



Revisión

El diseño observacional larvario

Carmen Cruz-Vela^a, Carmen de Francisco-Montero^b, Inmaculada Gabaldón-Rodríguez^a, Ángel Vilches-Arenas^c, Manuel Ortega-Calvo^{a,*}

^aCentro de Salud Las Palmeritas. Sevilla. ^bCentro de Salud El Porvenir. Sevilla. ^cDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Sevilla.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2021
 Aceptado el 30 de abril de 2023
 On-line el 7 de mayo de 2023

Palabras clave:

Estudio observacional
 Estudio de cohorte
 Estudio caso-control
 Conocimiento

Keywords:

Observational study
 Cohort study
 Case-control study
 Knowledge

R E S U M E N

En epidemiología observacional, el investigador no manipula la realidad de la naturaleza, ni la estresa con mecanismos aleatorios; sencillamente la observa, la analiza, la cuantifica y aporta conclusiones a la comunidad científica. Enfermedades raras, singulares o en serie, cohortes, casos-control y estudios híbridos se pueden enumerar como los tipos fundamentales de diseños observacionales.

En las últimas décadas, la regresión logística binaria se ha erigido como un instrumento de análisis esencial para los estudios de casos-control. Mediante una revisión narrativa y un ejercicio de síntesis epistemológica, nosotros definimos un solo tipo de diseño observacional larvario, la cohorte (*Stem observational design*). Es un concepto de orden abierto y epistemológico.

© 2023 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
 Publicado por Ergon Creación, S.A.

Larval observational design

A B S T R A C T

In observational epidemiology, the researcher does not manipulate the reality of nature, nor stress it with random mechanisms, he simply observes it, analyzes it, quantifies it and provides conclusions to the scientific community. Serial or singular rare diseases, cohorts, case-controls, and hybrid studies can be listed as the fundamental types of observational designs.

In recent decades, binary logistic regression has emerged as an essential analytical tool for case-control studies. Through a narrative review and an exercise in epistemological synthesis, we defined a single type of larval observational design, the cohort ("*Stem observational design*"). It is a concept of open and epistemological order.

© 2023 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
 Published by Ergon Creación, S.A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mortega7@us.es (M. Ortega Calvo).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2023.021>

2254-5506 / © 2023 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Introducción

Entendemos que la investigación es una característica fundamental del desarrollo de nuestro quehacer. El buen médico no es solo el que sabe desarrollar una entrevista clínica adecuada, construir una hipótesis diagnóstica y plantear un programa terapéutico activo o no activo, sino el que continuamente se hace preguntas sobre cualquiera de esos pasos.

Tan importante es el diseño en la investigación clínico-epidemiológica, que los mismos resultados numéricos obtenidos al final de un análisis bioestadístico deben de ser interpretados de forma muy distinta dependiendo del tipo de diseño epidemiológico utilizado por el investigador¹⁻³. En este artículo hemos preferido el término “diseño” al de “paradigma”^{4,5}, porque, a pesar de la utilidad del segundo, pensamos que “paradigma” es un concepto más heurístico que filosófico⁶⁻⁸.

Aunque los avances terapéuticos más notables de las últimas décadas se han realizado bajo el punto de vista de los denominados “ensayos clínicos”, por ejemplo^{9,10}, GISSI, ISIS-2, CONSENSUS, AFASAK, SOLVD, SAVE, PREDIMED..., efectuados bajo el diseño experimental, hemos querido profundizar en un escalón inferior de la evidencia¹¹, el diseño observacional, y defendemos su importancia pedagógica y su capacidad generadora de resultados. Además, existen muchos escenarios en los que por motivos éticos, económicos o metodológicos es imposible aplicar el diseño experimental^{12,13}.

El diseño observacional

En este supuesto, el investigador no manipula la realidad de la naturaleza, ni la estresa con mecanismos aleatorios, sencillamente la observa, la analiza, la cuantifica y aporta conclusiones a la comunidad científica¹⁴. El diseño observacional tan solo permite señalar hallazgos asociativos, nunca causales. Pero, evidentemente, serán estos estudios el primer paso para la realización de ensayos clínicos basados en diseños experimentales. Algunos investigadores y no pocos artículos otorgan significado causal a algunos estudios observacionales analizados con técnicas estadísticas sofisticadas^{15,16}, los índices de propensión y los modelos marginales¹⁷. Vamos a detallar algunos tipos de estudios observacionales básicos.

Casos clínicos

La Naturaleza gusta de esconderse
Physis philei kryptesthai
Heráclito de Éfeso¹⁸

La observación y el diagnóstico de un caso singular raro^{19,20} o la cuantificación de una serie²¹ con consecuencias epidemiológicas, es quizás la que proporciona más placer al médico. Hemos defendido durante un tiempo, la capacidad diagnóstica²² e investigadora del médico de familia a la hora de la identificación de enfermedades raras en su entorno de trabajo²³⁻²⁸.

No obstante, queremos dejar claro que los diseños observacionales clásicos son el de cohorte y el de casos y controles, según se recoge en el Canon Epidemiológico²⁹⁻³⁵.

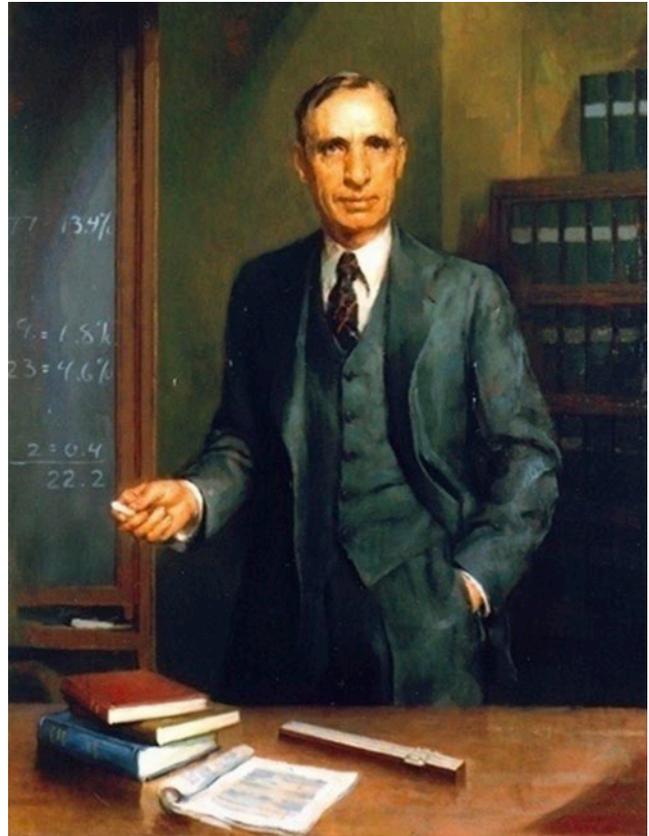


Figura 1 – Wade Hampton Frost (1880-1938)^{38,39}. Profesor de Epidemiología en la Johns Hopkins.

Cohortes

Una cohorte se define como un grupo de personas que comparten una característica común, dentro de un periodo definido. En el comienzo se selecciona a un grupo de pacientes con uno o más rasgos comunes (una exposición, un factor de riesgo, una característica demográfica compartida), que no presenten el resultado clínico esperado, pero tengan la potencialidad de presentarlo. Se observa su evolución durante un periodo definido y se compara a los pacientes que presentan la condición clínica en estudio con los que no la presentan durante el periodo de observación, buscando posibles asociaciones³⁶. La palabra “cohorte” deriva del vocablo latino *cohors* – *cohortis* (de la tercera declinación)³⁷, que designaba a una unidad táctica de infantería dentro de las legiones romanas.

En 1927, Wade Hampton Frost (Universidad Johns Hopkins) (figura 1)³⁸ publicó un artículo sobre la aplicación de métodos epidemiológicos para el estudio de enfermedades crónicas. Él fue quien acuñó el concepto de cohorte, para estudiar los factores asociados a la mortalidad por tuberculosis en 1933. Aplicó encuestas a familias, estratificó datos vitales, estimó años-persona de experiencia de vida, y calculó tasas de enfermedad; determinó el riesgo de morir por tuberculosis en familias expuestas y no expuestas al contacto con tuberculosis. También realizó aportaciones a la epidemiología de la polio, la difteria y la gripe³⁹ y creó el concepto de caso-índice⁴⁰, de tanta actualidad en los tiempos que corren⁴¹.



Figura 2 – Wilhelm Weinberg (1862-1937). Ginecólogo alemán de origen judío, precursor del diseño cohorte^{42,43}.



Figura 3 – Janet Lane-Clayton (1877-1967). London School of Hygiene and Tropical Medicine⁴⁴.

Aunque gran parte de la literatura anglosajona otorga a este investigador la primacía histórica del diseño de cohortes, no debemos olvidar a Wilhelm Weinberg (1862-1937), ginecólogo alemán de origen judío, quien publicó en 1913 “Los niños de la tuberculosis”⁴², un extraordinario trabajo de investigación observacional (figura 2). Él es también el autor del principio de equilibrio de poblaciones (Hardy-Weinberg)⁴³. Si la historia del siglo XX hubiera sido distinta, quizás Weinberg fuera el “creador” del concepto epidemiológico de cohorte.

Casos y controles

En el diseño de casos y controles se selecciona a un grupo de pacientes que presenta una condición o enfermedad (casos), y a un grupo de individuos comparable, pero sin esta condición (controles). Ambos grupos se analizan retrospectivamente en relación con las exposiciones planteadas en la hipótesis, y según los resultados obtenidos se evalúa la importancia de la exposición investigada para la génesis de la enfermedad o condición en estudio, con la comparación de los casos y los controles.

Aunque tradicionalmente los estudios de casos y controles se conocían también como estudios retrospectivos, debido a que el muestreo se realiza a partir de la situación caso/control de los participantes, estos estudios pueden ser tanto prospectivos como retrospectivos. Se reconoce que la primera investigadora que utilizó este diseño en su forma “moderna” fue Janet Lane-Clayton (figura 3) de la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM)^{44,45}.

Otros investigadores le dan importancia al estudio realizado en Flint (Michigan) sobre un brote de escarlatina⁴⁶. George H. Ramsey dirigió aquella investigación que señaló a los helados como causantes vehiculares de la infección y que tuvo un diseño de casos y controles. En las últimas décadas, la regresión logística binaria se ha erigido como un instrumento de análisis esencial para este tipo de estudios⁴⁷. Sin embargo, algunos de los pilares metodológicos que sostenían este tipo de análisis están en fase crítica. Por ejemplo, el apareamiento ha demostrado un grado menor de eficiencia en el control de la confusión de lo que se esperaba⁴⁸, de forma que la regresión

logística condicionada ya no es obligatoria cuando hay apareamiento. Por otra parte, la regla de diez eventos al menos por cada variable incluida en el modelo es menos importante de lo que se propugnaba⁴⁹⁻⁵¹.

Diseños híbridos⁵²

De los dos tipos de diseños observacionales clásicos, los de cohortes son los más sólidos desde el punto de vista metodológico, menos susceptibles a sesgos que los de casos y controles, que tienen problemas por su carácter retrospectivo y por la forma de seleccionar a los participantes según la ausencia o presencia de enfermedad, lo que impide calcular la incidencia y parámetros derivados.

El problema, en ocasiones, es que los estudios de cohortes requieren de muchos años de seguimiento y, cuando la incidencia de la enfermedad es baja, requieren cohortes grandes, lo que lleva aparejado el manejo de un gran volumen de información de covariables de los participantes sanos (pruebas analíticas, genéticas...), con el consiguiente incremento adicional de costes⁵³.

Es precisamente para este tipo de situaciones para las que se han ideado diseños híbridos. Los dos más significativos son los estudios de casos y controles anidados en una cohorte y los estudios de cohorte y caso^{54,55}.

Conclusión sintética

No hemos querido entrar en el análisis del diseño ecológico^{56,57} porque creemos que se sale de los límites de esta revisión, ni tampoco en las aplicaciones de los métodos observacionales en epidemiología genética^{58,59} por la misma causa. Tampoco hemos referido a los estudios transversales^{60,61}.

Después de haber estado revisando los aspectos básicos del diseño observacional⁶², concluimos una idea sintética. Creemos que solo existe un tipo de diseño observacional, el de cohorte, y que todos los demás son variantes muestrales de él (figura 4). Siempre que identifiquemos la población de base en un

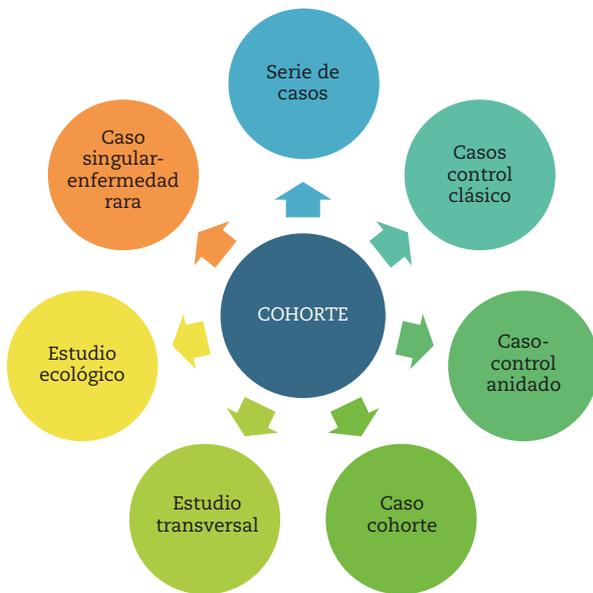


Figura 4 – El diseño cohorte como “diseño observacional madre”.

caso-control con una cohorte, el primero no será otra cosa que variante de muestreo del segundo. En sentido general, un estudio de casos y controles clásico puede considerarse anidado en una cohorte mayor cuyas características son desconocidas para el investigador.

El diseño cohorte básico se podría denominar también “diseño observacional larvario” o “raíz” o “diseño observacional madre” (*Stem Observational Design*). Entiéndase este último concepto más filosófico que científico y más operativo que metodológico. En todo caso es un concepto de orden abierto y de tipo epistemológico. En el capítulo titulado “Carta a Pierre Lesdain”, Henry Miller utiliza el término “pensamientos larvales”, de donde hemos derivado pensamiento y concepto larvario, con la intención de matriz u ontogénesis⁶³. La Profesora Alba Jiménez Rodríguez emplea el término “concepto larvario” en un trabajo de investigación filosófica sobre Francisco Suárez (Escuela de Salamanca)⁶⁴. Luis Andrés Papillón Ponce también emplea ese término en una de sus publicaciones⁶⁵. Desde hace algún tiempo nos interesan las bases epistemológicas de la epidemiología⁶⁶⁻⁶⁸; creemos que esta conclusión es sintética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Dardet C, Mur P, Gascón E, Nolasco A, Bolúmar F. La investigación clínica en España: tipos de diseños utilizados. *Med Clin*. 1987; 89: 221-3.
2. Aibar Remón C, Rabanaque MJ, Alvarez-Dardet C, Nolasco A, Moncho J, Gascón E. Evolución de los diseños epidemiológicos

- de la investigación clínica en España (1975-1994). *Rev Esp Salud Publica*. 1999; 73: 445-53.
3. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex*. 2000; 42: 144-54.
4. Kühn T S. La estructura de las revoluciones científicas. Fondo de Cultura Económica México; 1971.
5. Bhopal R. Paradigms in epidemiology textbooks: in the footsteps of Thomas Kuhn. *Am J Public Health*. 1999; 89: 1162-5.
6. Ortega Calvo M. Apuntes sobre filosofía de la ciencia e investigación clínica. Ed. Wanceulen; 2010. p.139.
7. Bunge M. Filosofía para Médicos. Barcelona: Editorial Gedisa; 2012.
8. Saborido, C. Filosofía de la Medicina. Madrid: Editorial Tecnos; 2020.
9. Cosín Aguilar J, Hernández Martínez A. Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 54 Suppl 1: 22-31.
10. Sandoya E. Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología: fortalezas y debilidades. *Rev Urug Cardiol*. 2007; 22: 53-7.
11. Wang JJ, Attia J. Study designs in epidemiology and levels of evidence. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149: 367-70.
12. D’Agostino RB Jr, D’Agostino RB. Estimating treatment effects using observational data. *JAMA*. 2007; 297: 314-6.
13. Foster A, Horspool KA, Edwards L, Thomas CL, Salisbury C, Montgomery AA, et al. Who does not participate in telehealth trials and why? A cross-sectional survey. *Trials*. 2015; 16: 258.
14. Manterola C, Otzen T. Estudios observacionales. Los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica. *Int J Morphol*. 2014; 32: 634-45.
15. Coscia Requena C, Muriel A, Peñuelas O. Análisis de la causalidad desde los estudios observacionales y su aplicación en la investigación clínica en Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2018; 42: 292-300.
16. Meid AD, Ruff C, Wirbka L, Stoll F, Seidling HM, Groll A, et al. Using the causal inference framework to support individualized drug treatment decisions based on observational healthcare data. *Clin Epidemiol*. 2020; 12: 1223-34.
17. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983; 70: 41-55.
18. García Gual C. Grecia para todos. Barcelona: Espasa; 2019.
19. Barrot E, Ortega-Calvo M, Borderas F, Sanchez J, Melero-Ruiz J, Sanchez-Sanchez B. Bronchocentric granulomatosis as a first clinical manifestation in an adult patient with p67phox deficiency. *Respiration*. 1999; 66 : 547-50.
20. Orkaizagirre Gómara A, Amezcuza M, Huércanos Esparza I, Arroyo Rodríguez A. El estudio de casos, un instrumento de aprendizaje en la relación de cuidado. *Index Enferm*. 2014; 23: 244-9.
21. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A, Macías Pérez V, González Alvarez M. Distrofias miotónicas congénitas en un área de salud rural. *Aten Primaria*. 2004; 33: 53-4.
22. Maraón y Posadillo G. Manual de diagnóstico etiológico. 12ª ed. Madrid: Espasa Calpe; 1974.
23. Turabián JL, Pérez Franco B. El concepto de diagnóstico en medicina de familia: ver un paisaje. *El diagnóstico en medicina de familia*. Aten Primaria. 2010; 42: 66-9.
24. Ortega Calvo M, Gómez-Chaparro Moreno JL, González-Meneses López A, Guillén Enríquez J, Varo Baena A, Fernández de la Mota E. Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria. *Aten Primaria*. 2012; 44: 43-50.
25. Turabián JL, Samarín-Ocampos E, Minier L, Pérez-Franco B. Aprendiendo conceptos del diagnóstico en medicina de familia: a propósito del “signo de Robinson” - las huellas que no deberían estar allí. *Aten Primaria*. 2015; 47: 596-602.
26. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz E. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. *Gac Sanit*. 2020; 34: 536-8.

27. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 264.
28. Sayre JW, Toklu HZ, Ye F, Mazza J, Yale S. Case reports, Case series - From clinical practice to evidence-based medicine in graduate medical education. *Cureus*. 2017; 9 e1546.
29. Rothman KJ. *Epidemiología moderna*. Ediciones Díaz de Santos; 1987.
30. Gordis L. *Epidemiología*. Elsevier; 2014.
31. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiología Clínica. Aspectos Fundamentales*. 2ª ed. Barcelona: Masson, William & Wilkins; 1998.
32. Schneider D, Lilienfeld DE. *Lilienfeld's foundations of epidemiology*. 4th ed. Oxford University Press; 2015.
33. Argimon JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación clínica y epidemiología*. 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
34. Grima P. *Los secretos de la estadística. La certeza absoluta y otras ficciones*. Barcelona: National Geographic; 2017.
35. Martínez González MA, Sánchez Villegas A, Toledo Atucha E, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 4ª ed. Elsevier; 2020.
36. Avello E, Silva Valenzuela S, Manríquez JJ. *Medición de riesgo y pronóstico en dermatología: estudios de cohorte y de casos y controles*. *Piel*. 2007; 22: 54-62.
37. Pollán M, Pérez-Gómez B. *Estudios de Cohortes*. En: Rojo-Bordonada MA, Damián-Moreno J, eds. *Método epidemiológico*. Escuela Nacional de Sanidad. ISCIII; 2009. p. 93-116.
38. Salazar P, Manterola C, Quiroz G, García N, Otzen T, Mora M, et al. *Estudios de cohortes*. 1ª parte. Descripción, metodología y aplicaciones. *Rev Cir*. 2019; 71: 482-93.
39. Morabia A. Snippets from the past: the evolution of Wade Hampton Frost's epidemiology as viewed from the American Journal of Hygiene/Epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2013; 178: 1013-9.
40. Daniel TM. Wade Hampton Frost and the index case concept. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13: 1345-6.
41. Camprubí L. *Pensar la Epidemiología en los tiempos del Covid 19*. Investigación y Ciencia (ed esp.). 2020; 528: 52-3.
42. Morabia A, Guthold R. Wilhelm Weinberg's 1913 large retrospective cohort study: a rediscovery. *Am J Epidemiol*. 2007; 165: 727-33.
43. Moonesinghe R, Yesupriya A, Chang MH, Dowling NF, Khoury MJ, Scott AJ; CDC/NCI NHANES III Genomics Working Group. A Hardy-Weinberg equilibrium test for analyzing population genetic surveys with complex sample designs. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 932-41.
44. Paneth N, Susser E, Susser M. Origins and early development of the case-control study: Part 1, Early evolution. *Soz Praventivmed*. 2002; 47: 282-8.
45. Paneth N, Susser E, Susser M. Origins and early development of the case-control study: Part 2, The case-control study from Lane-Clayton to 1950. *Soz Praventivmed*. 2002; 47: 359-65.
46. Morabia A. Snippets from the past: is Flint, Michigan, the birthplace of the case-control study? *Am J Epidemiol*. 2013; 178: 1687-90.
47. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica*. 2002; 76 : 85-93.
48. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ*. 2016; 352: i969.
49. Courvoisier DS, Combesure C, Agorisas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 993-1000.
50. Van Smeden M, de Groot JA, Moons KG, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2016; 16: 163.
51. Van Smeden M, Moons KG, de Groot JA, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria. *Stat Methods Med Res*. 2019; 28: 2455-74.
52. Delgado Rodríguez M, Sillero M. Revisión: diseños híbridos de estudios de cohortes y de estudios de casos y controles. *Gac Sanit*. 1995; 9: 42-52.
53. Lu CY. Observational studies: a review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 691-7.
54. Molina Arias M. Diseños híbridos. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18: 89-93.
55. Gutiérrez-Pizarra A, García-Cabrera E, Álvarez-Márquez E. *Métodos estadísticos alternativos y su aplicación a la investigación en Cuidados Intensivos*. *Med Intensiva*. 2018; 42: 490-9.
56. Morgenstern H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am J Public Health*. 1982; 72: 1336-44.
57. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health*. 1995; 16: 61-81.
58. Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Publica*. 1998; 3: 26-34.
59. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Publica*. 2012; 31: 88-94.
60. Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada MD, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. *Gac Sanit*. 2008; 22: 492-7.
61. Kesmodel US. Cross-sectional studies - what are they good for? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97: 388-93.
62. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008; 22: 144-50.
63. Miller H. *Los libros en mi vida*. Madrid: Mondadori; 1988.
64. Jiménez Rodríguez A. El concepto de especie intencional en Suárez: su proyección en la filosofía de escuela alemana y en algunas corrientes de la filosofía contemporánea. *An Catedra Francisco Suárez*. 2017; 51: 129-42.
65. Pampillón Ponce LA. Del periodismo larvario al ciberperiodismo: Evolución del concepto de periodista. *Rev Latinoam Derechos Hum*. 2017; 27: 53-72.
66. Ortega Calvo M, Román Torres P, Lapetra Peralta J. La epistemología como propedéutica de la investigación sanitaria. *Gac Sanit*. 2011; 25: 79-83.
67. Broadbent A. Conceptual and methodological issues in epidemiology: An overview. *Prev Med*. 2011; 53(4-5): 215-6.
68. Broadbent A. Causation and prediction in epidemiology: a guide to the "methodological revolution". *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2015; 54 : 72-80.