Dissenys d'estudi en recerca clinicoepidemiològica. Part II: Estudis analítics experimentals i observacionals

Mireia Espallargues, Glòria Oliva, Cari Almazán

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona

Objectius formatius

1. **Descriure els dissenys d'estudi clinicoepidemiològics amb finalitat analítica més habituals en la investigació biomèdica: estudis experimentals, quasiexperimentals i observacionals.**
2. **Descriure les principals característiques i aplicacions d'aquests dissenys, les mesures de resultat més habituals i els seus avantatges i limitacions.**
3. **Proporcionar elements per saber quin és el disseny d'estudi més adequat a l'hora de respondre a una pregunta de recerca.**
4. **Descriure instruments que permeten realitzar una valoració crítica dels diferents tipus d'estudis.**

Introducció

Com ja es va descriure a l'article anterior d'aquesta sèrie els dissenys d'estudi en recerca clinicoepidemiològica es poden classificar segons diversos criteris. Un dels criteris és la finalitat de l'estudi: analítica enfront a descriptiva. En els estudis descriptius les dades s'utilitzen bàsicament amb finalitat descriptiva mentre que en els estudis de caràcter analític es vol avaluar una presumpta relació causa-efecte (relació causal), per exemple, l'efecte o benefici d'un tractament o una intervenció sobre la salut o bé el risc associat a determinats factors d'exposició per alguna malaltia.

Alhora, els estudis analítics també els podem classificar segons el grau d'evidència causal que aporten, és a dir, la capacitat d'oferir majors garanties a l'hora de contrastar hipòtesis de causalitat per la menor possibilitat d'aparició de biaixos o errors sistemàtics que afectin la validesa de l'estudi. Així, podem diferenciar els estudis experimentals, els quasiexperimentals i els no experimentals o observacionals (amb exposició natural o passiva). Els assaigs clínics són els dissenys bàsics de la investigació experimental. Aquests dissenys es caracteritzen per la manipulació del factor d'estudi o exposició (generalment un tractament) per part de l'investigador. Els estudis de cohorts i els estudis de casos i controls són els dissenys bàsics de la investigació no experimental o observacional. En aquests dissenys els diferents nivells de "l'exposició" (factors de risc) no són resultat de la manipulació de l'investigador sinó de l'exposició natural a la qual estan sotmesos els subjectes (per exemple, el fum del tabac). La investigació experimental utilitza un mètode de control (l'aleatorització) que permet establir amb força garanties una interpretació causal quan es troba una relació entre les dues variables estudiades (exposició i efecte). Tanmateix, la investigació no experimental només

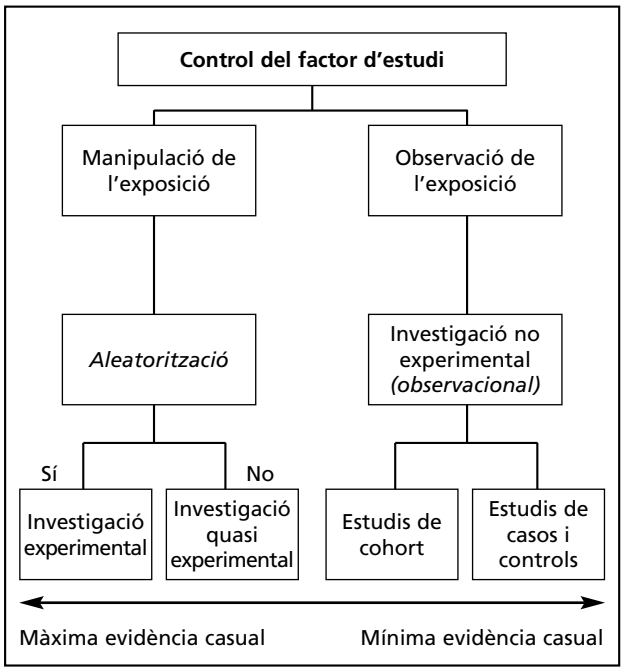

Fig. 1. Classificació dels dissenys d'investigació amb finalitat analítica.

Correspondència:

Mireia Espallargues
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
Travessera de les Corts 131-159, Pavelló Ave Maria
08028 Barcelona

mespa@olimpia.scs.es

Treball rebut: 20-02-02. Treball acceptat: 04-04-02.

Espallargues M, Oliva G, Almazán C.
Dissenys d'estudi en recerca clinicoepidemiològica. Part II: Estudis analítics experimentals i observacionals.
Pediatr Catalana 2002; 62: 239-247.

permet donar interpretacions causals quan s'aconsegueix (mitjançant el disseny o amb tècniques d'ajust estadístic) la comparabilitat dels subjectes en tots aquells aspectes rellevants associats amb les variables directament implicades en les hipòtesis a comprovar. Els estudis quasiexperimentals són aquells en els quals hi ha una manipulació del factor d'estudi, però no assignació aleatòria dels subjectes als grups. La figura 1 presenta un algoritme que permet classificar els estudis analítics segons el grau d'*evidència causal* que aporten.

Estudis experimentals

Assaigs clínics aleatoritzats

Es tracta d'un experiment o estudi en què l'investigador "manipula" un o més factors d'estudi (per exemple, decideixen quin tractament, amb quina pauta i durant quan de temps s'administrarà a cadascun dels grups d'estudi) a fi de valorar posteriorment els efectes produïts. El seu objectiu és avaluar l'eficàcia i seguretat de qualsevol intervenció, ja sigui preventiva, curativa o rehabilitadora, i és el disseny que proporciona l'evidència de major qualitat sobre la relació causal entre una intervenció (exposició, factor d'estudi o variable independent) i l'efecte observat (resultat, resposta o variable dependent).

En un assaig clínic s'intenta demostrar que el tipus de tractament aplicat és l'única causa de les possibles diferències observades en els resultats de cada grup. L'assaig clínic més senzill està format per dos grups. Els subjectes del grup *intervenció* reben el "tractament" l'efecte del qual es desitja valorar, mentre que els subjectes del grup *control* no són tractats o poden rebre un "placebo" o un tractament estàndard (Fig. 2).

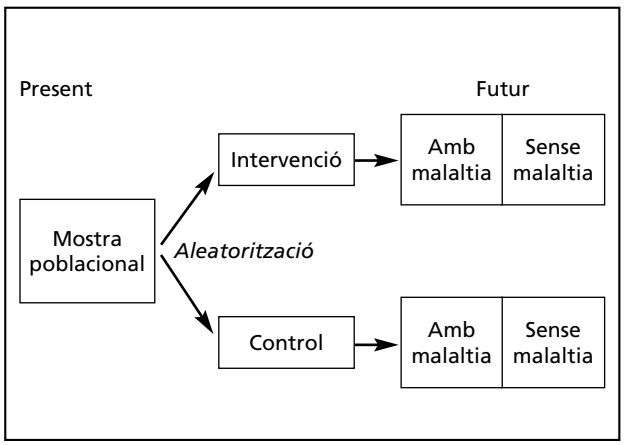

Fig. 2. Esquema bàsic d'un assaig clínic aleatoritzat (en paral·lel). En els assaigs clínics es compara l'efecte o impacte de dues o més intervencions (terapèutiques, preventives o altres, administrades de forma aleatòria als diferents grups d'estudi i de forma controlada per l'equip investigador) és a dir, amb la presència d'un grup control de comparació concurrent. Són els assaigs clínics amb grup control paral·lel.

Per poder demostrar o rebutjar l'*eficàcia* d'un tractament i poder aportar evidència sobre una *relació causal* s'ha de partir de grups de subjectes *comparables* de forma que l'única diferència entre ells sigui el tipus de tractament aplicat. Per a això és necessari utilitzar les següents tècniques que ajuden a evitar possibles biaixos:

a) Construcció aleatòria dels grups a tractar: utilitzant tècniques d'assignació aleatòria dels malalts a cadascun dels grups de tractament.

b) Manteniment de la comparabilitat durant l'assaig, de forma que l'única diferència entre els grups sigui el tractament assignat.

c) Avaluació dels resultats a cegues (simple, doble o triple cec).

d) Comparació dels resultats entre els grups de tractament ajustant per possibles factors de confusió.

Hi ha una modalitat d'assaig clínic quelcom diferent: els assaigs clínics creuats (*crossover design).* En el cas més senzill, cada subjecte rep aleatòriament primer una de les dues intervencions i després l'altra. Ambdós períodes estan separats per un temps de "rentat" o blanqueig *(wash out)* per permetre que el malalt torni al seu estat inicial. Cada subjecte actua com el seu propi control i només es pot aplicar en malalties cròniques, relativament estables i en les quals els resultats d'una intervenció desapareguin de forma ràpida. Per exemple, de forma aleatòria s'aplica salbutamol a un grup de nens asmàtics i formoterol a un altre grup, i es mesura el volum espirat màxim en el primer segon de l'espiració forçada (VEMS). Després de dos dies la situació s'inverteix i els que rebien salbutamol ara passen a prendre formoterol i viceversa.

Aleatorització

Els estudis experimentals assignen els subjectes aleatòriament a cada grup per tal d'eliminar possibles relacions espúries i assegurar la seva comparabilitat. Aquesta és una forma de construir grups de subjectes comparables i funciona millor com més gran és la grandària de la mostra estudiada. El principi d'aleatorització garanteix que l'única causa per la qual un subjecte pertany a un determinat grup de tractament és l'atzar. D'aquesta manera, l'aleatorització tendeix a aconseguir que els grups de tractament tinguin proporcions i distribucions semblants dels factors pronòstics (tant els coneguts com els desconeguts). Si els grups són comparables abans d'administrar el tractament i després d'aplicar-lo presenten diferències, aquestes divergències es poden atribuir a la variable que s'ha manipulat. El "control" mitjançant aleatorització és una de les característiques distintives de la investigació experimental respecte a alternatives no experimentals.

Cal remarcar, però, que l'atzar no és sempre perfecte i a vegades pot produir grups desajustats, especialment

quan les mostres són petites. Per conseqüent, l'investigador haurà d'assegurar-se que els factors més rellevants que estan relacionats amb la resposta es distribueixen d'igual forma en els dos grups d'estudi.

El placebo com a grup de control

Generalment, quan la malaltia o condició estudiada ja té un tractament eficaç, els subjectes assignats al grup control rebran aquest tractament. Si no hi ha una teràpia ben establerta, rebran un placebo (que servirà de patró estàndard de comparació). El principal objectiu d'administrar una substància farmacològicament inactiva és distingir els efectes específics del fàrmac que s'està provant dels efectes no relacionats amb el fàrmac (inespecífics o característics del placebo). Com a propòsit secundari, el placebo permet que la terapèutica administrada a cada grup d'estudi sigui el més semblant possible externament.

Simple, doble i triple cec

Es tracta de tècniques d'emmascarament que pretenen evitar que les expectatives del pacient, del metge/investigador o del propi avaluador influeixin sobre el resultat observat. Per exemple, un dels biaixos més freqüents en la informació registrada té lloc quan l'investigador, influït pel que coneix, desitja o espera d'un tractament, busca de forma més acurada els efectes en els malalts que prenen el tractament en comparació als controls.

Les tècniques d'emmascarament més comunes són el *simple cec* (el malalt, però no l'investigador/metge, desconeix el grup a què ha estat assignat, és a dir, ignora quin dels possibles tractaments rep), el *doble cec* (l'investigador/metge i el malalt desconeixen el grup d'assignació d'aquest últim) i *triple cec* (quan també l'anàlisi i avaluació de les dades es fa sense conèixer la identitat dels grups). Es denominen assaigs clínics *oberts* aquells en què tant el malalt com l'investigador coneixen el tractament que rep el primer, encara que la persona que analitza i avalua les dades ignori el tractament que rep cada individu.

Estratègia d'anàlisi

En primer lloc s'hauria de comprovar la comparabilitat inicial dels grups. També s'hauria de tenir en compte que l'exclusió de subjectes de l'anàlisi pot disminuir la potència estadística així com alterar la comparabilitat dels grups si el percentatge de pèrdues o abandonaments, o els motius pels quals determinats subjectes no són considerats en l'anàlisi, són diferents entre els grups.

Les pèrdues de seguiment, o part d'aquestes, poden no produir-se a l'atzar, sinó que poden tenir alguna relació amb els tractaments administrats (abandonaments per toxicitat, efectes secundaris, etc.). Per la qual cosa l'única opció vàlida d'anàlisi, si es vol mantenir intacta la premissa d'aleaorietat, és avaluar tots els malalts segons el principi conegut com a anàlisi per intenció de tractament (*intention to treat analysis),* també conegut com a anàlisi segons l'assignació aleatòria, és a dir, que cada subjecte es manté en el grup en el qual ha estat assignat, independentment de si ha complert o no amb la intervenció o de si ha rebut o no un altre tractament diferent a l'assignat.

D'altra banda, les anàlisis de subgrups examinen les troballes de l'estudi en subconjunts dels grups d'estudi (per ex. en dones i homes, o diferents grups d'edat). Aquestes anàlisis es justifiquen si s'han plantejat prèviament a l'inici de l'estudi, en funció d'una hipòtesi fonamentada.

Suposem un estudi que compara un nou tractament per l'epilèpsia amb el tractament estàndard o convencional amb l'objectiu d'avaluar la seva eficàcia en la reducció de la incidència de crisis epilèptiques després d'1 any de tractament en 200 nens epilèptics que han estat aleaoritzats a 2 grups. Els resultats al final de l'estudi es poden tabular en una Taula (Taula I).

TAULA I

Resultats d'un assaig clínic hipotètic per comparar l'eficàcia en la reducció de crisis d'un nou tractament antiepilètic amb el tractament estàndard

	Amb crisi	Sense crisis	Total
Grup intervenció (nou tractament)	10 *(a)*	90 *(b)*	100 *(a+b)*
Grup control (tractament estàndard)	15 *(c)*	85 *(d)*	100 *(c+d)*
Total	25 *(a+c)*	175 *(b+d)*	200 *(N)*

a Nombre de nens tractats amb el nou fàrmac que presenten crisis epilèptiques.

b Nombre de nens tractats amb el nou fàrmac que no presenten crisis.

c Nombre de nens tractats amb el fàrmac convencional que presenten crisis.

d Nombre de nens tractats amb el fàrmac convencional que no presenten crisis.

Un assaig clínic, en implicar seguiment dels subjectes, permet calcular la incidència del desenllaç (crisis epilèptiques) en cadascun dels grups i el risc relatiu (RR).

La incidència acumulada (IA) de crisis en el grup intervenció serà:

$$IA_i = a / (a+b) = 10 / 100 = 0.10 \ (10\%)$$

La incidència acumulada de crisis en el grup control es calcularà com:

$$IA_c = c / (c+d) = 15 / 100 = 0.15 \ (15\%)$$

Mesures d'associació

Hi ha diferents formes d'expressar els resultats d'associació entre el factor d'estudi i la resposta (mesures d'efecte o associació), ja sigui mitjançant mesures relatives o mesures absolutes.

A) Mesures absolutes

Reducció absoluta del risc (RAR): és la diferència d'incidències acumulades en ambdós grups (també coneguda com a *risc atribuïble*)

$$RAR = IA_c - IA_i$$

IA_c = incidència acumulada en el grup control

IA_i = incidència acumulada en el grup intervenció

A l'exemple, el seu valor és 15%-10% = 5%, la qual cosa significa que el nou tractament ha reduït en un 5% la incidència acumulada de crisis epilèptiques en 1 any en nens amb epilèpsia, en relació amb el tractament estàndard o convencional.

Nombre de persones que és necessari tractar (Number needed to treat, NNT): un altra mesura que es pot obtenir, comprensible pel clínic i extrapolable a la realitat de la seva pràctica diària, és el nombre de casos que és necessari tractar per prevenir una eventualitat (en el nostre exemple, una crisi epilèptica). Aquesta mesura equival al recíproc del valor de la reducció absoluta del risc (RAR) i, per tant, presenta els mateixos avantatges que aquest sobre les mesures relatives en l'expressió de resultats. A més, indica l'esforç que s'ha de realitzar per poder prevenir una eventualitat (un cas de la malaltia estudiada, és a dir, una crisi epilèptica).

$$NNT = 1 / RAR = 1 / (IA_c - IA_i)$$

A l'exemple anterior, 1/(0.15-0.10) = 1/0.05 = 20. Aquesta xifra indica que és necessari tractar 20 nens amb el nou fàrmac durant 1 any per prevenir una crisi epilèptica.

B) Mesures relatives

Risc relatiu (RR): quocient entre les incidències observades a cada grup.

$$RR = IA_i / IA_c$$

A l'exemple, el seu valor seria 10% / 15% = 0.67 la qual cosa significa que la incidència de crisis en 1 any en el grup intervenció (nou fàrmac) és 0.67 vegades aquella observada en el grup control (fàrmac convencional). També es podria calcular el RR de patir crisis del grup control en relació al grup intervenció, que seria 15%/10% = 1.5.

Disminució relativa de risc (DRR): és la disminució de la incidència en un grup expressat en forma de tant per cent respecte a l'altre grup.

$$DRR = \frac{IA_c - IA_i}{IA_c} \ (x\ 100)$$

A l'exemple, el seu valor és (15%-10%)/15% = 0.33, és a dir, que en el grup intervenció la incidència de crisis en 1 any és un 33% menor que aquella observada en el grup control. Aquest valor és el complementari del risc relatiu del nou tractament en relació a l'estàndard (1-0.67 = 0.33). Per tant, la DRR també pot expressar-se com:

$$DRR = 1 - \frac{IA_i}{IA_c} = 1 - RR$$

Això no obstant, l'expressió dels resultats exclusivament en termes relatius pot fe que se sobrevalori l'efecte beneficiós real del tractament. Per tant, per valorar l'acció real del tractament (intervenció) hauríem de conèixer, a més de la disminució relativa de risc, la incidència real del procés que s'intenta reduir a la població a la qual es vol aplicar el tractament.

A la Taula II es recullen els avantatges i limitacions dels assaigs clínics aleatoritzats.

TAULA II

Avantatges i limitacions dels assaigs clínics aleatoritzats

Avantatges	Limitacions
– Proporcionen un major control del factor d'estudi. – L'assignació aleatòria tendeix a controlar els factors que poden influir en el resultat, i d'aquesta manera s'aïlla l'efecte de la intervenció. – Són els que proporcionen la millor evidència científica d'una relació causa-efecte.	– En força ocasions no poden utilitzar-se per problemes ètics (hi ha intervencions que no poden ser assignades o manipulades) o per què els desenllaços poden ser molt poc freqüents. – Si es porten a terme en mostres molt seleccionades o les intervencions són molt rígides, estan molt estandarditzades i difereixen de la pràctica clínica, es dificulta la generalització dels resultats a condicions habituals d'aplicació. – Habitualment només s'aborda la relació entre una intervenció i el seu efecte. – Solen tenir un cost elevat i requereixen temps.

Assaigs de "N=1"

Són assaigs clínics en què de forma aleatòria s'apliquen dos o més tractaments a un sol malalt. És com un assaig clínic creuat però amb un sol individu. Normalment es porten a terme amb l'objectiu d'escollir la teràpia (fàrmac i/o dosi) més adequada en un sol malalt.

Assaigs comunitaris

Es tracta d'un estudi experimental (assaig clínic aleatoritzat) en què s'avalua l'efecte d'una intervenció o

tractament de forma "comunitària". Per tant, la unitat de l´assignació aleatòria no són els individus estudiats sinó grups o comunitats d'individus (per exemple malalts atesos per un metge, malalts que van a un centre o persones que viuen en una determinada àrea). És un disseny adequat per l'avaluació d'intervencions que no es poden realitzar separadament per cada individu i generalment la seva finalitat és la prevenció de malalties.

Un exemple d'aquest tipus de disseny seria un estudi que avalués l'efecte de la fluoració de l'aigua potable sobre la prevenció de la càries dental en el qual un grup de comunitats, com poden ser ciutats, fossin assignades a rebre la intervenció (fluoració de l'aigua) mentre que un altre grup de ciutats servissin de controls (sense fluoració de l'aigua).

Estudis quasiexperimentals

Si assumin que en ciències de la salut un dels objectius prioritaris de l'investigador és posar de manifest relacions causals entre l'"exposició" i la "resposta", els assaigs clínics haurien de ser considerats com el mètode científicament més rigorós de provar hipòtesis. No obstant això no sempre és factible realitzar estudis experimentals.

A més, quan els subjectes de l'experiment són persones l'aleatorització o l'existència d'un grup control pot ser problemàtic o impossible, per la qual cosa els estudis quasiexperimentals sorgeixen com una possible alternativa. De la mateixa manera, no sempre es pot manipular el factor d'estudi (l'exposició). Aquests estudis també s'anomenen estudis avaluatius o d'intervenció sense assignació aleatòria.

La investigació quasiexperimental seria aquella en què hi ha una "exposició", una "resposta" i una hipòtesi per contrastar, però no hi ha aleatorització dels subjectes als grups de tractament i control, o bé no hi ha grup control pròpiament dit. Per tant, és un tipus d'investigació que comparteix gran part de les característiques d'un experiment, però les comparacions en la resposta dels subjectes es realitzen entre grups "no equivalents", és a dir, grups que es poden diferenciar en molts altres factors a més de la "exposició". La principal dificultat serà arribar a diferenciar els efectes específics del tractament ("exposició") d'aquells efectes inespecífics que es deriven de la falta de comparabilitat dels grups a l'inici i durant l'estudi, la qual cosa compromet la validesa interna de l'estudi. En el cas que no existeixi grup control, no es podrà assegurar que els canvis apareguts siguin deguts a la intervenció estudiada, o a d'altres intervencions o factors no controlats.

Entre els efectes que poden aparèixer a causa de totes aquestes circumstàncies cal destacar:

- Efecte Hawthorne: resposta induïda pel coneixement dels participants que se'ls està estudiant.
- Efecte placebo: la resposta que es produeix en una persona malalta com a conseqüència de l'administració d'un tractament, però que no pot considerar-se com un efecte específic d'ell.
- Regressió a la mitjana: la tendència dels individus que tenen un valor molt elevat d'una variable a obtenir valors més pròxims a la mitjana de la distribució quan la mateixa variable es mesura per segona vegada o de forma repetida en el temps.
- Evolució natural: si el curs d'una malaltia tendeix cap a la seva resolució, els esforços terapèutics poden coincidir amb la millora observada, però no ser la seva causa.

Estudis abans-després

El disseny més habitual d'aquest tipus d'investigació és l'estudi abans-després (o pre-post) d'un sol grup o amb grup control no equivalent. Aquest tipus de disseny es basa en la mesura i comparació de la variable resposta abans i després de l'exposició del subjecte a la intervenció experimental. Els dissenys abans-després amb un sol grup permeten a l'investigador manipular l'exposició, però no inclouen un grup de comparació. Cada subjecte actua com el seu propi control.

Un exemple d'aquest tipus d'estudi és el que es va realitzar per analitzar l'eficàcia d'una pauta antiemètica a un total de 24 nens entre 2-13 anys diagnosticats de càncer i actuant ells mateixos de controls històrics (Madero L et al, 1991). Tots els pacients havien rebut prèviament tractament quimioteràpic sense protecció antiemètica (1 a 18 cicles) amb uns fàrmacs determinats. En els següents cicles amb els mateixos antineoplàsics (1 a 12 cicles) es va administrar la pauta antiemètica. Es va trobar una disminució estadísticament significativa en la incidència de vòmits quan es va utilitzar protecció antiemètica.

Una millora del disseny anterior consisteix a incloure un grup de control no equivalent. En aquest disseny es disposa de dues mesures (pre i post-intervenció) en dues mostres de subjectes i d'una intervenció. A major equivalència o comparabilitat entre ambdós grups a l'inici de l'estudi més ens aproximaren a la situació d'investigació experimental.

Un exemple d'aquest disseny (amb un grup control no equivalent) és l'estudi realitzat a l'estat de Nova York per demostrar l'efecte de la fluoració de l'aigua potable sobre la disminució de la càries dental. En aquest estudi, la taxa de càries dental a la ciutat de Newburgh, que havia rebut des de 1945 fins a 1955 aigua fluorada, va ser més baixa que la de la ciutat de Kingstone, a la qual durant aquest període, es va subministrar aigua sense fluorar.

A la Taula III es recullen els avantatges i limitacions dels estudis quasiexperimentals.

TAULA III

Avantatges i limitacions dels estudis quasiexperimentals

Avantatges	Limitacions
– Alternativa quan no és possible aleatoritzar una intervenció o quan no és possible tenir un grup control.	– No es pot assegurar que els canvis apareguts siguin deguts a la pròpia intervenció, a altres intervencions o a factors no controlats. – Hi ha la possibilitat, sobretot quan no hi ha grup control, que es produeixin l'efecte Hawthorne, l'efecte placebo, la regressió a la mitjana i el no control de l'evolució natural de la malaltia.

Estudis observacionals

De la mateixa manera que en la investigació experimental, l'objectiu fonamental d'aquest tipus d'estudis és valorar l'efecte d'una "exposició" sobre la resposta dels subjectes. La diferència bàsica és que en la investigació no experimental l'investigador observa una *exposició natural,* és a dir, no exerceix una manipulació sobre la intervenció o factor d'estudi, ja sigui perquè les seves manifestacions ja han ocorregut, perquè són inherentment no manipulables o bé perquè no sigui possible per qüestions ètiques. En els dissenys no experimentals, els subjectes són inclosos a l'estudi per les seves característiques (després d'adquirir-les), i no hi ha una assignació aleatòria dels subjectes als nivells de "l'exposició". Aquests dissenys poden realitzar-se amb una estratègia prospectiva (estudis de cohorts) o retrospectiva (estudis de casos i controls) (Fig. 3).

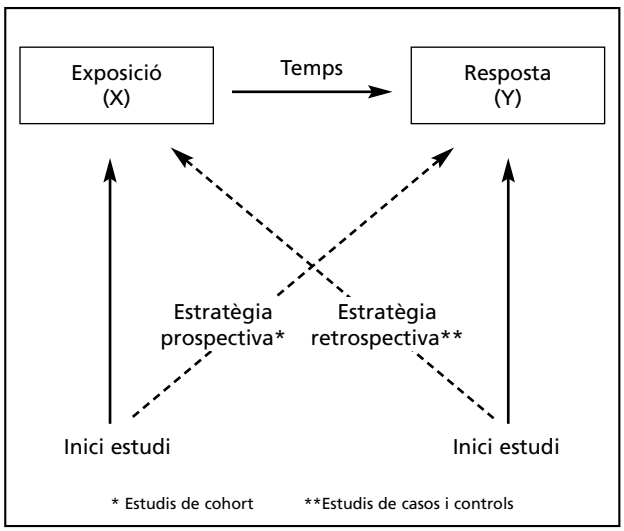

Fig. 3. Estratègia dels dissenys observacionals en relació a la cronologia dels fets.

El dissenys quasiexperimentals i no experimentals tenen més capacitat de poder generalitzar els resultats a altres situacions diferents a la investigada. No obstant això amb aquests dissenys és més difícil establir relacions causals en comparació als estudis experimentals (assaigs clínics) ja que hi ha més possibilitats d'aparició de biaixos o errors sistemàtics.

Estudis de cohorts

En un estudi de cohorts se seleccionen els individus "sans" per ser observats i seguits en el temps i poder detectar així els casos de "malaltia" i el moment en què es presenta. Per estudiar factors associats amb el desenvolupament de la malaltia (factors de risc), els subjectes són classificats segons aquests factors (presència/absència, o diferents nivells d'exposició) anteriors al desenvolupament de la malaltia. En els grups així definits es compara la freqüència d'aparició de l'efecte o desenllaç d'interès (seqüència causa-efecte). Per tant, l'aparició de l'efecte es determina posteriorment i es pot establir clarament una seqüència temporal en la direcció causa i efecte (Fig. 4).

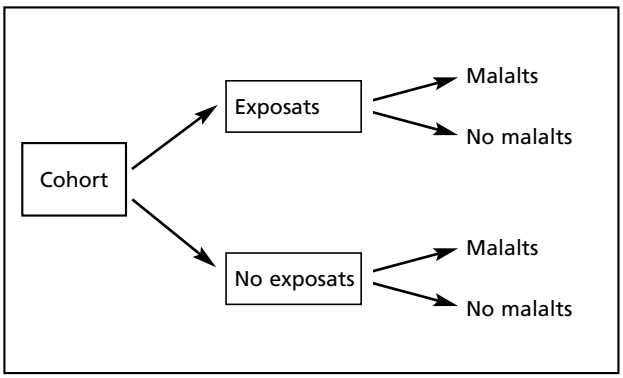

Fig. 4. Esquema d'un estudi de cohorts. Els estudis de cohorts poden classificar-se en concurrents, *si l'efecte es produeix després d'haver començat l'estudi, i en* no concurrents o històrics *si l'efecte s'ha produït en un període anterior al del començament de l'estudi.*

El terme *cohort* s'utilitza per designar un grup de subjectes sans, definits per una característica o conjunt de característiques en comú (habitualment l'exposició al factor d'estudi), que són seguits en el transcurs del temps.

L'estructura dels estudis de cohorts és semblant a la dels assaigs clínics aleatoritzats, però amb dues grans diferències: no hi ha assignació aleatòria dels subjectes als grups d'estudi ni control del factor d'estudi per part dels investigadors.

En un estudi de cohorts concurrent, l'investigador comença amb un grup de subjectes aparentment lliures de la malaltia d'interès, els divideix en aquells exposats a un possible factor de risc i aquells no exposats, i els segueix en el temps per determinar l'aparició de la malaltia. Aquest disseny d'estudi permet estimar

la incidència (incidència acumulada) de la malaltia o del factor estudiat per a cadascun dels grups (exposats i no exposats) i calcular així l'efecte de l'exposició mitjançant el risc relatiu (RR).

$$RR = \frac{\text{IA o "risc" (grup d'exposats)}}{\text{IA o "risc" (grup de no expostas)}}$$

IA: incidència acumulada

Altres mesures d'efecte que poden obtenir-se són el risc atribuïble i la fracció etiològica.

Suposem que es vol investigar els factors de risc de bacterièmia nosocomial (BN) en nadons de baix pes ingressats a una unitat de cures intensives (UCI). Es dissenya un estudi observacional de cohorts prospectiu en el qual s'estudien tots els nadons de pes inferior o igual a 1500 g ingressats a l'UCI d'un hospital durant la seva estada en aquesta. Es registren possibles factors de risc i s'estima la incidència de BN. De 219 nens inclosos a l'estudi, 72 van desenvolupar BN. Dels factors de risc analitzats, aquells que es van associar a un major risc de BN van ser: el tenir menys pes en néixer respecte a tenir-ne més (RR = 9.4; $p<0.01$), la permanència del catèter umbilical 7 o més dies respecte a l'absència d'aquest (RR = 4.7; $p<0.01$) i portar catèter perifèric arterial més d'1 dia (RR = 2.0; $p<0.01$) (Robles MB et al, 2001).

Aquest disseny presenta l'inconvenient de ser poc eficaç quan s'estudien respostes de baixa freqüència, perquè es necessitarien llargs períodes de seguiment i mostres grans.

A la Taula IV es recullen els avantatges i limitacions dels estudis de cohort.

TAULA IV

Avantatges i limitacions dels estudis de cohort

Avantatges	Limitacions
– Poca ambigüitat temporal. – Selecció abans de l'aparició de la malaltia. – Permeten avaluar els efectes del factor de risc sobre diverses malalties. – Permeten calcular la incidència de la malaltia avaluada i el RR. – La mesura de l'exposició tendirà a ser exacta i completa, per tant amb menor susceptibilitat d'introduir biaixos d'informació. – Permeten estudiar el risc associat a una exposició poc freqüent.	– En malalties poc freqüents o amb temps de latència llarg són poc eficients. – Possibilitat de biaixos per pèrdues de seguiment. – Requereixen un nombre relativament elevat de participants. – Són estudis llargs i costosos.

Estudis de casos i controls

En aquests tipus d'estudis, els subjectes són seleccionats per la presència o absència de l'efecte o desenllaç (malaltia o variable resposta), investigant la presència prèvia de la presumpta causa (factors de risc). Aquesta estratègia té importants avantatges quan es vol estudiar malalties o respostes poc freqüents.

En un estudi de casos i controls, subjectes amb una malaltia o condició particular (els casos) són seleccionats per comparar-los amb una sèrie de subjectes en què la malaltia o condició està absent (els *controls*). Casos i controls es comparen respecte a factors de risc o exposicions presents o passades que se suposa que estan relacionades amb el desenvolupament de la malaltia o condició sota estudi. Els fets estudiats són anteriors a la realització de l'estudi, per la qual cosa són retrospectius (seqüència efecte-causa) (Fig. 5).

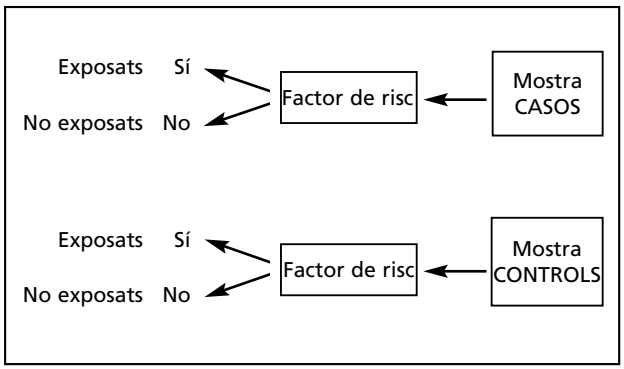

Fig. 5. Esquema d'un estudi de casos i controls.

En els estudis de casos i controls no es pot calcular la incidència ni el RR, perquè la població d'estudi se selecciona a partir d'individus que ja han desenvolupat la malaltia. La mesura d'associació o d'efecte de l'exposició que s'utilitza és la raó d'odds (OR, *odds ratio*), una aproximació al risc relatiu. L'OR és la raó entre l'odds d'exposició observada en el grup de casos (probabilitat que una persona **amb la malaltia** estigui exposada dividida per la probabilitat de no estar exposada) i l'odds d'exposició en el grup control (probabilitat que una persona **sense la malaltia** estigui exposada dividida per la probabilitat de no estar exposada).

Per exemple, es van analitzar els factors de risc associats a casos esporàdics de salmonelosi en nens d'1 a 7 anys mitjançant un estudi de casos i controls (Bellido JB et al, 1998). Els casos van ser nens amb diarrea i coprocultiu positiu a la *Salmonella*, i els controls van ser nens amb diarrea però amb coprocultiu positiu a Campylobacter i a virus i no a la *Salmonella.* Es van estudiar factors alimentaris, de l'entorn i antecedents pròxims. Els resultats de l'estudi pel factor de risc (ex-

posició) "consum de carn picada durant els tres dies previs a la diarrea" es poden transcriure en una taula (Taula V), amb les següents mesures d'associació:

$$OR = \frac{\text{odds d'exposició en els casos}}{\text{odds d'exposició en els controls}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{25 \times 25}{12 \times 14} = 3{,}72$$

$$\text{Odds d'exposició en els casos} = \frac{a/a+c}{c/a+c} = \frac{25/39}{14/39} = 1{,}79$$

$$\text{Odds d'exposició en els controls} = \frac{b/b+d}{d/b+d} = \frac{12/37}{25/37} = 0{,}48$$

TAULA V

Resultats d'un estudi de casos i controls per analitzar factors de risc de salmonelosi en nens

	Salmonella + (casos)	*Salmonella* – (controls)	Total
Exposats	25 *(a)*	12 *(b)*	37 *(a+b)*
No exposats	14 *(c)*	25 *(d)*	39 *(c+d)*
Total	39 *(a+c)*	37 *(b+d)*	76 *(N)*

a Nombre de nens exposats (consum de carn picada) que desenvolupen la malaltia (salmonelosi)

b Nombre de nens exposats que no desenvolupen la malaltia

c Nombre de nens no exposats que desenvolupen la malalatia

d Nombre de nens no exposats que no desenvolupen la malaltia

Si la malaltia és poc freqüent i els controls són representatius de la població que va originar els casos, l'OR és aproximadament igual al RR.

D'altra banda, és desitjable que els casos siguin una mostra representativa de la població de subjectes amb la "malaltia", tot i que no és imprescindible. L'única cosa essencial és seleccionar uns controls "representatius" i comparables als casos inclosos en l'estudi. L'*aparellament (matching)* és un dels procediments més utilitzats per a l'elecció del grup control. Consisteix en seleccionar per a cada cas un o diversos controls amb els mateixos valors en les variables confusores més rellevants (per exemple, edat i sexe).

Algunes de les característiques dels estudis de casos i controls faciliten la introducció de biaixos. La primera és el fet que els casos i els controls provenen de dues poblacions diferents. Allò ideal és aconseguir que la selecció dels controls es faci de forma que pugui considerar-se que tant els casos com els controls provenen d'una mateixa població d'estudi. La segona és que la informació sobre l'exposició o factor de risc es recull retrospectivament.

A la Taula VI es recullen els avantatges i limitacions dels estudis de casos i controls.

TAULA VI

Avantatges i limitacions dels estudis de casos i controls

Avantatges	Limitacions
– Són menys costosos i més curts que els estudis de cohorts. – Són més eficients per a malalties poc freqüents o amb llargs períodes de latència. – Permeten estudiar diferents factors de risc per a una mateixa malaltia. – Permeten estudiar exposicions poc freqüents sempre que estiguin fortament associades a la malaltia	– No són eficients per estudiar els efectes d'exposicions infreqüents. – No permeten calcular la incidència de la malaltia. – Pot ser difícil establir la seqüència temporal entre l'exposició i la malaltia. – Són molt susceptibles a biaixos, tant en la selecció dels grups com en la informació sobre els factors de risc (per ex. biaix de memòria). – No són un bon disseny per estudiar més d'una malaltia simultàniament

Valoració crítica dels estudis

Per a la valoració dels estudis un cop ja publicats es poden utilitzar qüestionaris o escales (*checklists*) d'anàlisi crítica (*critical appraisal)* que ajuden a identificar biaixos i també poden servir de guia per a la interpretació dels resultats. Els criteris que solen valorar-se per mitjà d'aquests instruments són la validesa (interna i externa), la precisió i les mesures de resultat dels estudis.

Aquests qüestionaris són útils per ordenar i fer explícits els aspectes a incloure en l'avaluació crítica dels estudis, i solen ser de tipus qualificatiu. Proporcionen un mètode més objectiu d'anàlisi que la simple lectura crítica, però poden presentar els problemes típics de qualsevol qüestionari (variabilitat inter i intraobservador i altres limitacions).

Hi ha multitud de qüestionaris per a la valoració crítica de publicacions científiques. El conjunt de qüestionaris més complet i coherent, i un dels més coneguts, és la sèrie publicada per la revista JAMA *(Journal of the American Medical Association)* de l'*Evidence Based Medicine Working Group*. L'edició espanyola d'aquesta revista va publicar un número monogràfic el 1997 que recopilava els articles publicats d'aquesta sèrie des del 1993.

Altres instruments desenvolupats per a la valoració crítica dels estudis són:

– Qüestionaris desenvolupats pel *NHS Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la Universitat de York (Regne Unit) per avaluar assaigs controlats i aleatoritzats, estudis de cohorts, estudis de casos i controls, i estudis longitudinals o sèries de casos.

– Escala de Chalmers per a assaigs controlats i aleatoritzats.

– Escala de Jadad per a assaigs controlats i aleaoritzats.

Bibliografia

1 Argimón JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiològica. 2a edició. Barcelona: Harcourt, 2000.

2 Baños JE, Brotons C, Farré M. Glosario de investigación clínica y epidemiològica. Barcelona: Doyma, 1998.

3 Bellido JB, González JM, Galiano JV, Bernat S, Amedo A, González F. Factores asociados con casos esporádicos de salmonelosis en niños de 1 a 7 años. Estudio de casos y controles. Gasc Sanit 1998; 12: 118-125.

4 Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D et al. A method for assessing the quality of randomized control trial. Control Clin Trials 1981; 2: 31-49.

5 Evidence-Based Medicine Working Group. La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. JAMA. Edición española 1997.

6 Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica: un enfoque epidemiológico. Barcelona: Doyma, 1993.

7 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 12-.

8 Kleimbaum DG, Kupper Ll, Morgensten H. Epidemiologic research. Principles and Quantitative methods. Van Nostrand Reinhold, 1982.

9 Madero L, Pérez L, Martín N, Contra T, Ruíz MJ, Robles P. Control de la emesis inducida por quimioterapia antineoplásica en la infancia. An Esp Pediatr 1991; 34: 207-210.

10 NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. New York: The University 1996. (CRD Report Number 4, January).

11 Robles MB, Díaz JJ, Jarvis WR, Orejas G, Rey C. Factores de riesgo asociados con bacteriemia nosocomial en recién nacidos de bajo peso al nacimiento. Hospital Grady Memorial, Atlanta. Gac Sanit 2001; 15: 111-117.