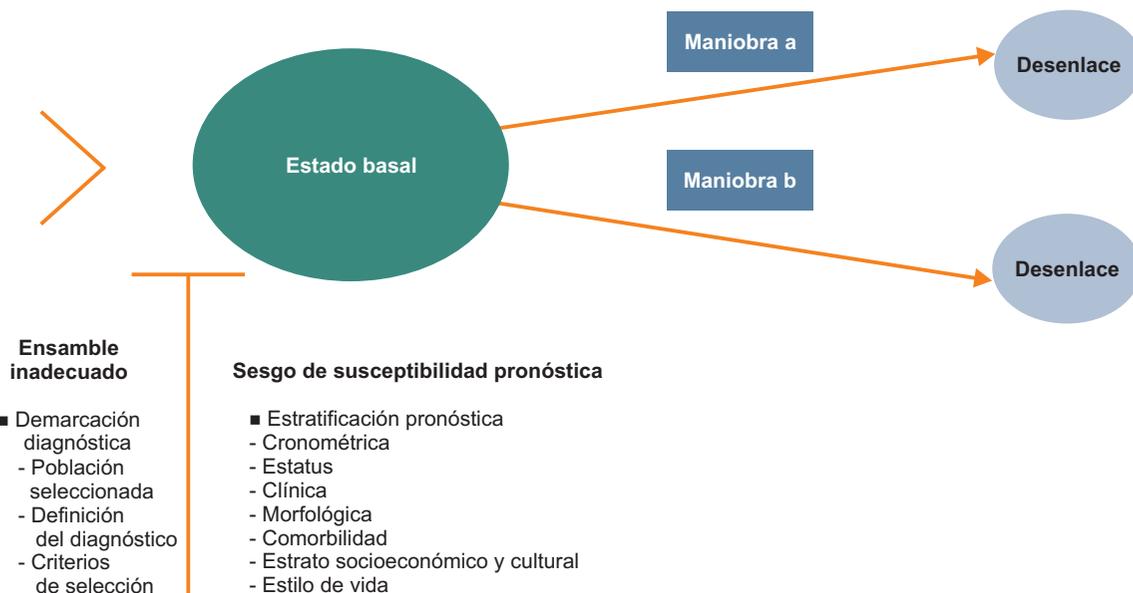


Figura 1a | Características por considerar para evitar un ensamble inadecuado y el sesgo de susceptibilidad

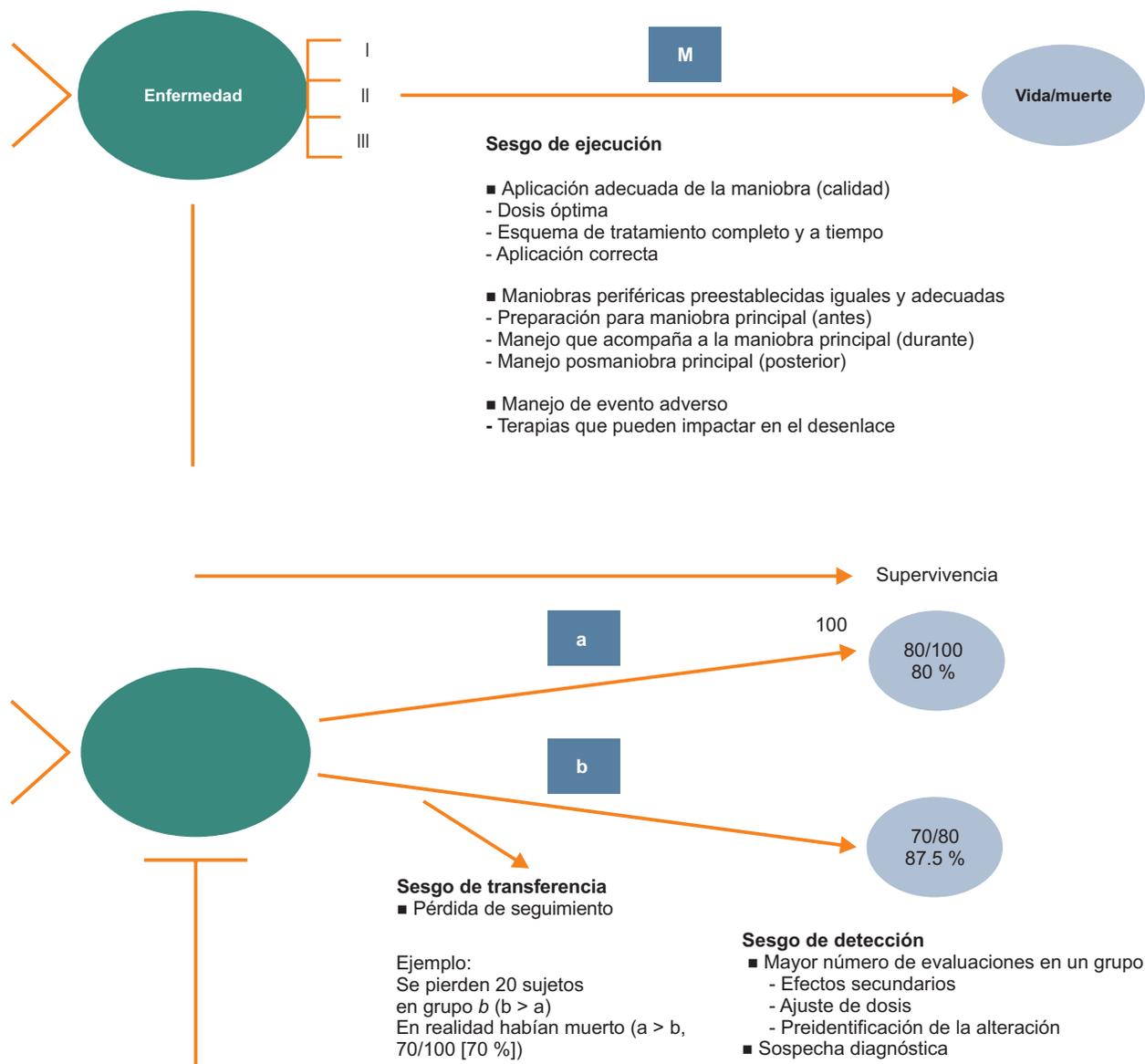


Figura 1c|Características por considerar para evitar el sesgo de detección y transferencia

Dado el seguimiento de los sujetos de estudio, existe la probabilidad de que se presente el sesgo de ejecución si no se dispone de una maniobra homogénea y constante al interior de cada grupo y ante maniobras periféricas heterogéneas entre los grupos. Además, al ser un diseño que implica seguimiento de sujetos en el tiempo, la posibilidad de que ocurran pérdidas de ellos es elevada, lo que provoca un sesgo de transferencia. Finalmente, debe mencionarse que particularmente en las cohortes dinámicas se puede propiciar el ensamble inadecuado o el sesgo de susceptibilidad, al incluir a sujetos con menor o mayor probabilidad de sufrir el desenlace, por ejemplo, al incluir en periodos posteriores al estado basal solo a sobrevivientes (*cohorte de sobrevivientes*).

Direccionalidad en las mediciones

La tercera característica del diseño de cohorte es la direccionalidad en la medición de la información, que da lugar a lo que conocemos como estudio de cohorte prolectiva (prospectiva), a la cohorte histórica o cohorte retrolectiva (retrospectiva) y a la cohorte ambispectiva o retroprolectiva (retroprospectiva) (figura 3).

La *cohorte prolectiva o prospectiva* se caracteriza por la medición de las características basales, de seguimiento y del desenlace en tiempo real y bajo estándares previamente establecidos, lo que proporciona gran calidad a la obtención de dicha información, de tal manera que la evaluación del impac-

Cuadro I | Características del diseño de cohorte

Diseño	Exp/Obs	Long/Trans	Prol/Retrol	Comp/Desc	Medición
Cohorte	Observacional	Longitudinal	Prol/Retrol/Rp	Comparativo	Incidencia

El enfoque metodológico considera cuatro características: 1. La imposición o no de la maniobra con fines de investigación: estudio experimental (Exp) u Observacional (Obs), respectivamente. 2. Seguimiento (Long) o no (Trans) del paciente a lo largo del tiempo. 3. Direccionalidad en la obtención de la información: prolectivo (Prol), retrolectivo (Retrol) y retroprolectivo (Rp). 4. La búsqueda o no de asociación de dos o más variables: comparativo (Comp) y descriptivo (Desc), respectivamente. La medición de la ocurrencia del desenlace (Medición), ya sea a través de incidencia, prevalencia o simplemente la proporción caso-control

to de la maniobra principal sobre el estado basal para generar un desenlace es de gran precisión.

En la medición de la maniobra principal y demás variables participantes en el fenómeno de causalidad (variables de confusión), son múltiples las posibilidades que pueden generarse, como la medición con criterios tan específicos como se desee o medir el grado de exposición a esta, ya sea en el estado basal o durante el seguimiento —simulando el apego en el caso de la maniobra principal (lo que evita el sesgo de ejecución)—. La previsión y la medición de las posibles maniobras confusoras permiten realizar ajustes, ya sea en el estado basal (con lo que se evade el sesgo de susceptibilidad) o durante la ejecución de las maniobras periféricas (para evitar el sesgo de ejecución). Por último, la medición objetiva, específica y homogénea de la ausencia del desenlace en el estado basal y de la ocurrencia del mismo durante el seguimiento o al término del estudio, impide un ensamble inadecuado al principio (cuando ya estaba en forma incipiente el desenlace al inicio del estudio) y posteriormente el sesgo de detección.

Para simular la ceguedad de la maniobra propia solo del ensayo clínico, en el estudio de cohorte se espera que la medición de las variables en el estado basal la haya realizado personal independiente a quien evalúe la exposición a la maniobra y, a su vez que ambos sean independientes de quien evalúe el desenlace. Las ventajas que ofrece la pla-

neación anticipada a los sucesos dentro del fenómeno de causalidad, solo son propias de los estudios de cohorte prolectiva del ensayo clínico. Es así que entre los estudios observacionales, la cohorte prolectiva resulta el modelo con mayor calidad en la recolección de información ideal para evaluar causalidad.

La *cohorte histórica* o *retrolectiva* no permite medir el impacto de la maniobra con la misma precisión que la cohorte prolectiva, dado que no se mide en tiempo real ninguna variable en ninguno de los componentes descritos en el diseño arquitectónico —razonamiento o juicio clínico—. En la cohorte histórica, la población que se decide evaluar ya estuvo expuesta a la variable de interés y ya sufrió o no el desenlace, habiendo acabado el periodo de seguimiento. Sin embargo, si bien no se puede medir ningún componente en tiempo real, deben existir criterios específicos para cada variable por medir, pero propios y esperables en un registro clínico habitual. Durante la planeación del estudio, los investigadores debieron especificar criterios para cada variable por medir y estrategias para mejorar la calidad de la información, una de ellas consiste en fragmentar el registro clínico en tres apartados: el que corresponde al estado basal, el de la exposición de la maniobra y el de la medición del desenlace, de tal manera que cada bloque de información pueda ser revisado en forma independiente, (similar a lo descrito en la cohorte prospectiva). Si bien cuenta con la gran desventaja de que parte de la infor-

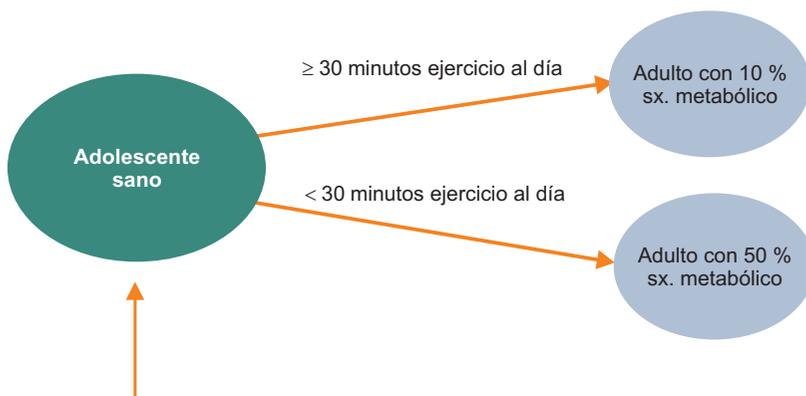


Figura 2a | Diseño de cohorte cerrada

Ingreso de participantes al estudio

Sus miembros son reclutados en el mismo periodo de tiempo y no se permite el ingreso de participantes durante el periodo de seguimiento. Todos tienen periodos de seguimiento homogéneos

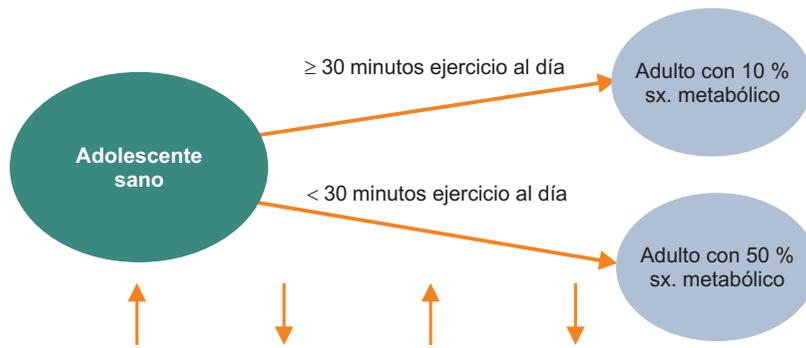
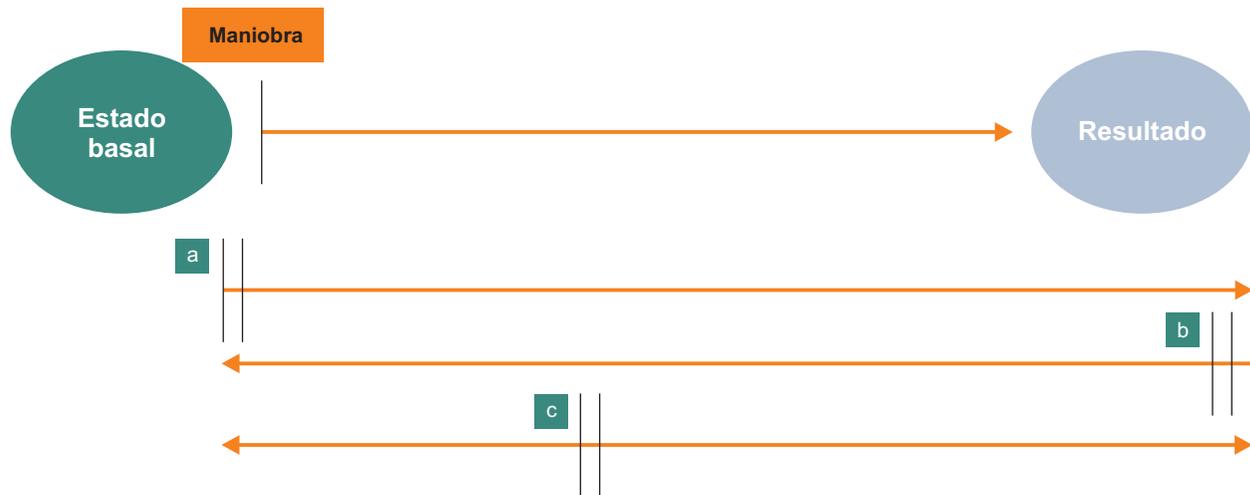


Figura 2b | Diseño de cohorte abierta o dinámica

Ingreso y salida de participantes al estudio

Sus miembros pueden ingresar y salir en distintos periodos, por lo tanto pueden tener periodos de exposición heterogéneos. Los participantes entran o salen de la cohorte cuando cumplen criterios, incorporando la aportación años-persona

Direccionalidad en la obtención de la información



a = Cohorte prolectiva, todas las variables ya sean del estado basal, de la exposición de la maniobra o del desenlace, se miden en tiempo real. *b* = Cohorte retrolectiva, la medición se realiza cuando el tiempo de seguimiento ha terminado y el desenlace ha sucedido; en consecuencia, la exposición a la maniobra, condiciones basales y el desenlace no se miden en tiempo real. *c* = Cohorte retroprolectiva, es una combinación: las condiciones basales ya acontecieron, la exposición a la maniobra ha ocurrido en forma total o por un tiempo parcial, pero el desenlace aún no y, por lo tanto, se mide en tiempo real

Figura 3 | Tipo de cohorte de acuerdo con la direccionalidad de las variables

mación puede no encontrarse en el registro clínico o su calidad puede ser dudosa, la cohorte histórica muestra lo que ocurre en la práctica real, con lo cual, al evaluar una maniobra terapéutica, el resultado es más cercano a lo que ocurrirá una vez que esta se aplique en la población, a diferencia de lo que sucede con el ensayo clínico o con la cohorte prolectiva, sin el efecto de la vigilancia y acuciosidad en las mediciones y en el seguimiento del sujeto.

Búsqueda de asociación

La cuarta característica del diseño de cohorte es la búsqueda de asociación. En realidad, en la actualidad pocos son los estudios descriptivos, sin embargo, todo estudio en el primer párrafo de

resultados describe las características de su población. La cohorte es un estudio comparativo, ya sea porque compara la exposición de los sujetos en estudio a distintas maniobras o el cambio o aparición de alguna característica a lo largo del tiempo.

Comentarios

Es importante resaltar en qué momento ocurre el ensamble de la población en el diseño de cohorte, puesto que es una de las características que claramente lo diferencia de los otros diseños observacionales. En la cohorte, la población se integra en el estado basal, sin importar la direccionalidad de las mediciones. Por ejemplo, si se trata de una cohorte

prospectiva de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y se quiere seguir por 10 años, todo paciente que recién se diagnostique con la enfermedad en una población específica y que cubra los criterios de selección podrá ingresar y será seguido durante 10 años, con medición de las variables en tiempo real. Pero si se trata de una cohorte retrolectiva (histórica), todo paciente perteneciente a la población

de interés que 10 o más años atrás se haya diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2 y que en aquel momento contara con los criterios de selección, podrá ingresar y será seguido en sus registros de aquel momento hasta cubrir el tiempo de seguimiento o aparición del desenlace; evidentemente en ese caso las variables no serán medidas en tiempo real.

Lecturas recomendadas

1. Feinstein AR. Clinical biostatistics. Saint Louis: Mosby; 1977.
2. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Sanders; 1985.
3. Feinstein AR. Directionality and scientific inference. J Clin Epidemiol 1989;42:829-833.
4. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice. Third edition. New Jersey: Pearson-Prentice Hall; 2009.
5. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008.
6. Talavera JO, Wachter-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Clinical research III. The causality studies. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(3):289-294.
7. Talavera JO. Clinical research I. The importance of research design. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(1):53-58.