



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica

Methodology of study designs most frequently used in clinical research

Carlos Manterola MD PhD^a✉, Guissella Quiroz MSc^b, Paulina Salazar MSc^b, Nayeli García MD PhD^b.

^a Centro de Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 07 09 2018.

Aceptado: 15 11 2018.

Palabras clave:

Estudios observacionales, estudios descriptivos, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, estudios experimentales, ensayo clínico, estudios cuasi-experimentales.

Key words:

Epidemiologic studies, cross-sectional studies, case-control studies, cohort studies, longitudinal studies, follow-up studies, experimental studies, clinical trials as topic, controlled clinical trials as topic, clinical trial, non-randomized controlled trials as topic.

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 única (estudio transversal). Pueden ser descriptivos o analíticos. Se pueden utilizar para informar resultados en los ámbitos del tratamiento y prevención, etiología, daño o morbilidad; diagnóstico, pronóstico e historia natural; escenarios en los que otorgan distintos niveles de evidencia y grados de recomendación. Representan el 70% a 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, estudios de corte transversal, poblacionales, correlacionales y ecológicos; los estudios de pruebas diagnósticas, de casos y controles; y de cohortes. Por otra parte, los estudios experimentales (EE) se caracterizan por la valoración del efecto de una o más intervenciones, habitualmente de forma comparativa con otra intervención, o un placebo; y el carácter prospectivo, de la recolección de los datos y el seguimiento de los grupos en estudio. Bajo la denominación de EE, existe una diversidad de diseños, que van desde los ensayos clínicos y sus variantes, hasta los estudios cuasi-experimentales y los experimentos naturales.

El objetivo de este manuscrito, es reportar los principios básicos, características y estructura de los EO y EE más frecuentes utilizados en investigación clínica.

ABSTRACT

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). 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 70% to 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 case series, cross-sectional studies, population studies, and ecological and correlational studies; diagnostic tests studies, case-control studies and cohort studies.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: carlos.manterola@ufrontera.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.11.005>

0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



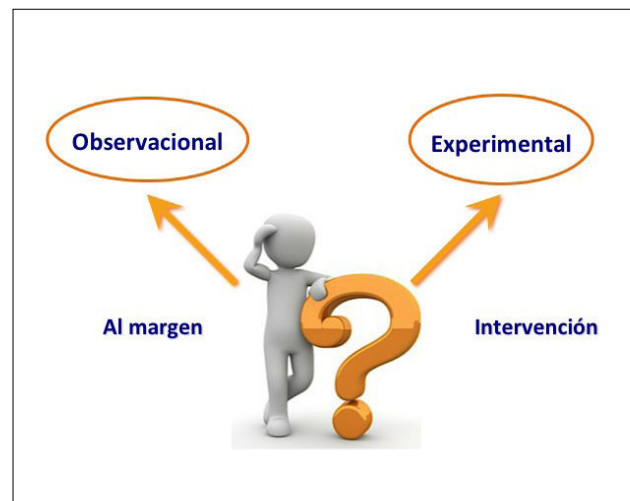
On the other hand, experimental studies (ES) are characterized by the assessment of the effect of one or more interventions, usually in a comparative way with another intervention, or a placebo; and the prospective nature of data collection and monitoring of the groups under study. Under the name of ES, there is a diversity of designs, ranging from clinical trials and their variants, to quasi-experimental studies and natural experiments. The aim of this manuscript is to report the basic principles, characteristics and structure of the most frequent OS and ES used in clinical research.

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: diseños utilizados previamente, factibilidad de conducir la investigación, tamaño de la muestra necesario, consideraciones éticas, costes involucrados, entre otros. No obstante ello, el investigador debe definir si se mantendrá al margen del desarrollo de los acontecimientos o intervendrá en ellos. Así, se puede comprender la primera gran división de los diferentes tipos de estudios: Estudios observacionales (EO) y estudios experimentales (EE) (Figura 1). Si se toma la decisión de realizar un EO, se ha de definir si la medición será única (estudio de corte transversal) o, a lo largo de un período de tiempo (estudio longitudinal). Por otro lado, se ha de considerar si el estudio se centrará en hechos pasados (estudio retrospectivo), o si se seguirán los individuos en estudio 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 particular¹.

Por otra parte, los EO se pueden subdividir en descriptivos y analíticos (Figura 2). Los descriptivos tienen como objetivo

Figura 1. Elección de un diseño de investigación clínica



La figura humana representa a un investigador que ha de decidir si se mantiene al margen o interviene en el curso natural de los acontecimientos, lo que lo llevará a decidir si conduce un EO o un EE.

Figura 2. Clasificación de los distintos diseños de investigación clínica

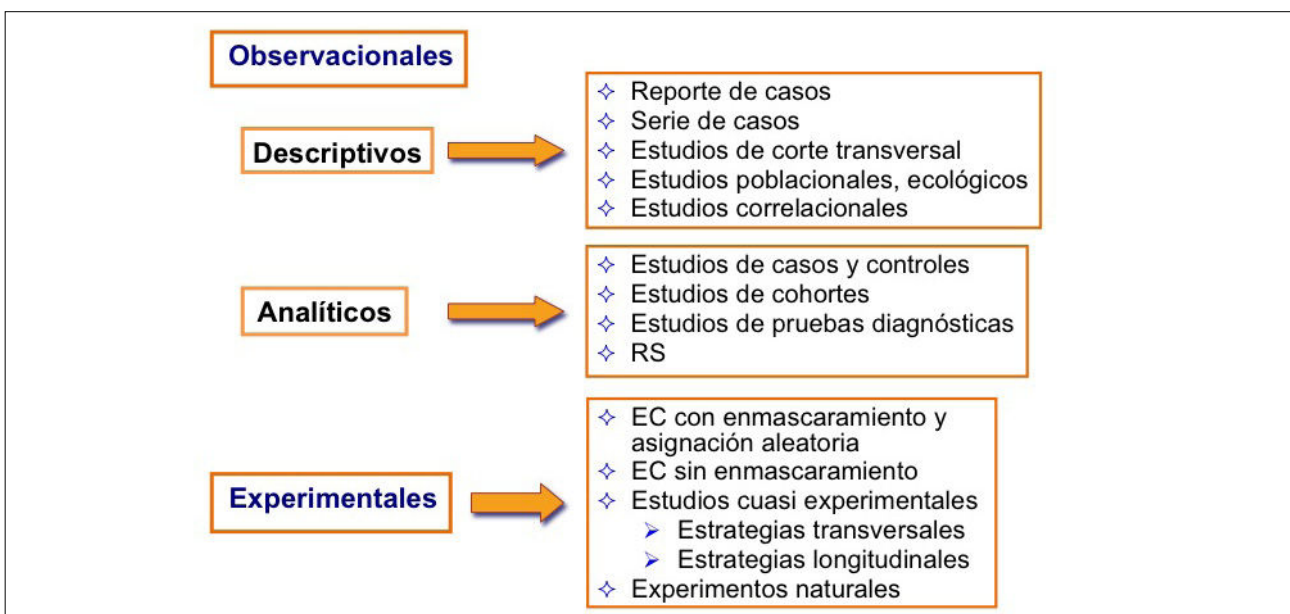


Tabla 1. Niveles de evidencia de los distintos tipos de estudios antes descritos según escenarios de investigación clínica^{2,3}.

Tipo de estudios	Escenario			
	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Prevalencia y diagnóstico diferencial
Revisión Sistemática (RS)	1a, 2a, 3a	1a, 2a	1a, 2a, 3a	1a, 2a, 3a
Ensayo clínico *	1b, 2b	2b	--	--
Estudio de cohorte prospectiva	2b	1b	1b	1b
Estudio ecológico	2c	--	--	2c
Estudio de casos y controles	3b, 4	--	4	--
Estudio de corte transversal	--	--	1c **	2c
Estudio de cohorte retrospectiva	4	2b, 4	3b	2b
Series de casos	4	4	4	4

* : Dependiendo de su validez interna y de la amplitud de sus intervalos de confianza.

** : Estudio de pruebas diagnósticas individual.

la descripción de variables en un grupo 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. De este modo, los EO se pueden usar para informar resultados en escenarios de tratamiento, prevención, etiología, daño o morbilidad; diagnóstico, pronóstico e historia natural; contextos en los que los EO otorgan distintos niveles de evidencia, según diseño escenario del que se trate¹⁻³ (Tabla 1).

Los diseños incluidos en el concepto de EO son: reporte y series de casos (retrospectivas o prospectivas), estudios de corte transversal, poblacionales, correlacionales, ecológicos, de pruebas diagnósticas, de casos y controles; y de cohortes. A los que hay que agregar las revisiones sistemáticas (RS)¹ (Figura 2).

Por otra parte, se entiende como EE a aquellos que se caracterizan porque su metodología lleva implícito la “intervención en el curso normal de los acontecimientos” (Figura 1); y el carácter prospectivo, es decir, la recolección de datos y seguimiento se desplaza por el eje longitudinal del tiempo hacia el futuro⁴. En este tipo de estudios, se valora fundamentalmente el efecto de una o más intervenciones, habitualmente de forma comparativa con otra intervención, o con un placebo; por ende, una de las cuestiones esenciales de planificar es la forma en que se decidirá entre los participantes del estudio, quiénes van a

recibir la nueva intervención; o la que se está comparando con el placebo, o con la intervención estándar^{4,5}.

En esta maniobra, que puede dejarse al azar y de forma aleatoria, los participantes se agrupan en dos o más grupos: el experimental (al que se aplicará la intervención en estudio); y él o los grupos control (al o a los que se aplicará un placebo o intervención (es), cuyo efecto es (son), ya conocido(s)). Entonces, esta maniobra, asignación aleatoria (AA); es la que define a un estudio experimental como puro o verdadero. Por el contrario, cuando la AA no se realiza y es el equipo de investigación el que decide quiénes recibirán la intervención en evaluación; el estudio se denomina “cuasi-experimental”⁶.

Los diseños incluidos en el concepto de EE son el ensayo clínico con todas sus variantes, los estudios cuasi-experimentales (de estrategia transversal y longitudinal); y los experimentos naturales⁴⁻⁶ (Figura 2).

A continuación se hará una descripción resumida de las características más relevantes de los EO y de los EE más representativos, concluyendo con una tabla resumen de la utilidad y limitaciones de cada uno de ellos; y de un ejemplo para cada caso (Tabla 2).

El objetivo de este manuscrito es reportar los principios básicos, características y estructura de los EO y EE más frecuentes utilizados en investigación clínica.

Tabla 2.

Fortalezas y debilidades de los diseños analizados^{1,4,5,7,11,13,15,20}

Tipo de estudio	Utilidad	Limitaciones
Reporte y series de casos	• Descripción de un cuadro clínico. • Conocimiento de la historia natural de enfermedades o Evento de Interés (EI). • Descripción de EI infrecuentes. • 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.	• 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	• 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.	• 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, correlacionales y ecológicos	• 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.	• 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	• Ideales para el estudio de enfermedades o EI 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.	• 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	• Ideales para evaluar incidencia e historia natural de una enfermedad o 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 precisas de riesgos.	• 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]).
Ensayo clínico	• Diseño de investigación poderoso para evaluar efectividad de una intervención. • Permite estudiar Equivalencia terapéutica, bioequivalencia, biodisponibilidad, entre otros. • La asignación aleatoria y el enmascaramiento, permiten controlar sesgos. • Permite conocer el tamaño del efecto de las intervenciones en estudio.	• La población a estudio debe estar muy definida. • El tamaño de la muestra puede ser complejo de obtener o difícil de alcanzar. • La adherencia de los participantes y la pérdida de estos durante el seguimiento pone en riesgo la validez del estudio.
Revisión sistemática	• Otorga información resumida respecto de la evidencia actual en una materia determinada. • Permite incrementar el poder y la precisión de una estimación, así como la consistencia y generalización de los resultados. • Si son de buena calidad, otorgan el mejor nivel de evidencia en distintos escenarios de investigación clínica.	• La mala calidad metodológica de los estudios primarios afectará la calidad final de la RS. • La heterogeneidad de los estudio primarios hace no recomendable realizar un MA. • No todas la RS determinan un nivel de evidencia tipo 1a.

EO. DESCRIPCIÓN DE LOS DISEÑOS MÁS FRECUENTES

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 comparación¹.

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. Configuran más del 70% de los artículos originales de la literatura biomédica^{1,7,8}.

Ejemplos.

Reporte de casos. *“Periquistectomía laparoscópica en quistes hidatídicos hepáticos”*. Se describe la técnica quirúrgica empleada y los resultados en términos de morbilidad, estancia hospitalaria y recurrencia en 8 pacientes con hidatidosis hepática intervenidos vía laparoscópica⁹.

Serie de casos. *“Uncommon locations of abdominal hydatid disease”*. Se trata de una serie de 43 pacientes con hidatidosis extra hepática, compuesta por 21 hombres y 22 mujeres, con una edad media de 42 años. Quince (35%) tenían cirugía previa de hidatidosis hepática. Las localizaciones verificadas fueron: Peritoneo, bazo, pelvis menor, retroperitoneo,

riñón y páncreas; siendo la más frecuente el peritoneo (sólo o asociado a algún órgano), 21 casos (48.8%). Veintitrés pacientes (53.5%) tenían más de 4 quistes; y 33 (76.7%), tenían concomitancia de quistes hidatídicos hepáticos. En 21 casos (48.8%), fue necesario realizar procedimientos quirúrgicos múltiples para resolver las lesiones de localizaciones diversas. No hubo mortalidad y la morbilidad postoperatoria fue de 23.2%¹⁰.

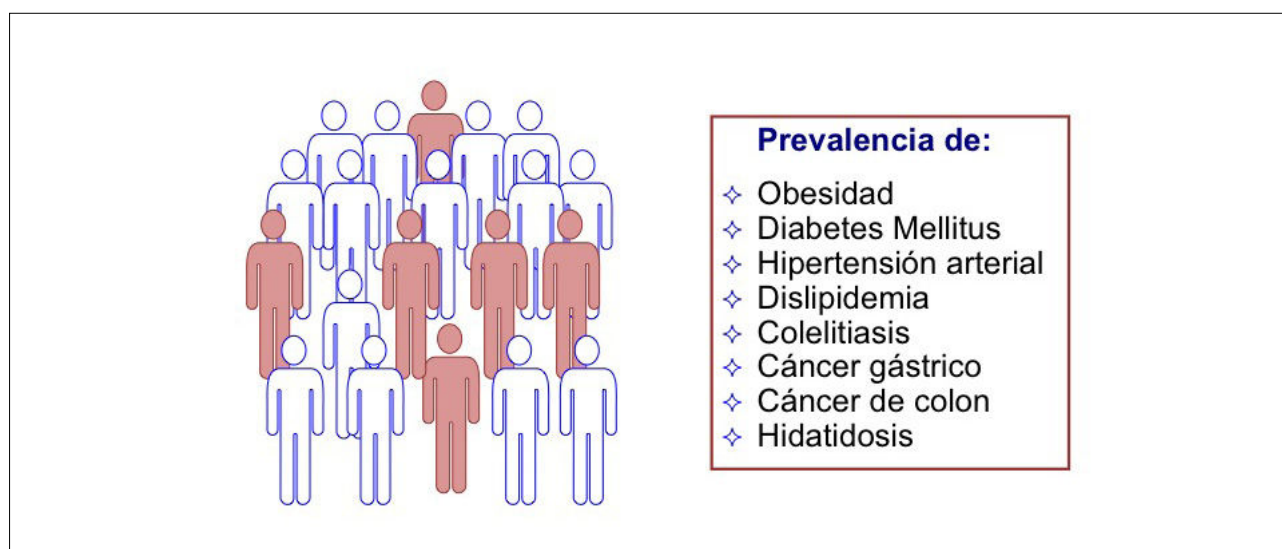
2. Estudios de corte transversal. Su característica fundamental es que todas las mediciones se hacen en una sola ocasión, por lo que no existen períodos de seguimiento. En otras palabras, con este diseño se efectúa el estudio en un momento determinado de la evolución de la enfermedad o evento de interés (EI). De esta manera, no se puede distinguir si la exposición determinó el desarrollo de la enfermedad o EI, o sólo afecta el nivel individual de la exposición¹.

Los estudios de prevalencia son un exponente de éste tipo de diseño. Entendiendo como prevalencia la proporción de sujetos de una población determinada, en un momento determinado, que presentan una enfermedad o EI¹¹ (Figura 3).

Para algunos factores que permanecen inalterables en el tiempo como sexo o grupo sanguíneo, este tipo de estudios proveen evidencias de asociación estadística válidas, sin embargo para variables generales no permiten plantear asociación¹.

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 utili-

Figura 3. Estructura de un estudio de corte transversal



zados 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 molestias¹².

3. Estudios poblacionales. En estos estudios se miden dos o más variables, y se pretende establecer si estas 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^{1,13}. Su utilidad está en conocer el comportamiento de una variable conociendo el de la otra.

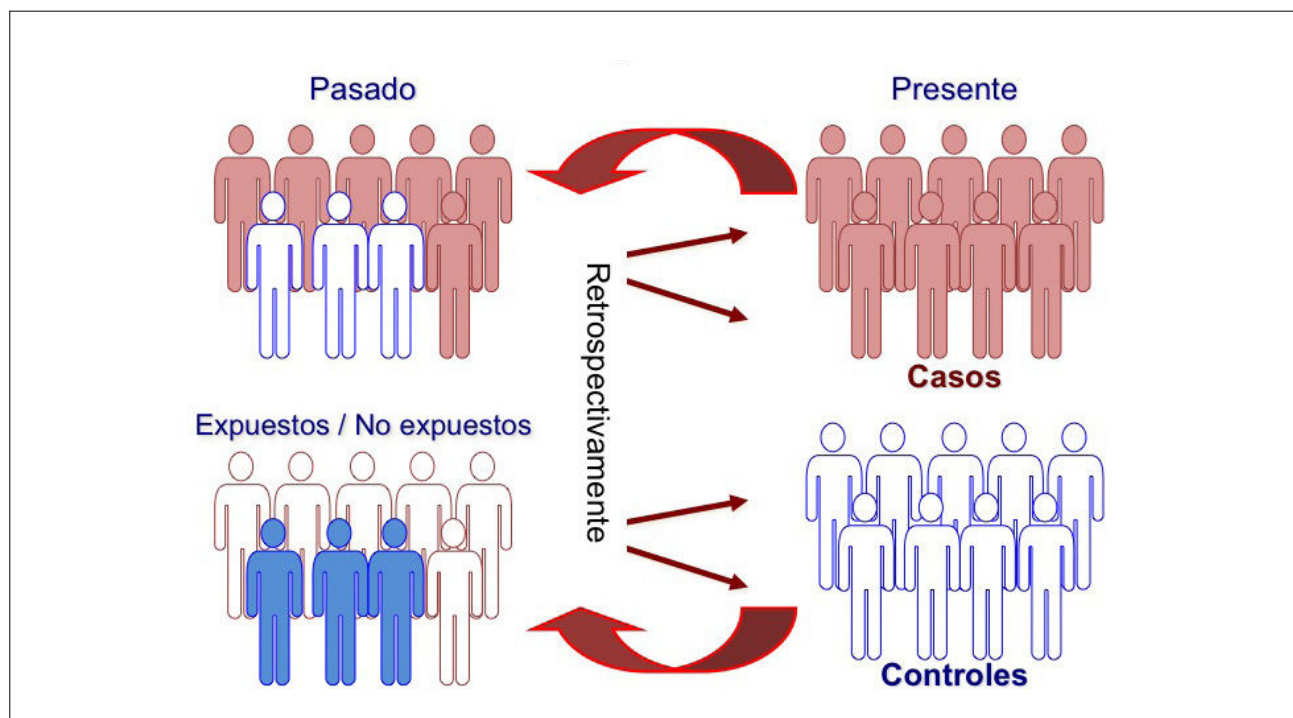
Ejemplo.

“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 100000 habitantes. Se verificó que la tasa promedio de suicidio en Chile fue 12.1 por 100000 habitantes en el período 2000-2011; con tasas mayores hombres que en mujeres (RR: 5.1); y en las regiones del sur del país¹⁴.

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”^{1,13,15} (Figura 4).

Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunas consideraciones fundamentales: Uno de ellos se refiere a la definición y selección de los “casos”.

Figura 4. Estructura de los estudios de casos y controles



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)^{11,15}.

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 El (lo ideal sería que sean tan parecidos que al observar un caso y un control, nadie pueda saber cual es cual). Dicho de otra forma, los casos deben representar la población de individuos que habrían sido incluidos como controles si no hubieran desarrollado la enfermedad o El. 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 fuente 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 incrementará¹.

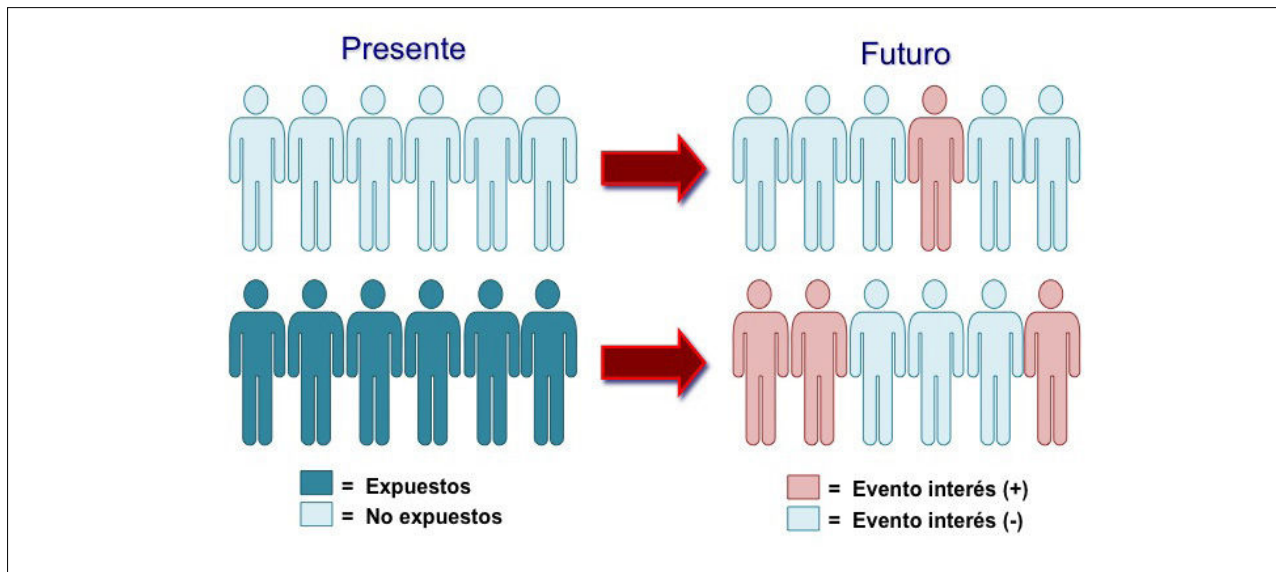
Sin embargo, aunque los controles hospitalarios son los más comúnmente utilizados, debido a su disponibilidad, se ha de considerar que pueden estar tan o más enfermos que los casos; y tener patologías de algún modo relacionadas con la entidad en estudio, que actuarán como confundentes. Por otra parte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

ción 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 El 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)^{1,11,16}.

Ejemplos.

“¿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%; $p=0.506^8$), y la de TIMP2, fue mayor en los controles (35.0% vs. 23.8%; $p=0.733$). 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 primaria¹⁷.

5. Estudios de cohortes. Una cohorte es un grupo de sujetos que se siguen en el tiempo esperando la aparición de una enfermedad o El (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 El, sin tener control sobre la exposición a estos factores en evaluación (Figura 5). Su objetivo es asegurar que la aparición de un caso nuevo de una enfermedad o El difiere entre un grupo de individuos expuestos y no expuestos a al potencial factor de riesgo^{1,11}.

Figura 5. Estructura de un estudio de cohortes

Las cohortes pueden ser simples y dobles; retrospectivas o históricas; prospectivas o concurrentes; y cohortes especiales (bidireccionales, casos y controles anidados en una cohorte, entre otros)^{1,11}.

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 expuesto; es así como, si se realiza un estudio que requiere de un grupo especial de exposición con problemas ocupacionales, se sugiere utilizar a la población general del área donde se encuentra instalada la empresa o industria en cuestión como un grupo externo de comparación o una cohorte similar que comparte la experiencia con la cohorte de exposición especial^{1,11}.

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. 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 EI^{1,11}.

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 cohorte¹.

Ejemplos.

“Intrabiliary Rupture of Hepatic Echinococcosis, a Risk Factor for Developing Postoperative Morbidity: A Cohort Study”. 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 95% 2.64 - 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 hepática¹⁸.

“Factores asociados a morbilidad en cirugía de la hidatidosis hepática”. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte, por medio del cual, 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” (OR: 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 MPO¹⁹.

6. Revisión sistemática. Las RS son estudios cuya población procede de artículos de casuística ya publicados; es decir, se trata de un estudio de estudios; y como tal, en una RS se recopila la información generada por investigaciones clínicas de un tema determinado, la cual, en ocasiones, es valorada de forma matemática con un meta-análisis; al final estos resultados se plasman en unas conclusiones a modo de resumen del efecto de una intervención sanitaria respecto de otra. Para ello, se utilizan estrategias que limitan los sesgos y errores aleatorios. Estas se resumen en: búsqueda exhaustiva de todos los artículos relevantes, criterios reproducibles y explícitos de selección, valoración del diseño y características de los estudios y síntesis e interpretación de los resultados²⁰. Es un diseño eficiente, porque permite incrementar el poder y la precisión de una estimación y generalización de los resultados; y hacer además una evaluación estricta de la información publicada.

Al combinar la información de diversos estudios primarios o individuales, permiten analizar la consistencia de los resultados. Buena parte de los estudios primarios suelen ser pequeños en términos de muestra, es decir, tienen un poder estadístico insuficiente. Integrando estudios que buscan dar respuesta a una misma pregunta se consigue aumentar el tamaño de la muestra y, por ende, se incrementa el poder estadístico. Mientras hay quienes opinan que una RS es una «mezcla de peras con manzanas», otros piensan que esta característica permite incrementar la «validez externa» o «generalización» de los resultados. Es así como un efecto similar en diferentes ámbitos, con criterios de inclusión y exclusión diferentes para los sujetos en estudio, puede darnos una idea de cuan robustos y trasladables son los resultados de una RS a otros ambientes. Sin embargo, una RS tiene potenciales debilidades; como que: si se incluyen estudios de mala calidad metodológica, que no aseguran la minimización de hipotéticos sesgos, la RS producirá resultados que no serán acordes con la realidad. La heterogeneidad de los estudios primarios, no solo en términos de diferentes tipos de diseños utilizados, sino también con relación a la diversidad de la calidad metodológica de estos, puede dificultar

de forma importante la interpretación de los resultados. No todas las RS son susceptibles de un meta-análisis (MA), pues se ha de tener en cuenta que el objetivo del MA es la integración de los estudios y la posterior obtención de información global de los resultados aportados por cada uno de ellos; para lo cual, lo primero que se ha de hacer, es definir a qué tipo de variable corresponde el o los resultados de interés. De este modo, si el resultado de interés es una variable continua (tiempo operatorio, amilaseemia, etc.), deberemos calcular el tamaño del efecto; de este modo, se convierten los resultados de los estudios primarios en una unidad de medida común pudiendo compararse y luego integrarse. Por otro lado, si la variable resultado es dicotómica (complicado o no complicado), corresponde utilizar medidas relativas como *odds ratio* y estimación del riesgo relativo; y medidas absolutas como reducción absoluta de riesgo y número necesario a tratar²⁰.

Una herramienta meta-analítica que se ha popularizado bastante en los últimos años, es el denominado MA en red (*network meta-analysis*). Esto, debido entre otras, a que permite generar evidencia para dar soporte a la generación de guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Esta forma de enfocar un MA, se puede explicar de la siguiente forma: los estudios primarios proporcionan información que permite comparar uno o dos pares de intervenciones (por ejemplo, existen múltiples opciones terapéuticas en pacientes con hipertensión arterial: betabloqueadores vs. antagonistas del calcio; y, betabloqueadores vs. diuréticos), las que se conocen como “comparaciones directas”. Estas, dejan fuera de estudio la comparación antagonistas del calcio vs. diuréticos. Pues bien, con técnicas de MA en red, se pueden realizar “comparaciones indirectas” empleando información de los estudios primarios que contienen un comparador común (en este ejemplo: betabloqueadores). Por otra parte, el MA en red permite establecer estimaciones directas e indirectas, mediante una “comparación mixta” (efecto único de la intervención de interés); las que permiten integrar la información para comparaciones en las que existe escasa información, e incrementar la precisión de las estimaciones del efecto de las intervenciones. Por ende, un MA en red, otorga herramientas para realizar comparaciones directas, indirectas y mixtas entre diversas intervenciones. Sin embargo, MA en red, tiene una serie de limitantes, entre las que destacan: que los estudios primarios deben ser comparables desde la perspectiva metodológica, hecho difícil de conseguir. Que la presencia de sesgos debe ser mínima (en especial, el sesgo de publicación). Que la heterogeneidad entre los estudios primarios debe ser baja. Que debe existir transitividad, es decir, que si un betabloqueador es mejor que un antagonista del calcio; y que ese antagonista del calcio es mejor que un diurético; se ha de asumir que ese betabloqueador es mejor que ese diurético. Que debe existir consistencia, es decir, un determi-

nado grado de acuerdo entre la evidencia directa e indirecta. En resumen, se debe comprender, que se pueden aplicar MA en red, siempre y cuando sea en RS rigurosas que garanticen la calidad metodológica de los estudios primarios utilizados²¹.

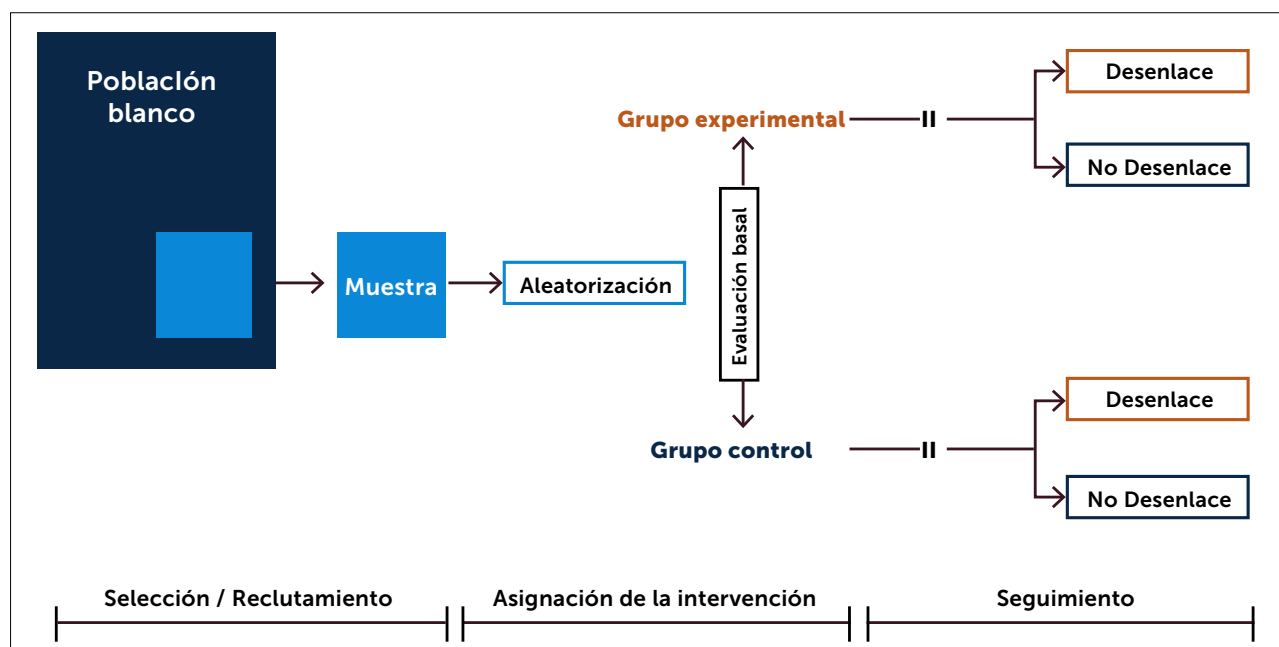
Ejemplo.

“Analgesia in patients with acute abdominal pain”. Se condujo una RS con el objetivo de determinar si el uso de analgésicos opiáceos (AO), incrementa el riesgo de error diagnóstico en el proceso diagnóstico terapéutico de pacientes con dolor abdominal agudo (DAA) respecto de placebo. Se realizó una búsqueda en las bases de datos Cochrane, MEDLINE y EMBASE, utilizando términos MeSH, booleanos y límites. Se consideraron solo EC con asignación aleatoria, sin restricción idiomática ni de fecha de publicación. Se encontraron 322 artículos atingentes (solo 59 [18.3%], cumplían los criterios de selección en el resumen). De los 59 artículos seleccionados, 51 presentaban criterios de exclusión que fueron detectados en el extenso, por lo que se consideró para su ulterior análisis un total de 8 estudios, que aportaron al MA un total de 699 sujetos en estudio (363 con AO y 336 con placebo). El MA permitió verificar que no hay evidencia que permita sostener que el uso de opiáceos incrementa el diagnóstico incorrecto. Se pudo apreciar que no existió heterogeneidad de los estudios primarios ($p=0.23$) y el rombo principal cruzó por uno. Por otra parte, el MA de otras variables permitió verificar que el uso de AO en la etapa diagnóstica terapéutica de pacientes con DAA es útil en términos de confort para el paciente y no retardó la toma de decisiones²².

EE. DESCRIPCIÓN DE LOS DISEÑOS MÁS FRECUENTES

1. Ensayo clínico. Se trata de un estudio de carácter prospectivo, que se realiza en seres humanos; comparando el efecto y valor de una intervención contra otra, o contra un control. Los posibles objetivos de un EC son estudiar: Equivalencia terapéutica, bioequivalencia, biodisponibilidad, búsqueda de dosis, determinación de dosis-respuesta, y precisión de concentración-respuesta⁴. Para la conducción de un EC, existe una serie de elementos fundamentales, que son los que le imprimen el sello metodológico. Entre ellos, cabe destacar el proceso de asignación aleatoria (AA), maniobra que produce comparabilidad o “equivalencia” a los grupos de estudio, pues permite balancear los factores de riesgo conocidos y desconocidos entre los grupos; que a su vez consta de: generación de la secuencia, implementación y ocultamiento de la asignación^{4,5}. A esta, se ha de agregar el enmascaramiento, proceso a través del cual se oculta el tipo de intervención que recibe cada participante del estudio (Figura 6); entendiendo que un enmascaramiento útil debe ser al menos doble (quienes reciben y quienes administran las intervenciones; o quienes miden los resultados). Otras carac-

Figura 6. Estructura de un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA)



terísticas de interés de este tipo de estudios tiene que ver con el tamaño de la muestra, la rigurosidad del reclutamiento de los sujetos, el análisis por intención de tratar, el análisis interino y algunos aspectos éticos propios del EC4.

Existen sin embargo, opciones de planificar un EC. Una de ellas, es el EC controlado, con AA clásico (también conocidos como EC explicativos clásicos), cuyo objetivo es probar efectos de intervenciones bien estandarizadas, en grupos de sujetos bien definidos, y en condiciones controladas de forma rigurosa. En los que se valora el impacto y precisión de una intervención respecto de otra sobre variables clínicas o de laboratorio^{4,5}. La otra, son los denominados estudios clínicos pragmáticos, con los que se persigue valorar el (los) efecto(s) de una intervención sobre otra, en el escenario en el que son utilizadas, es decir, utilizando población hospitalaria, de urgencia, entre otros. En ellos, las variables resultado suelen ser más simples, pero de gran relevancia para los usuarios (por ejemplo: calidad de vida, costes, morbilidad, mortalidad); por lo que esta variante de EC, puede ser de mayor interés que el EC clásico para la toma de decisiones en salud, por que suelen considerar las diversas opciones en las que se terminan implementando las intervenciones sanitarias en el mundo real²³. De hecho, existe lo que podríamos denominar una “sub-variedad” del EC pragmático, que son los denominados “ensayos aleatorizados basados en registros pragmáticos”, que son EC que se conducen con datos basales y de resultados, a partir de registros de alta calidad y rigurosidad, vinculados con bases de datos administrativas. Como toda estrategia de investigaciones, tiene sus pros y contras. Entre

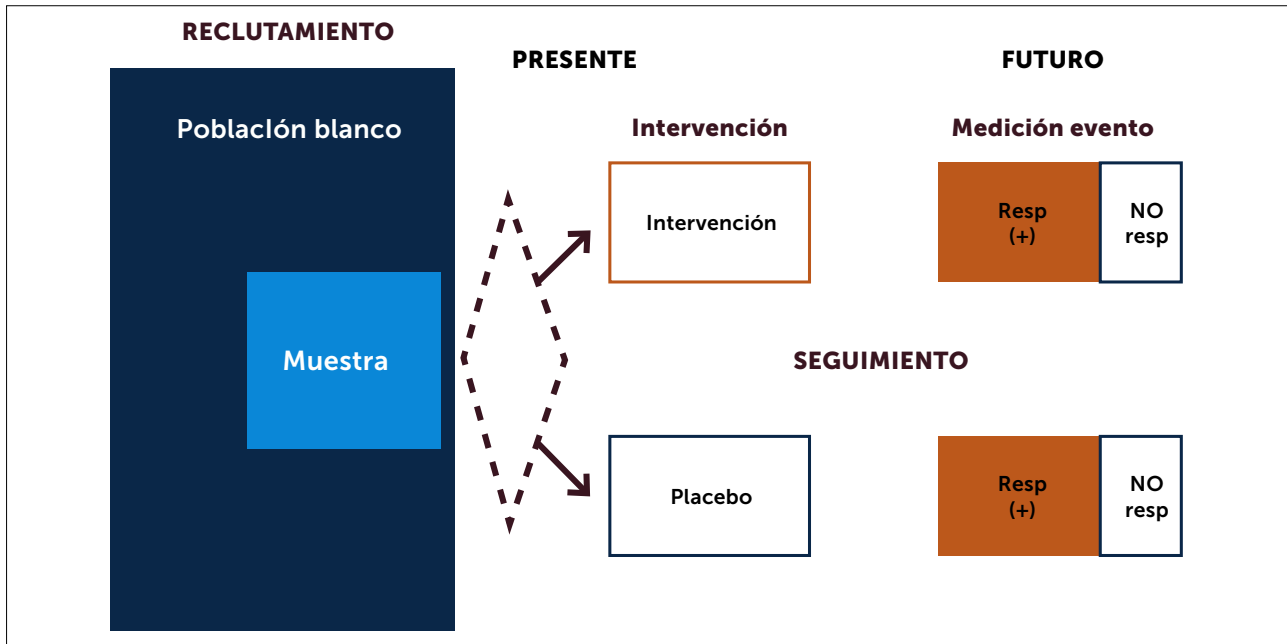
los primeros, destaca la capacidad de incluir muestras representativas de mayor envergadura en períodos de tiempo corto y costes significativamente menores. Entre los contras, destaca la calidad de los datos, debido a que en estos casos, la monitorización de ellos puede ser muy pobre²⁴.

Ejemplos.

“Expertise-based randomized clinical trial of laparoscopic versus small-incision open cholecystectomy”. Pacientes programados para colecistectomía fueron aleatorizados a laparoscópica (CL) o laparotómica por incisión pequeña (CIP). Se analizaron 333 pacientes. Las puntuaciones de calidad de vida (QoL) auto estimadas, analizadas por el método del área bajo la curva, fueron significativamente más bajas en el grupo CIP al mes de la cirugía (mediana 2326 IC 95% 2187 - 2391) vs. CL (mediana 2411 IC 95% 2334 - 2502), $p=0.030$. La duración media de la operación fue menor para CIP (97±41 min) vs CL (120±48 min), $p<0.001$. No hubo diferencias significativas entre los grupos en la tasa de conversión, dolor, complicaciones, estancia hospitalaria ni reingreso²⁵.

2. Estudios cuasi-experimentales. Se podrían definir como “un conjunto estrategias de investigación conducentes a la valoración del impacto de una intervención; y por ende, al estudio de los eventuales cambios que pueden ocurrir y por ello detectarse en los sujetos sometidos a esta (s) intervención (es) en función del tiempo, en circunstancias en que no existe AA (Figura 7). Comparten características con un EC; con el considerando, que en algunos escenarios o situaciones no es posible manipular la intervención (es) a

Figura 7. Estructura de un estudio de cuasi-experimental



estudio (variable independiente) y asignar aleatoriamente los sujetos a las condiciones experimentales. Por esta razón, es que hay quienes los califican de variantes de los EC, con el objetivo de analizar los efectos asociados a la intervención (es) en estudio respecto de aquellos ocasionados por variables de confusión. Su principal ventaja es que son más simples y económicos de realizar que un EC. Por otro lado, es la única forma de realizar un estudio cuando existen inconvenientes éticos y de factibilidad para realizar una AA, o cuando es preciso realizarlo en condiciones naturales. Sus desventajas son la alta susceptibilidad a los sesgos, en especial los de selección y confusión. Por otra parte, el utilizar grupos ya existentes compromete la validez externa y la aplicabilidad de los resultados⁶.

Ejemplos.

"Preoperative albendazole and scolices viability in patients with hepatic echinococcosis". Se determinó concentración intraquística (CIQ) de sulfóxido de albendazol (SA) y asociación con la viabilidad de los escólices en pacientes tratados quirúrgicamente por hidatidosis hepática (HH) que recibieron albendazol preoperatoriamente. Para ello, se pre-trataron 26 pacientes con HH, con 10 mg/kg/día de albendazol por 4 días y luego se les operó. Además, se examinó viabilidad de los escólices. La CIQ de SA en quistes viables fue 0.25 µg/ml vs. 0.28 µg/ml en quistes no viables ($p=0.755$). Se determine así, la ausencia de asociación entre la CIQ de SA y viabilidad de escólices, lo que permite postular indirectamente que el albendazol no es eficaz como agente escolicida administrado preoperatoriamente por 4 días²⁶.

"Cambios fisiopatológicos observados en la reperfusión hepática tras un período de isquemia normotérmica". Con el objetivo de conocer el comportamiento de algunas variables de función hepática tras un período de isquemia y reperfusión hepática, se estudiaron 30 pacientes, con una edad media de 55 años, sometidos a resección hepática reglada, en la que se requirió realizar exclusión vascular parcial del hígado. Se midieron basalmente las variables: glóbulos rojos, leucocitos totales (Gb), recuento de plaquetas (Pl), bilirrubina total, fosfatasas alcalinas, transaminasas ASAT y ALAT, protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina (el día anterior a la cirugía) y posteriormente en los días 1, 2, 3, 5 y 7 del postoperatorio; observando el comportamiento de estas a través del tiempo. Se verificaron diferencias significativas en el comportamiento de las variables Gb, Pl, ASAT, ALAT y PT. Al ajustar por edad, género e indicaciones de resección, no se constataron confundentes ni modificadores de efecto²⁷. Este ejemplo representa un estudio de medidas repetidas.

INSTRUMENTOS PARA EVALUAR EO Y EE

La mayor parte de los instrumentos existentes son listas de chequeo o de verificación respecto de cómo se deben reportar resultados con este tipo de diseños. A continuación se mencionan y describen someramente algunos de ellos.

1. Iniciativa MInCir-EOD. Lista de verificación para el reporte de resultados con EO descriptivos generada por el grupo MInCir, 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. No se asignan puntajes^{28,29}.

2. Iniciativa STROBE. 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^{30,31}.

3. Propuesta MOOSE (Meta-analysis of observational studies in epidemiology). Este grupo de trabajo publicó en 2000, una propuesta para el reporte de meta-análisis de EO, consistente en una lista de comprobación que incluye la estrategia de búsqueda, métodos, resultados, discusión y conclusión (es)^{31,32}.

4. Escala MInCir-terapia. Instrumento para determinar calidad metodológica, asociada a herramienta matemática que permite realizar RS y meta-análisis con diferentes tipos de diseños (incluidos los EO descriptivos). 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, con la metodología empleada³³.

5. Declaración CONSORT. Compuesta por 22 ítems agrupados en 5 dominios (título/resumen, introducción, métodos, resultados y discusión). Contempla una serie de extensiones y suplementos, entre los que destacan: RedHot, CONSORT-PRO,

CONSORT-SPI, IMPRINT, LV TIDIER, adaptación a ortodoncia, "n-de-1", etc. Ninguna de ellas, considera asignación de puntaje^{31,34}.

6. Declaración TREND. Compuesta por 21 ítems agrupados en 5 dominios; sin asignación de puntaje. Su objetivo fue generar una herramienta para el análisis de EC cuando no es posible realizar asignación aleatoria^{31,35}.

7. Declaración PRISMA. Es la actualización de QUORUM. Su objetivo fue resolver avances conceptuales y prácticos de las RS. Está compuesta por 27 ítems agrupados en 7 dominios (título/resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y financiamiento); sin asignación de puntaje^{31,36}.

COMENTARIO FINAL

Se ha de comentar que la única vía para generar soluciones a los diversos problemas sanitarios es la innovación que genera la investigación. No obstante ello, estos procesos son complejos y plagados de obstáculos que los limitan.

Por otra parte, a pesar que vivimos una creciente demanda de evidencia que guíe la práctica clínica, conducir investigación se hace cada vez más difícil.

Además, se ha de tener en cuenta, que toda investigación debe llevar implícito un valor social, orientado a mejorar de alguna forma la atención sanitaria. Esto puede ser desde diferentes enfoques, sin perder el foco del objetivo de la investigación, que es la generación de conocimiento, que ayude a mejorar la calidad y seguridad de la atención a los pacientes.

Declaración Conflicto de Interés

El autor no presenta conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int J Morphol* 2014; 32:634-45.
2. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Hierarchy of evidence: levels of evidence and grades of recommendation from current use. *Rev Chilena Infectol* 2014;31:705-18.
3. Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los niveles de evidencia en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir* 2009;61:582-95.
4. Manterola C, Otzen T. Estudios Experimentales 1ª Parte. El Ensayo Clínico. *Int J Morphol* 2015;33:342-9.
5. Nottage M, Siu LL. Principles of clinical trial design. *J Clin Oncol* 2002;20(18 Suppl):42S-6S.
6. Manterola C, Otzen T. Estudios Experimentales 2ª Parte. Estudios Cuasi-Experimentales. *Int J Morphol* 2015;33:382-7.
7. Colditz GA. Overview of the epidemiology methods and applications: strengths and limitations of observational study designs. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50 Suppl 1:10-2.
8. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract* 2010;114:c173-7.

9. Manterola C, Fernández O, Muñoz S, Vial M, Losada H, Carrasco R, et al. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. *Surg Endosc* 2002;16:521-4.
10. Manterola C, Vial M, Losada H, Fonseca F, Bustos L, Muñoz S. Uncommon locations of abdominal hydatid disease. *Trop Doc* 2003;33:179-80.
11. Hulley SB and Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB (Eds). *In Designing clinical research*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 4th Edition, Philadelphia. 2013.
12. Manterola C, Bustos L, Vial M. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general urbana adulta. *Rev Chil Cir* 2005;57:476-82.
13. Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Publ Mex* 2000;42:144-54.
14. Otzen T, Sanhueza A, Manterola C, Escamilla-Cejudo J. Trends in suicide mortality in Chile from 1998 to 2011. *Rev Med Chile* 2014;142:305-13.
15. Borja-Aburto VH, Muñoz S, Bustamante-Montes P. The case-control design in medical research. *Rev Invest Clin* 1997;49:481-9.
16. Morabia A. Case-control studies in clinical research: mechanism and prevention of selection bias. *Prev Med* 1997;26(5 Pt 1):674-7.
17. 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* 2012;30:683-7.
18. 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.
19. Manterola C, Vial M, Pineda V, Sanhueza A, Barroso M. Factors associated with morbidity in liver hydatid surgery. *ANZ J Surg* 2005;75:889-92.
20. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N; Grupo MINCIR (Metodología e Investigación en Cirugía). Systematic reviews of the literature: what should be known about them. *Cir Esp* 2013;91:149-55.
21. Faltinsen EG, Storebø OJ, Jakobsen JC, Boesen K, Lange T, Gluud C. Network meta-analysis: the highest level of medical evidence? *BMJ Evid Based Med* 2018;23:56-9.
22. Manterola C, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD005660.
23. Williams HC, Burden-Teh E, Nunn AJ. What is a pragmatic clinical trial? *J Invest Dermatol* 2015;135:1-3.
24. Li G, Sajobi TT, Menon BK, Korngut L, Lowerison M, James M, et al. Registry-based randomized controlled trials- what are the advantages, challenges, and areas for future research? *J Clin Epidemiol* 2016;80:16-24.
25. Rosenmüller MH, Thorén Örnberg M, Myrnes T, Lundberg O, Nilsson E, Haapamäki MM. Expertise-based randomized clinical trial of laparoscopic versus small-incision open cholecystectomy. *Br J Surg* 2013;100:886-94.
26. Manterola C, Mansilla JA, Fonseca F. Preoperative albendazole and scolices viability in patients with hepatic echinococcosis. *World J Surg* 2005;29:750-3.
27. Manterola C, Horta J, Muñoz S, Bustos L, Cuadra A. Cambios fisiopatológicos observados en la reperfusión hepática tras un período de isquemia normotérmica. *Rev Chil Cir* 2001;53:138-45.
28. Manterola C, Astudillo P. Checklist for Reporting of Descriptive Observational Studies. MINCIR Initiative. *Int J Morphol* 2013;31:115-20.
29. Manterola C, Otzen T. Checklist for Reporting Results Using Observational Descriptive Studies as Research Designs. The MINCIR Initiative. *Int J Morphol* 2017;35:72-6.
30. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9.
31. Manterola C, Otzen T, Calo L. Electronic Resources for Searching Health Scientific Information. Database Publication Type. *Int J Morphol* 2014;32:1484-91.
32. 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.
33. Manterola C, Vial M, Pineda V, Sanhueza A. Systematic review of literature with different types of designs. *Int J Morphol* 2009;27:1179-86.
34. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG, CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004;328:702-8.
35. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N; TREND Group. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *Am J Public Health* 2004;94:361-6.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.