

## Estudios observacionales analíticos

### *Analytical observational studies*

Victoria Santa María\*

Los estudios observacionales analíticos son diseños de investigación epidemiológica en los cuales el investigador se limita a observar el curso natural de los eventos, sin una intervención activa sobre el sujeto de investigación ni un control estricto del entorno. Son comúnmente utilizados cuando no es factible o ético intervenir o manipular las variables del ensayo<sup>1,2</sup>. El término 'analítico' hace referencia específicamente a aquellos trabajos que analizan dos grupos de sujetos, los comparan y, cuando están bien diseñados, se pueden utilizar para realizar inferencias sobre la población general. La elección del tipo de diseño de investigación está íntimamente relacionada con la pregunta de investigación que se desea responder y con los objetivos del estudio. Por ejemplo, los estudios de corte transversal se utilizan para evaluar la prevalencia de determinada condición en un momento específico del tiempo, y los de cohortes, para analizar el efecto de diferentes exposiciones, ya sean factores de riesgo o protectores, sobre un evento de interés.

Es importante tener en cuenta que los estudios observacionales no permiten obtener una evidencia causal definitiva dado que, para ello, es necesario un control estricto del entorno de investigación y observar las consecuencias luego de una intervención, es decir, un ensayo clínico. Sin embargo, pueden proporcionar información valiosa sobre la práctica clínica actual y pueden servir como punto de partida para diseñar estudios más rigurosos.

Los estudios observacionales deben llevarse a cabo respetando estrictamente las normas éticas y metodológicas. La correcta selección de la población de estudio, la definición clara de las variables de interés, la estandarización de los métodos de recolección de datos, el seguimiento a largo plazo de los pacientes y, fundamentalmente, el control de posibles factores confusores o modificadores de efectos es crucial para garantizar la validez interna y externa del estudio. Las guías de Strobe, "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology"<sup>3</sup> son listas de verificación estandarizadas acorde con cada diseño experimental observacional, que se utilizan para mejorar la calidad de la presentación de estudios observacionales.

Ayudan a los investigadores a presentar de manera clara y sistemática la información relacionada con el diseño del estudio, el método de recolección de datos, el análisis estadístico y la interpretación de los resultados, lo cual es fundamental para que la investigación resulte útil y fiable. Más allá de esto, también se debe tener en cuenta que, en la Argentina, la utilización de los datos de los sujetos de investigación se debe realizar acorde con lo estipulado por la Ley de protección de datos personales N° 25326<sup>4</sup>.

A continuación detallamos los diseños de investigación observacionales analíticos utilizados más frecuentemente.

### Estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos

En los estudios de cohorte, un grupo de individuos que comparten la exposición a una determinada variable, son seguidos durante un período de tiempo para observar el desarrollo de un evento de interés. Es importante recalcar que los sujetos de investigación son seleccionados en función de la presencia y ausencia del factor de exposición que se desea investigar. Esto se traduce en dos factores fundamentales que se deben tener en cuenta a la hora de diseñar el estudio: debe existir un grupo de comparación que no presenta la exposición y el resultado debe ser desconocido. Por ejemplo, si se quisiera evaluar la efectividad de determinada técnica quirúrgica que se utiliza habitualmente en la práctica clínica, este tipo de diseño sería adecuado pero se debe tener en cuenta que debe haber un grupo control al que no se le realizó dicha técnica. Por otro lado, y no solo específicamente para este tipo de diseño experimental, el término efectividad debe ser traducido a un evento medible, por ejemplo, tasa de recidiva o tasa de complicaciones.

La calidad del estudio va a estar íntimamente relacionada con las características de la medición de la exposición y del evento de interés. Además, se deben identificar todos los potenciales confundidores y modificadores de efecto, previamente a la recolección de los datos, y se deben establecer estrategias para su control.

\* Editora Ejecutiva de la Revista Argentina de Cirugía.

Otro punto para tener en cuenta es que la cohorte entera debe completar el seguimiento y se deben elaborar pautas para evitar las pérdidas en el seguimiento<sup>1</sup>.

Según como se realice el seguimiento, los estudios de cohorte se pueden dividir en retrospectivos o prospectivos. En los prospectivos, el investigador recolecta la muestra en el presente y mide la exposición; luego se realiza el seguimiento en el tiempo y, en el futuro, observa el evento de interés<sup>1</sup>. En los estudios retrospectivos se identifica un grupo de sujetos en el pasado que puede presentar o no la exposición y se mide en el presente el evento de interés, pero el seguimiento sucedió en el pasado (Tabla 1).

Al momento de informar los resultados de este tipo de estudio es recomendable utilizar medidas de asociación como el riesgo relativo u *odds ratio* y sus intervalos de confianza crudos y ajustados por los distintos confusores y modificadores identificados en el diseño experimental.

### Estudios de casos y controles

En este tipo de estudio, a diferencia de las cohortes, el investigador parte del evento de interés (casos), busca un grupo de sujetos con riesgo de padecer dicho evento y que se asemejen lo más posible a los casos en todas sus características y mide en ambos gru-

pos la exposición. Son muy útiles para evaluar factores de riesgo en enfermedades de baja frecuencia. Sin embargo, no se pueden establecer tasas de prevalencia o incidencia con este tipo de diseño, dado que partimos desde el resultado. El diseño de este tipo de estudios es complejo porque resulta muy fácil cometer sesgos en la selección de los controles (Tabla 2).

Al momento de comunicar los resultados, lo recomendable es utilizar como medida de asociación el *odds ratio* y su intervalo de confianza, dado que para su cálculo no se utiliza el total de eventos y no eventos (establecidos de manera forzada por el investigador en este tipo de diseño), como en el caso del riesgo relativo, pero, cuando la prevalencia de la enfermedad es inferior al 10%, esta medida se asemeja al riesgo relativo<sup>1</sup>.

### Estudios de corte transversal

Los estudios de corte transversal se realizan en un punto en el tiempo y son muy útiles a la hora de evaluar la prevalencia de una condición. Se utilizan para evaluar patrones de distribución de distintas variables a lo largo de una población. Pueden ser empleados para examinar asociaciones pero, dado que tanto la exposición como el evento de interés son medidos al mismo tiempo, resulta difícil establecer una relación de causa-efecto.

■ TABLA 1

Ventajas y desventajas en los estudios de cohorte

	Ventajas	Desventajas
Cohorte prospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útiles para evaluar incidencia a lo largo del tiempo.</li> <li>Se puede establecer una correlación temporal y estimar potenciales causas.</li> <li>La medición de la exposición previa al evento evita que haya un sesgo por conocimiento del resultado.</li> <li>Las variables se pueden medir con mayor precisión.</li> <li>Permiten medir incidencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden presentar factores confusores o modificadores de efecto.</li> <li>Son caros y poco eficientes para estudiar eventos de baja prevalencia.</li> <li>Requieren grandes tamaños muestrales.</li> </ul>
Cohorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útiles para evaluar incidencia a lo largo del tiempo.</li> <li>Se puede establecer una correlación temporal y estimar potenciales causas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Son baratos y llevan menos tiempo.</li> <li>Pueden presentar sesgos, confusores y modificadores de efecto.</li> <li>Requieren grandes tamaños muestrales.</li> <li>Los datos del pasado pueden ser imprecisos, o presentar datos faltantes.</li> <li>El investigador tiene poco control sobre el muestreo poblacional.</li> </ul>

■ TABLA 2

Ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles

	Ventajas	Desventajas
Casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>Son de corta duración.</li> <li>Buen comienzo para plantear un ensayo clínico.</li> <li>Permiten establecer prevalencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No permiten establecer la secuencia de eventos.</li> <li>No son útiles para eventos o exposiciones poco frecuentes.</li> </ul>
Corte transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útiles para eventos de baja frecuencia.</li> <li>Son de corta duración y pequeño tamaño muestral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Susceptibles de múltiples sesgos.</li> <li>Limitados a solo un evento de interés.</li> <li>La secuencia de eventos no es clara.</li> <li>No permiten establecer ni prevalencia ni incidencia.</li> </ul>

## Otros tipos de diseños

### **Estudio de casos y controles anidado**

Se refiere a un estudio de casos y controles contenidos dentro de una cohorte. Se utilizan para evaluar exposiciones cuya medición puede resultar cara o difícil. Dicha medición se realiza, al final del estudio, dentro de los casos (sujetos que desarrollan el evento) y los controles (sujetos que no desarrollan el evento)<sup>1,5</sup>.

### **Estudio de casos-cohortes anidado**

Este tipo de diseño ofrece una alternativa eficiente a los análisis de cohortes reduciendo costos pero manteniendo la relación temporal entre la exposición y el evento de interés.

En un estudio de caso-cohorte se seleccionan dos grupos: 1) una muestra de individuos que han experimentado el evento en estudio (casos), pudiendo incluir hasta la totalidad de casos de la cohorte inicial, y 2) una submuestra aleatoria de la cohorte completa al inicio del seguimiento (subcohorte), que puede tener o no solapamiento con el grupo de casos.

La ventaja clave de esta aproximación radica en examinar los resultados de interés en toda la muestra de casos, sin necesidad de recolectar datos de seguimiento detallados para toda la cohorte inicial, ahorrando recursos sustanciales<sup>1,6</sup>.

### **Estudio de casos cruzados**

Es un tipo de diseño utilizado para el estudio de eventos de aparición brusca y los factores que los desencadenan. Se incluyen sujetos de investigación que solo presentaron el evento de interés y cada uno actúa como su propio control. El análisis evalúa si el tiempo de exposición tiene algún efecto sobre el resultado (outcome)<sup>1,7</sup>. Un ejemplo de este tipo de diseño es el estudio realizado por Lewer y cols.<sup>8</sup>, donde se evalúan las muertes por consumo excesivo de opioides en Inglaterra y su asociación al alta de una institución, después de un tratamiento médico hospitalario los dos años previos al evento. Este tipo de estudios tiene una gran potencia estadística dado que el tamaño de la muestra puede ser muy grande pero requieren circunstancias particulares para poder ser utilizados.

## ■ ENGLISH VERSION

Analytical observational studies are epidemiologic research designs in which the investigator merely observes the natural course of events without active intervention in the research subject or strict control of the environment. They are often used when it is not feasible or ethical to intervene or manipulate study variables<sup>1,2</sup>. The term analytical refers specifically to those studies that analyze and compare two groups of subjects and, if well designed, can be used to make inferences about the general population. The research design that is chosen is closely related to the research question that needs to be answered and the objectives of the study. For instance, cross-sectional studies are used to evaluate the prevalence of a condition at a specific point in time, while cohort studies are utilized to analyze the impact of various exposures, including risk and protective factors, on an event of interest.

It is important to keep in mind that observational studies do not provide strong evidence for causality, as this requires strict control of the research environment and observation of the consequences after an intervention, i.e. a clinical trial. However, they can provide valuable information about current clinical practice and serve as a starting point for designing more rigorous studies.

Observational studies must be conducted in strict accordance with ethical and methodological standards. It is essential to select an appropriate study

population, define the variables of interest, standardize data collection methods, conduct long-term follow-up of patients and control for potential confounding or effect modifying factors to ensure the internal and external validity of the study. The Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines<sup>3</sup>, are a set of standardized checklists for each observational experimental design that are used to improve the quality of reporting of observational studies. These guidelines help researchers in clearly and systematically presenting the information about the study design, data collection methods, statistical analysis, and interpretation of results that is essential for the creation of useful and reliable research. In addition, in our country the use of data from human research subjects must be in accordance with the provisions of the Personal Data Protection Law 25326<sup>4</sup>.

The following are the most used analytical observational research designs.

### **Prospective and retrospective cohort studies**

In cohort studies, a group of subjects who have been exposed to a specific variable are monitored over a period to assess the occurrence of a particular event. It is important to highlight that research subjects are selected based on their exposure or not to the variable

under study. When designing a study, it is essential to consider two fundamental aspects: the need for a comparison group that has not been exposed to the variable, and the requirement for the outcome to be unknown. For example, if we wanted to evaluate the effectiveness of a certain surgical technique that is commonly used in clinical practice, this design would be appropriate, but we should consider the necessity of a control group that did not undergo the technique. Furthermore, the term effectiveness should be translated into a measurable event, such as a recurrence rate or complication rate for experimental designs.

The quality of the study will be closely related to the characteristics of the exposure measurement and the event of interest. Furthermore, all potential confounding and effect modifying variables should be identified prior to data collection, and strategies for their control should be established. Another consideration is that the entire cohort should complete follow-up, and researchers should develop strategies to avoid loss to follow-up<sup>1</sup>.

Cohort studies can be classified as retrospective or prospective, depending on how follow-up is conducted. In prospective studies, the researcher collects the sample and measures exposure in the present, then follows the sample over time and observes the event of interest in the future<sup>1</sup>. In retrospective studies, a group of subjects who may or may not have been exposed in the past is identified

and the event of interest is measured in the present. Follow-up occurred in the past (Table 1).

When reporting the results of this design, it is advisable to use measures of association such as relative risk or odds ratio and their crude confidence intervals, adjusted for the various confounders and modifiers identified in the experimental design.

### Case-control studies

In contrast to cohort studies, in this design the researcher starts with the event of interest (cases), looks for a group of people at risk for the event who are as similar as possible to the cases in all their characteristics, and measures exposure in both groups. They are useful to evaluate risk factors for rare diseases. However, this design cannot establish prevalence or incidence rates since they start from the outcome. The design of these studies is complex because it is easy to introduce selection bias in controls (Table 2).

It is recommended that results be reported using the odds ratio and its confidence interval as the measure of association. This is because the total number of events and no events (as determined by the investigator in this design) is not used in its calculation, as is the case with the relative risk. When the prevalence of the disease is less than 10%, this measure is similar to the relative risk<sup>1</sup>.

■ TABLE 1

Advantages and disadvantages of cohort studies

	Advantages	Disadvantages
Prospective cohort	<ul style="list-style-type: none"> <li>Useful to assess incidence over time</li> <li>It is possible to establish a temporal correlation and to estimate potential causes</li> <li>Measuring levels of exposure before the outcome occurs prevents the predictor measurements from being influenced by knowledge of the outcome</li> <li>The variables can be measured more accurately</li> <li>It is possible to measure incidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confounding or effect modifying variables may be present</li> <li>Are expensive and inefficient for studying rare outcomes</li> <li>Require large sample size</li> </ul>
Retrospective cohort	<ul style="list-style-type: none"> <li>Useful to assess incidence over time.</li> <li>It is possible to establish a temporal correlation and estimate potential causes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Less costly and time consuming.</li> <li>May present biases and confounding and effect modifying variables.</li> <li>Require large sample size</li> <li>Historical data may be inaccurate or missing</li> <li>The researcher has limited control over the approach to sampling the population.</li> </ul>

■ TABLE 2

Advantages and disadvantages of case control studies

	Advantages	Disadvantages
Case-control studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short duration</li> <li>First step to plan a clinical trial</li> <li>It is possible to measure prevalence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cannot establish the sequence of events</li> <li>Not useful for rare events or exposures</li> </ul>
Cross-sectional studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Useful for studying rare outcomes</li> <li>Short duration and sample size</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Subject for multiple biases</li> <li>Limited to a single event of interest</li> <li>The sequence of events is not clear</li> <li>Cannot measure prevalence or incidence</li> </ul>

## Cross-sectional studies

Cross-sectional studies are conducted at a single point in time and are useful for assessing the prevalence of a condition. They are used to evaluate the distribution patterns between variables within a population. Cross-sectional studies can also be used for examining associations, but as both the exposure and the event of interest are measured at the same time, it is difficult to establish a cause-and-effect relationship.

## Other types of design

### **Nested case-control study**

A nested case-control design has a case-control study nested within a cohort study. It is an excellent design for predictor variables that are expensive or difficult to measure and that can be assessed at the end of the study on subjects who develop the outcome during the study (the cases), and on a sample of those who do not (the controls)<sup>1,5</sup>.

### **Nested case-cohort studies:**

This design provides an efficient alternative to

cohort analyses by reducing costs while maintaining the temporal relationship between exposure and the event of interest.

In a case-cohort study, two groups are selected: 1) a sample of individuals from the cohort (up to 100%) who have experienced the outcome of interest (cases), and 2) a (possibly overlapping) sample of individuals randomly selected from among the members of the full cohort observed at baseline (the sub-cohort).

The key to this approach is to examine the outcomes of interest in the entire sample of cases without having to collect detailed follow-up data for the entire initial cohort. This saves significant resources<sup>1,6</sup>.

### **Case-crossover studies:**

This design is used for studying potential causes of sudden events. This design includes research subjects only with the event of interest and each case serves as his or her own control. The analysis tests whether exposure times are associated with outcome times within individuals<sup>1,7</sup>. An example of this design is the study by Lewer et al.<sup>8</sup> which evaluated the association between opioid-related deaths in England and hospital discharge after hospital admission two years prior to death. Case-crossover designs are often statistically powerful because they allow sampling of a large proportion of cases under particular circumstances.

## Referencias bibliográficas /References

- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Designing clinical research: An epidemiologic approach. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
- Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Rev Med Clín Condes. 2019;30(1):36-49.
- Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019;13(Suppl 1):S31-S34.
- Ministerio de Justicia de la Nación. Ley de protección de datos personales. Infoleg, 30 de octubre de 2000. [Online]. <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/texact.htm>. [Consultado: 23 de abril de 2024].
- Ernster VL. Nested case-control studies. Prev Med. 1994;23(5):587-90.
- O'Brien KM, Lawrence KG, Keil AP. The Case for Case-Cohort: An Applied Epidemiologist's Guide to Reframing Case-Cohort Studies to Improve Usability and Flexibility. Epidemiology. 2022;33(3):354-61.
- Lewer D, Petersen I, Maclure M. The case-crossover design for studying sudden events. BMJ Med. 2022;1(1):e000214.
- Lewer D, Eastwood B, White M, Brothers TD, McCusker M, Copeland C, et al. Fatal opioid overdoses during and shortly after hospital admissions in England: A case-crossover study. PLoS Med. 2021;18(10):e1003759.