



**CLASIFICACIÓN ERRÓNEA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES ANALÍTICOS
SOBRE NEUROCIENCIAS DE AUTORES AFILIADOS A INSTITUCIONES
COLOMBIANAS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

MIGUEL ÁNGEL MALDONADO MORÁN

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, D. C.
2021**



**CLASIFICACIÓN ERRÓNEA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES ANALÍTICOS
SOBRE NEUROCIENCIAS DE AUTORES AFILIADOS A INSTITUCIONES
COLOMBIANAS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por
MIGUEL ÁNGEL MALDONADO MORÁN**

**Tutora metodológica
DIANA LUCIO ARIAS**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, D. C.
2021**

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el presente documento. Sólo ellas velan por el rigor científico y ético del informe en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

DEDICATORIA

A mi familia: Alfonso, Yolanda, Nathalia y Esteban. Sin su amor no habría logrado sobrevivir ni ser quien soy hoy en día. Soy el reflejo del amor incondicional que ellos me han dado.

A todos los que caminaron a mi lado y, en especial, a los que lo siguen haciendo.

CONTENIDO

	Pág.
LISTA DE ANEXOS.....	8
RESUMEN	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	11
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
2. MARCO TEÓRICO	13
2.1 TAXONOMÍA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	13
2.2 ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	14
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	36
4. OBJETIVOS.....	37
4.1 OBJETIVO GENERAL	37
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
5. METODOLOGÍA.....	38
5.1 TIPO DE ESTUDIO	38
5.2 PROTOCOLO Y REGISTRO	38
5.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	38
5.4 FUENTES DE INFORMACIÓN	39
5.5 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	39
5.6 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	40
5.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN Y EXTRACCION DE DATOS.....	41
5.8 PROCESO DE ELABORACIÓN DE GRÁFICOS DE DATOS.....	42
5.9 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS.....	42
5.10 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	43
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	44
7. RESULTADOS	45
8. DISCUSIÓN.....	50
9. CONCLUSIONES	55
10. RECOMENDACIONES.....	56
REFERENCIAS.....	57
ANEXOS.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para clasificar los tipos de investigación clínica.....	13
Figura 2. Diseño de corte transversal.....	16
Figura 3. Diseño de casos y controles.....	18
Figura 4. Diseño de casos y controles basado en casos.....	19
Figura 5. Diseño de casos y controles anidado en cohorte.....	20
Figura 6. Diseño de caso-cohorte.....	21
Figura 7. Sesgo de supervivencia en un estudio de casos y controles.....	23
Figura 8. Diferencias matemáticas y gráficas entre probabilidad y odds.....	25
Figura 9. Tabla de 2x2 y cálculo de odds ratio.....	26
Figura 10. Diseño de cohorte.....	27
Figura 11. Diferencias en la eficiencia de los diseños observacionales.....	28
Figura 12. Diferencias entre cohortes estáticas y dinámicas.....	29
Figura 13. Tipos de estudios de cohorte según la forma de recolección de datos.....	31
Figura 14. Tabla de 2x2 y cálculo del riesgo relativo.....	31
Figura 15. Flujograma PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.....	45
Figura 16. Distribución de la cantidad de estudios por año de publicación.....	46
Figura 17. Distribución de los estudios incluidos, según país de realización.....	46
Figura 18. Frecuencia de clasificación correcta e incorrecta de los estudios incluidos.....	47
Figura 19. Distribución de los tipos de diseño de los estudios incluidos.....	48
Figura 20. Distribución de la calidad de los estudios (escala Newcastle-Ottawa).....	49

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables de estudio en los artículos incluidos	42
--	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo A Tabla de artículos incluidos.....	63
Anexo B Evaluación de la calidad de los artículos incluidos.....	69

RESUMEN

Introducción: Gran parte de la literatura médica contemporánea está conformada por estudios observacionales, llegando estos a representar más de la mitad de la cantidad total de publicaciones de varias especialidades médicas. La clasificación adecuada de los diseños de los estudios es importante para la revisión y evaluación de la literatura científica. Investigaciones publicadas recientemente en dos de las revistas de neurocirugía más influyentes del mundo reportaron que del 40 % al 60 % de los estudios observacionales estaba clasificado erradamente. Se evidenció así confusión frecuente entre los diseños de casos y controles y los estudios de cohorte. Esta clasificación errónea del tipo de estudio puede conducir a un análisis inadecuado de los datos o mala interpretación de los mismos.

Objetivo: Identificar, siguiendo una metodología de revisión de alcance, errores en la clasificación de estudios de casos y controles y cohorte publicados en revistas indexadas por autores afiliados a instituciones colombianas, en la categoría de neurociencias, durante el periodo 2001-2020.

Metodología: Se efectuó una revisión de alcance siguiendo tanto el Manual de síntesis de la evidencia del Joanna Briggs Institute como las recomendaciones de la Declaración PRISMA-ScR. Se realizó una búsqueda de literatura —en las librerías digitales Web Of Science y SCOPUS— de estudios cuya temática fuera la neurociencia y al menos uno de los autores principales estuviera afiliado a una institución colombiana. El lapso de investigación fue el periodo 2001-2020.

Resultados: 25 estudios cumplieron con todos los criterios de elegibilidad. De ellos, 16 artículos fueron reportados por sus autores principales como estudios de casos y controles, 8 se reportaron como estudios de cohorte y 1 no era completamente claro en cuanto a su clasificación. Se encontró que la frecuencia de clasificación errónea y mal etiquetado es 16 %. En la evaluación de calidad se encontró que 64 % de los artículos tuvo puntaje de 7 a 9 (alta calidad), 28 % puntuó de 4 a 6 (alto riesgo de sesgo) y a 8% no se les aplicó evaluación de la calidad pues se determinó que eran estudios de corte transversal.

Conclusión: Los resultados de nuestro estudio revelan que en los estudios de casos y controles y de cohorte publicados por autores afiliados a instituciones colombianas en revistas indexadas del campo de las neurociencias (periodo 2001-2020) se presenta el fenómeno de clasificación errónea del diseño. El hallazgo del problema es concordante con la evidencia existente en la literatura, aunque no se presentó con tanta frecuencia al compararse con los datos obtenidos en estudios similares.

Palabras Clave: Clasificación, estudio observacional, neurociencias, metodología.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La práctica de la salud pública está basada, principalmente, en diversos estudios de la investigación epidemiológica observacional: de cohorte, de casos y controles y de corte transversal (1). Por ejemplo, se ha reportado que los estudios observacionales constituyen más de la mitad de los artículos publicados en especialidades como ginecología (2). También, se ha logrado determinar que el porcentaje de estudios observacionales incluidos en revisiones sistemáticas representa hasta un 88 % (3). Tal interés por los estudios observacionales —mucho mayor que por el de los estudios clínicos— es de fácil comprensión. Los primeros, al asumir tamaños de muestra mayores y periodos de seguimiento más largos que los segundos (4), logran realizar evaluaciones más completas de las intervenciones.

Ahora bien, ya en exploraciones clínicas u observacionales, desde hace más de veinte años se adoptó la postura de la medicina y la salud pública basada en la evidencia (5). El propósito de tal adopción ha sido precisar los estándares científicos de las investigaciones. Esto se ha realizado a partir de la construcción de una base sólida del conocimiento logrado, tanto sobre la frecuencia y distribución de las enfermedades como sobre los determinantes y consecuencias de las mismas (6). La evaluación de las intervenciones en cuanto a seguridad, eficacia, efectividad, y costos, ha jugado un papel fundamental en la consolidación de la medicina basada en la evidencia (MBE), a tal punto es tan cierto lo dicho, que actualmente es imposible pensar en una atención médica moderna que ignore este acercamiento (5,6).

Sin embargo, la MBE no es perfecta, y en años recientes médicos e investigadores destacados han notado diferentes problemas con la forma en la que se conducen y comunican las investigaciones, e incluso, dichos profesionales han cuestionado la veracidad y confiabilidad de los hallazgos (7). La verdad es que esos problemas hoy día son más notorios por la acción de la metainvestigación. Esta disciplina (con creciente interés en el ámbito científico) tiene como objetivo evaluar y mejorar las prácticas investigativas a partir de postulados sobre cómo hacer, informar, verificar, corregir y recompensar la ciencia (8).

Es pertinente expresar aquí que uno de los niveles más altos de la jerarquía de la MBE corresponde con el logrado por las revisiones sistemáticas (9), en las que es frecuente la participación de estudios observacionales. Por ejemplo, en una encuesta practicada se encontró que 64 % de 300 revisiones correspondió a esa categoría de estudios (10). Téngase en cuenta que el objetivo de las revisiones sistemáticas es identificar tantos estudios sobre el tema de interés como sea posible, para lo que se ha de componer y presentar a los lectores una estrategia integral de búsqueda que asegure la reproducibilidad de esta (11).

Vale manifestar que la planeación de esa estrategia y el proceso de búsqueda de los textos completos de los estudios pueden llegar a ser tareas complejas (12), más aún si los diseños están mal clasificados. Investigaciones publicadas recientemente (13,14) en dos de las revistas de neurocirugía más influyentes del mundo reportaron un hallazgo llamativo y problemático: del 40 % al 60 % de los estudios evaluados estaba clasificado erradamente. Ello evidenció una frecuente confusión entre los diseños de casos y controles y los estudios de cohorte. Es necesario destacar aquí que en Latinoamérica no se han realizado estudios similares para determinar la frecuencia del problema referido. Este vacío en el campo de conocimiento abre un camino interesante de exploración en el que la problemática se determine y se expongan soluciones de la misma.

La revisión de alcance se ha convertido en un enfoque de análisis con gran acogida por parte de los médicos y de los investigadores, pues con ella estos profesionales logran mapear la literatura existente en un campo de interés dado, en cuanto a términos de volumen, naturaleza y características de la investigación se trata (15,16). Se agrega al anterior argumento, otro. Una revisión del alcance puede ser de particular utilidad cuando el tema aún no ha sido revisado extensamente o este es de una complejidad o naturaleza heterogénea (16).

De todas formas, ha de ser claro que en el momento de optar por una revisión sistemática o por una revisión de alcance, el factor de mayor relevancia en la toma de decisión es saber si los autores desean utilizar los resultados de su revisión para responder una pregunta clínicamente significativa o para proporcionar evidencia informativa de la práctica. En estos casos, una revisión sistemática es con seguridad el enfoque más válido. Ahora bien, si los autores no desean hacer preguntas tan precisas porque están más interesados en la identificación de ciertas características o conceptos disponibles en artículos o estudios e, incluso, en el mapeo, reporte o discusión de las características o conceptos, una revisión del alcance será la mejor opción (17).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Es de gran relevancia para el círculo médico encontrar la frecuencia de clasificación errónea que asumen los estudios epidemiológicos observacionales, tipo de casos y controles y de cohorte, publicados en la literatura indexada del área de las neurociencias. El hecho de que se encontrara en las investigaciones seleccionadas una alta frecuencia de confusión de los diferentes tipos de estudios observacionales hace que, de entrada, se pueda cuestionar la validez interna de estos mismos. A su vez, invita a pensar en las posibles consecuencias que puede tener en revisiones sistemáticas tal ambigüedad al momento de caracterizar el tipo de estudio observacional realizado. He aquí otra razón de la validez de este estudio.

El enfoque escogido (revisión de alcance) ha hecho factible el reporte y la discusión de las características asumidas por los artículos analizados. Del mismo modo, la metodología ha hecho posible enmarcar el presente trabajo en la metainvestigación, la cual es una corriente relativamente nueva en las ciencias de la salud, cuyo objetivo, como

su nombre lo sugiere, es investigar sobre la investigación. Por tanto, esta investigación contribuye —se espera que de manera significativa— en la exploración científica que propone la corriente vanguardista en la que se inscribe esta investigación.

Se considera que este trabajo es innovador, puesto que no se ha llevado a cabo en Latinoamérica otro similar. Así pues, la metainvestigación realizada con el presente estudio invita a todos los médicos (de manera especial a los epidemiólogos y a los bioestadísticos) a proseguir el camino que ella extiende.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con un enfoque exploratorio, ¿Cuántos estudios de casos y controles y cohorte están clasificados de forma errónea en una muestra de estudios publicados en revistas indexadas por autores afiliados a instituciones colombianas, en la categoría de neurociencias, durante el periodo 2001-2020?

Condición	Clasificación errónea – etiquetado erróneo
Contexto	Artículos publicados en revistas indexadas en la categoría de neurociencia, con al menos un autor afiliado a una institución colombiana
Población	Estudios observacionales analíticos tipo cohorte y casos y controles, publicados durante el periodo 2001-2020.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 TAXONOMÍA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La clasificación de la investigación clínica se realiza con un algoritmo de dos categorías generales: estudios experimentales y estudios observacionales. (Ver Figura 1). Con la primera el investigador asigna la exposición, con la otra no. La segunda categoría se ramifica a su vez en estudios descriptivos y analíticos (18). Los descriptivos representan con frecuencia la primera aproximación a un nuevo evento o condición. Dentro de este tipo se encuentran el reporte de caso, la serie de casos, los estudios de corte transversal o de prevalencia, los de vigilancia y los ecológicos correlacionales.

Estos cinco subtipos son útiles para monitorear tendencias, buscar pistas de la causa de las enfermedades y generar hipótesis, pero no permiten extraer conclusiones sobre la causalidad ya que no existe grupo de comparación (19). Por el contrario, los estudios observacionales analíticos —que son el diseño de cohorte, el estudio de casos y controles y el diseño de corte transversal analítico—, sí son útiles para evaluar aquellas hipótesis generadas con los diseños descriptivos porque, al hacerse de un grupo de comparación, posibilitan la valoración de posibles asociaciones causales (18).

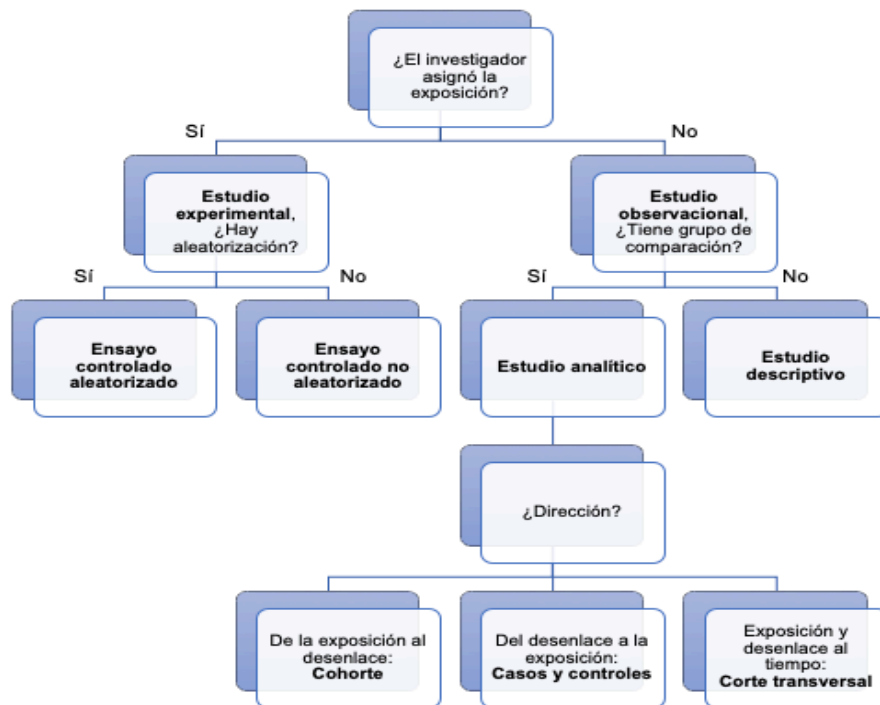


Figura 1. Algoritmo para clasificar los tipos de investigación clínica. Fuente: Modificado de Grimes DA, Schulz KF (18).

2.2 ESTUDIOS OBSERVACIONALES

2.2.1 Importancia

Gran parte de la literatura médica está constituida por estudios observacionales. En efecto, estos representan más de la mitad de la cantidad total de publicaciones de diversas especialidades médicas (2,3). Por esta razón, la práctica de la salud pública se basa principalmente en los resultados de investigaciones de este tipo (1). Algunos ejemplos de lo anterior son los sofisticados programas conducidos a nivel mundial para monitorear tendencias en la incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular (que se generaron a partir de los destacados hallazgos del *Framingham Heart Study*) (20); las recomendaciones de prevención emitidas por organizaciones como la Asociación Americana del Corazón y la Organización Mundial de la Salud (cuyo origen está en las más de 1200 publicaciones creadas a partir del *Nurses Health Study*) (21); y, el conocimiento científico originado a partir del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* (EPIC), útil para desarrollar estrategias de salud pública destinadas a reducir la carga mundial de cáncer (22).

No obstante lo anterior, por el reciente énfasis en la MBE y la formación de la base de datos de Cochrane de ensayos clínicos controlados aleatorizados, en ocasiones los estudios observacionales son menospreciados (23). El desdén surgió en el siglo xx. Con el objetivo de descubrir las causas ocultas de respuestas impredecibles y desconocidas a los tratamientos se desarrolló la metodología de los ensayos controlados aleatorizados. Desde entonces, a razón de la alta efectividad, esta técnica sigue siendo el *Gold standard* de causalidad (24).

Sin embargo, nótese que la realización de un ensayo clínico requiere de una estricta especificación de todas las condiciones del estudio. Entre estas están la selección de participantes, los criterios de inclusión y exclusión, el método de aleatorización y la medición de resultados. El diseño y desarrollo del conjunto de todas ellas está sujeto a la especificación de las variables, a grandes inversiones económicas y a limitaciones de tiempo que pueden comprometer la implementación de los resultados en un contexto del “mundo real” (25).

Ante tal escabrosidad del camino metodológico, los estudios observacionales constituyen una alternativa real y dúctil ya que estos, de una parte, sí responden eficientemente a muchas preguntas que los estudios controlados aleatorizados no; y, de otra, en ocasiones son los únicos diseños disponibles para hacerlo (23). Además, por lo general, tienen un tamaño de muestra grande y periodos de seguimiento largos (4).

Ejemplos de lo anterior, son: investigar una exposición que se sabe dañina o de otras formas inaceptable para los participantes o cuya administración es inconsistente con principios éticos (25). Obtener datos locales de cada país que puedan proveer un argumento poderoso para generar cambios en las políticas destinadas al hallazgo e

implementación de soluciones a los problemas emergentes en salud pública (26). En estas situaciones es donde se puede notar la importancia de este tipo de estudios en la ausencia de ensayos controlados o, aun cuando estos se hicieran, aquellos pueden hacer contribuciones importantes (25).

2.2.2 Tipos de estudios observacionales

Se denominan estudios observacionales a todos aquellos en los cuales el investigador no asigna la exposición (*cfr.* 2.1). Estos se clasifican en descriptivos (cuando no existe un grupo de comparación) y analíticos (en caso de que sí haya) (18). En tanto los primeros permiten la evaluación de hipótesis de asociaciones entre exposiciones que se sospechan como factores de riesgo y algún desenlace de interés, los segundos no (27). A continuación, se resumen las características principales de los estudios observacionales:

2.2.2.1 Reportes de caso y serie de casos:

Son considerados como el tipo de diseño más simple. Su objetivo principal es realizar una descripción completa y detallada de uno o varios casos de un fenómeno clínico. Esto permite a otros médicos identificar y potencialmente reportar casos similares de su práctica clínica, especialmente cuando estos comparten características clínicas o geográficas similares. Los reportes de caso y serie de casos son estrategias clave en la producción de hipótesis pero, debido a la selección de los casos en el interior de la práctica clínica, a la ausencia de un grupo control y a la limitación de validez externa o generalización, no son adecuados en la evaluación de las mismas (28).

2.2.2.2 Estudios ecológicos:

En este tipo de estudios la unidad de análisis no es el individuo, sino el conjunto de miembros de una población. Los conglomerados pueden estar constituidos por grupos poblacionales, comunidades, regiones o países. La función principal de las investigaciones es disponer de información sobre la exposición o el evento para la totalidad del conglomerado, desconociendo eso sí la información individual de cada uno de los miembros. Por esta razón, es común asignar la misma exposición (exposición promedio) a todo el conglomerado, ignorando o no considerando la variación individual (29). En este punto se debe aclarar que una asociación observada entre variables a nivel agregado no necesariamente representa la particularidad en el nivel individual. La atribución a miembros comunitarios de alguna o algunas características que realmente no tienen como individuos de un grupo es lo que se conoce como falacia ecológica o sesgo de agregación (28).

Los estudios ecológicos utilizan el coeficiente de correlación r como medida de asociación entre la exposición y el evento. Él indica cuán lineal es la relación entre las

variables (19). Asimismo, puede brindar otras medidas relevantes de una determinada enfermedad (como las tasas de mortalidad y de letalidad). Este tipo de estudios permite estudiar —en poco tiempo y con costo relativamente bajo— grandes grupos poblacionales. No obstante lo anterior, sólo deben ser considerados para sugerir hipótesis (29).

2.2.2.3 Estudios de corte transversal:

Conocidos también como estudios de prevalencia por la definición que hacen del número de casos poblacionales en un punto de tiempo establecido (23), pueden ser descriptivos o analíticos. La característica principal del este diseño es la selección de la población sin consideración de la exposición o del desenlace como criterios definitorios (Figura 2). Ambas variables son medidas simultáneamente en el tiempo de cada participante del estudio (28,29). Los beneficios de dicho procedimiento son varios: los costos son relativamente bajos, es posible el análisis de diversos desenlaces, las pérdidas durante el seguimiento no son problema y rara vez se presentan dificultades éticas (23).

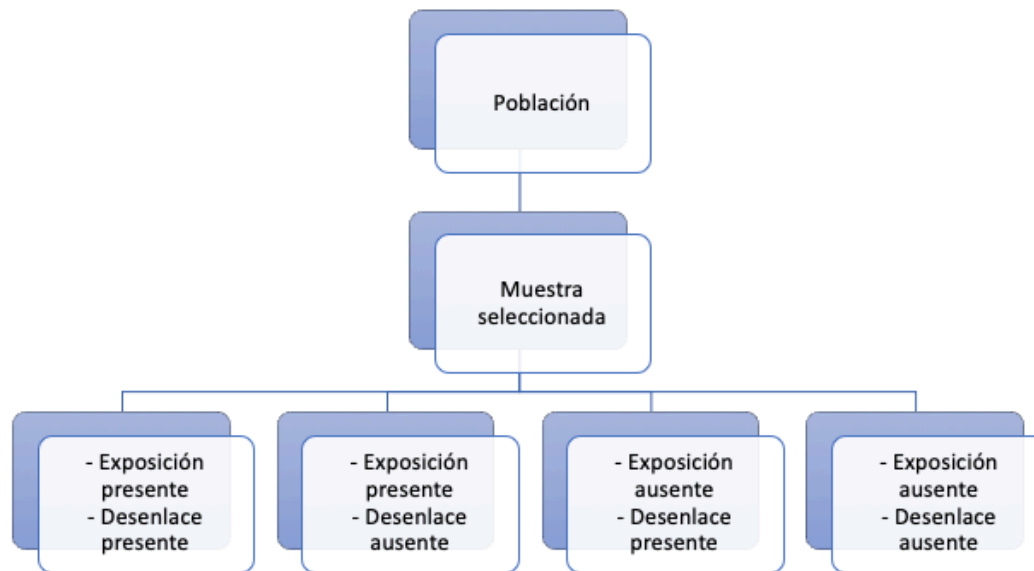


Figura 2. Diseño de corte transversal. Fuente: Modificado de Mann CJ (23).

Sin embargo, debido a que tanto la exposición como el desenlace son identificados en un punto específico del tiempo, en muchas ocasiones no se puede establecer que la exposición preceda al desenlace. La imposibilidad de determinar una secuencia temporal puede implicar sesgo temporal cuando el desenlace causa la exposición (19). Es importante reconocer que en estos estudios también se puede presentar el sesgo de selección tipo supervivencia o prevalencia-incidencia. Este ocurre cuando la exposición está relacionada con la duración del desenlace, puesto que en el momento de realizar el estudio sólo se identifican casos prevalentes

(supervivientes) tanto expuestos como no expuestos, excluyendo aquellos que tengan el desenlace causado por la exposición pero que fallecieron antes de comenzar el estudio (28).

Se agrega a lo anterior que (como en todos los estudios) los sesgos de selección pueden surgir según el planteamiento del método de muestreo y la disponibilidad de los potenciales participantes. De esta manera, pueden resultar sesgos cuando una muestra es sistemáticamente diferente de la población que está destinada a representar. No es lo mismo tomar una muestra de un hospital usando muestreo por conveniencia, que usar una muestra “basada en la población” con muestreo aleatorio (30). De lo dicho se desprende el siguiente postulado: un estudio “basado en la población” debe investigar todos los episodios ocurridos de una determinada afección relacionada con la salud en residentes de una región geográfica definida y descartando casos de no residentes (31).

Otro sesgo de selección se encuentra en aquellos estudios con cuestionarios. Con una baja frecuencia de respuesta pueden perderse diferencias significativas entre los que sí responden y los que no, seleccionados todos ellos originalmente para la muestra. Este sesgo se denomina de participación o sesgo de no respuesta. Él amerita hacer grandes esfuerzos para maximizar el número de personas que contesta (23,30).

Ahora bien, es importante manifestar que el sesgo de no respuesta no debe ser confundido con el sesgo de autoselección o sesgo del voluntario. Este marca una diferencia sistemática entre aquellas personas que voluntariamente participan en una encuesta y la población misma. Se ha reconocido que los voluntarios pueden tener una razón específica para participar y, como anotación digna de mención, se ha reportado que, en general, aquellos sujetos que participan voluntariamente en estudios científicos tienen mayor nivel educativo, pertenecen a clases sociales más altas y son más sociales que aquellos que no participan (30).

Vale agregar que existe otro sesgo a tener en cuenta en este tipo de diseño. El de verificación. Es propio de aquellos estudios en donde se utilizan encuestas. Con él es posible señalar tanto las diferencias sistemáticas en la identificación de individuos incluidos en un estudio como la distorsión de los datos durante la recolección de estos mismos (32). Este tipo de sesgo puede originarse en los investigadores o en los participantes y puede ser inconsciente o no. Si proviene de los investigadores se trata del sesgo del observador o sesgo de evaluación. Este puede darse aun cuando se entrene a los entrevistadores. Sucede cuando la captura de datos se ve influenciada por actitudes o experiencias pasadas de los registradores de información y que entorpecen el registro claro. Este sesgo puede darse también si los participantes dan respuestas subjetivas y difíciles de calificar o cuantificar por parte de los entrevistadores. En lo referente al sesgo proveniente de los participantes (conocido como sesgo de respuesta) se puede presentar en aquellas encuestas que investigan

comportamientos vergonzosos o no aceptados socialmente, como puede ser las conductas sexuales o el consumo de sustancias psicoactivas (30,32).

2.2.2.4 Estudios de casos y controles

Las observaciones basadas en las series de casos son motivo de gran atención médica, pero una conclusión a partir de ellas no sería firme sin previamente comparar las observaciones de los casos con una serie de controles —que simulan la mayoría de aspectos de los casos— y estén libres de la enfermedad bajo estudio (28). El diseño de casos y controles es una alternativa al estudio de cohorte para investigar las asociaciones entre exposición y desenlace, pero, a diferencia de estos, en los casos y controles el punto de partida o de referencia es el estado de la enfermedad. Así, al comparar individuos enfermos con individuos libres de la enfermedad bajo estudio —con respecto al nivel de exposición, a factores de interés o a que se consideren como sospechosos de riesgo—, los grupos son catalogados de acuerdo con el desenlace sucedido (Figura 3) (27). Debido a que los investigadores conducen su mirada al pasado para determinar el estado de exposición de los individuos, este diseño es de naturaleza retrospectiva (33).

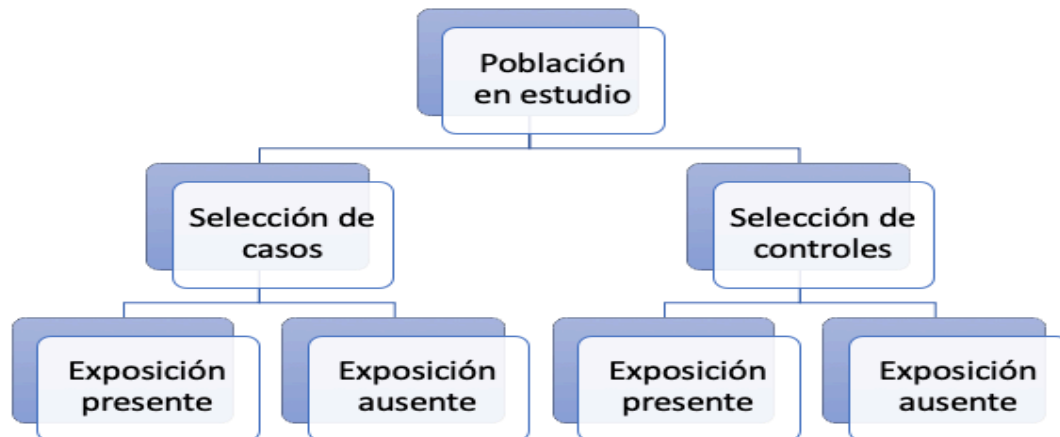


Figura 3. Diseño de casos y controles. Fuente: Modificado de Mann CJ (23)

El diseño de casos y controles disfruta de gran aceptación por la comunidad científica. Él tiene ventajas importantes sobre otros diseños de cohortes. Particularmente es así sobre el estudio de cohorte concurrente, ya que en los casos y controles se evita la necesidad de un tiempo de seguimiento y se optimiza la velocidad y eficiencia (27). Además, como algunos de los individuos han sido elegidos deliberadamente al presentar la enfermedad en cuestión, muchas veces se considera que el diseño de casos y controles es mucho menos costoso y es más eficiente que los diseños de cohorte concurrente y de corte transversal (23). De hecho, los epidemiólogos suelen promocionar este estudio como el diseño más eficiente en

términos de tiempo, dinero y esfuerzo. Desafortunadamente, el diseño de casos y controles también tiende a ser más susceptible a sesgos que otros estudios comparativos y, aunque es más “fácil de hacer”, también es más fácil de hacer mal (33).

La conducción óptima de este tipo de diseño comienza con la selección de casos (enfermedad presente) y de controles (enfermedad ausente). En seguida, se mide la exposición previa con entrevistas o mediante la revisión de registros médicos o resultados de análisis químicos o biológicos de sangre, orina o tejidos (28). La estrategia más simple para la selección de los grupos en un estudio de casos y controles consiste en identificar los casos que ocurren durante un período de tiempo específico y los no casos (de forma “transversal”). Este proceder es denominado en ocasiones “estudio de casos y controles basado en casos” (Figura 4). Con otra estrategia se analizan los casos y controles identificando situaciones dentro de una cohorte bien definida.

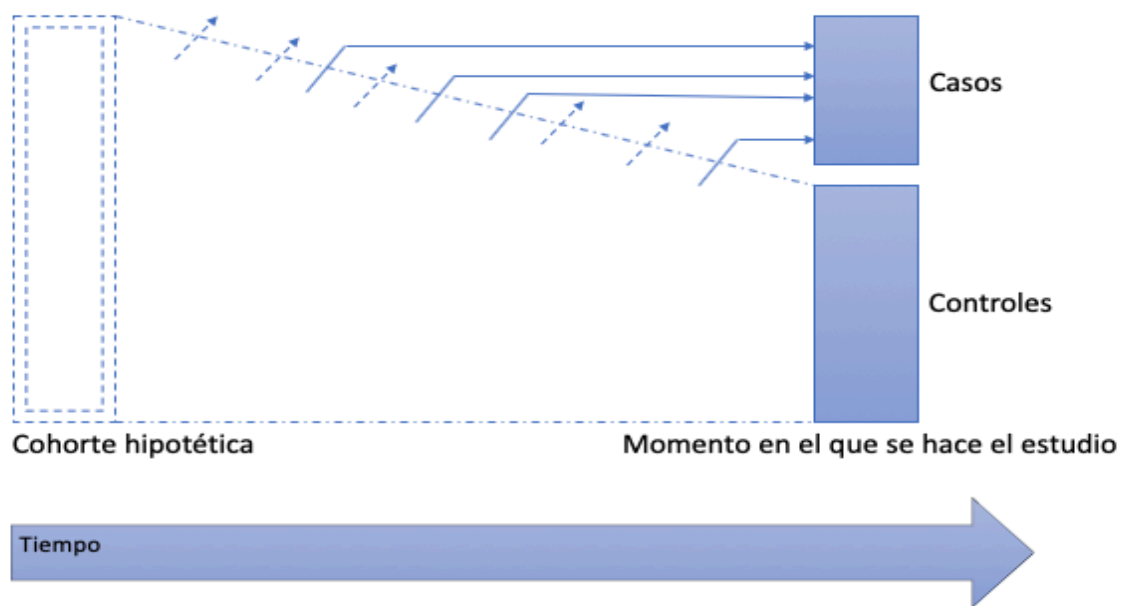


Figura 4. Diseño de casos y controles basado en casos. Asumiendo que los casos y controles se seleccionan de una cohorte hipotética, se supone que el grupo de casos incluirá todos los casos ocurridos en esa cohorte hasta el momento en que se realiza el estudio (flechas horizontales conectadas al rectángulo de casos). Se supone también que todos los casos estarán vivos y disponibles para participar en el estudio. Los controles se seleccionan de aquellos sin la enfermedad de interés (no casos) en el momento en que se identifican y ensamblan los casos. Las líneas diagonales punteadas con flechas representan las pérdidas durante el seguimiento. Fuente: Modificado de Szklo M, Nieto J. (27)

Por su parte, cuando el grupo de control es seleccionado entre individuos en riesgo durante el momento en el que ocurre cada caso, el estudio es llamado “caso-control anidado” (Figura 5) y cuando los controles son seleccionados de la cohorte de

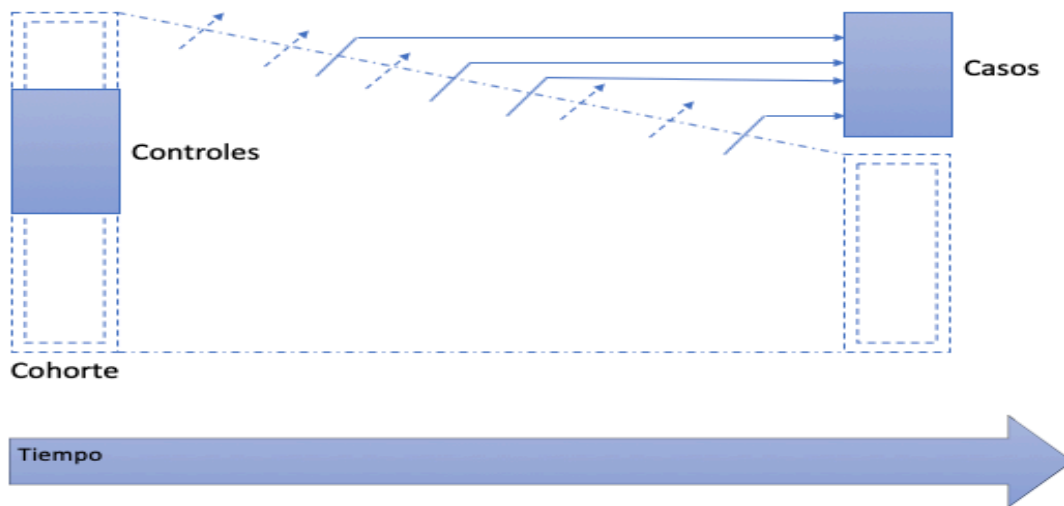


Figura 6. Diseño de caso-cohort. Los controles se seleccionan de la cohorte de referencia. Las líneas diagonales punteadas con flechas representan las pérdidas durante el seguimiento. Fuente: Modificado de Szklo M, Nieto J. (27)

Teóricamente hablando puede afirmarse que todos los casos de una población son incluidos como participantes en este diseño, pero, por razones prácticas, frecuentemente solo una muestra es estudiada. Por tal razón se debe establecer claramente cómo esa muestra fue seleccionada. Para el cumplimiento de este requerimiento, ha de brindarse una definición clara del desenlace o enfermedad que se está estudiando (incluyendo síntomas y métodos de diagnóstico). Además, los investigadores deben especificar los criterios utilizados para la selección, como rango de edad y ubicación (sea esta clínica, hospitalaria, poblacional, entre otros.) (33).

La selección de controles por su parte demanda tener en cuenta que estos hayan de conformarse por un grupo de personas libre del desenlace en estudio (se debe explicar cómo se descartó el diagnóstico). Así mismo, que tal grupo deba someterse al mismo proceso de selección que los casos y que el ideal para maximizar la comparabilidad radique en que el origen de los controles esté en la misma población base de la cual se seleccionaron los casos o, al menos, en una población de referencia con características similares a las de estudio (27).

Es claro que los controles representan a la población en riesgo de convertirse en casos (33). La decisión sobre el número de controles a seleccionar por situación está en manos del investigador. Él podría usar uno o cuatro controles por caso para aumentar el poder estadístico del estudio. Empero, debe ser tenido en cuenta que no es posible estimar la prevalencia de un desenlace usando solamente los datos de un estudio de casos y controles (28). Al respecto de la selección de controles, algunos autores refieren que es una de las tareas más difíciles de la epidemiología, ya que los investigadores deben considerar todos los potenciales sesgos que puedan surgir y

asegurar la independencia de la selección con respecto de la exposición que estén averiguando (33).

El consejo precedente es válido también al reconocer que en este diseño es frecuente el muestreo por conveniencia (el cual es propenso al sesgo de selección). Si este ocurre, los casos o controles reclutados serán sistemáticamente diferentes del conjunto de personas que el estudio pretende representar. El muestreo usualmente se realiza con casos de hospitales. Los controles a menudo se seleccionan del mismo hospital o de otro. En cualquier situación, tienen enfermedades o afecciones no relacionadas con el desenlace de interés (35).

Un ejemplo de este tipo de sesgo de selección es el de un estudio que pretende determinar si los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) previenen el cáncer colorrectal —suponiendo que los investigadores midan el uso previo de AINEs en pacientes ingresados a un hospital con cáncer colorrectal (casos) y sin este diagnóstico (controles)—. Si el grupo de control procede de un servicio de reumatología, donde se espera que las personas con artritis usen con más frecuencia AINEs que la población general, el estudio estaría sesgado. Igual inclinación sucedería si el control proviene de un servicio de gastroenterología (en el que es frecuente la restricción del uso de fármacos). Según lo dicho, es claro que los controles usarían de forma diferente que la población general dicho tipo de medicamentos (33).

De acuerdo con la ilustración del párrafo anterior, es deseable seleccionar casos de diversos hospitales localizados en una zona geográfica definida. Si los casos corresponden a un solo hospital, los resultados no podrán extenderse a los pacientes de la población que tiene la enfermedad. Asimismo, si ese hospital tiene un factor de riesgo exclusivo, que puede ser resultado de patrones de derivación (remisión), o si es un centro de atención terciaria (que admite selectivamente un gran número de enfermos graves), cualquier factor de riesgo identificado en el estudio puede ser de riesgo sólo en personas con formas graves de enfermedad (28).

El sesgo de selección puede ocurrir incluso cuando los casos y controles pertenecen a la misma cohorte hipotética. En este caso, las pérdidas de seguimiento ocurridas antes de que los grupos de estudio sean seleccionados afectan la comparabilidad del mismo. Por ejemplo, podrían encontrarse asociaciones sesgadas de exposiciones relacionadas con el nivel socioeconómico si las pérdidas entre los potenciales controles incluyen una mayor proporción de individuos que tuvieran un nivel socioeconómico más bajo que el de las pérdidas entre los casos (27).

Otra consideración relevante en este tipo de diseño es si incluir casos incidentes (recién diagnosticados) o casos prevalentes (personas que han tenido la enfermedad durante algún tiempo) pues si bien es más fácil usar casos prevalentes —estos ya han sido diagnosticados y se dispone de un número mayor de casos en menor tiempo—, los factores que usualmente se pudieran encontrar podrían estar

más relacionados con la supervivencia que con la etiología y el desarrollo de la enfermedad como tal (28). Además, cuando se realiza un estudio de casos y controles basado en casos, el tiempo está definido con un rango y, al igual que los estudios de corte transversal, es probable que personas que desarrollaran la enfermedad murieran antes de que se iniciara el estudio o poco tiempo después del diagnóstico.

Esas muertes causadas por otras enfermedades, o por la enfermedad de interés investigativo, comprenden un tipo particular de “pérdida previa” (Figura 7) que puede afectar la comparabilidad de casos y controles por cuanto, en caso de que sucedieran, constituirían un grupo de casos altamente no representativo. En sí, cualquier factor encontrado podría no ser una característica general de todos los pacientes con esa enfermedad sino de sólo los supervivientes (27,28). Aún igual si incluimos solo casos incidentes en nuestro estudio es posible que estemos excluyendo pacientes que pudieran haber fallecido antes de que se realizara el diagnóstico o el estudio.

En realidad, no existe una solución fácil para este o para muchos de los problemas que pueden surgir a la hora de seleccionar los casos y los controles. Sí es categórico tener presentes todas las variables mencionadas en este apartado del informe en el momento de interpretar los datos y realizar las conclusiones del estudio (28).

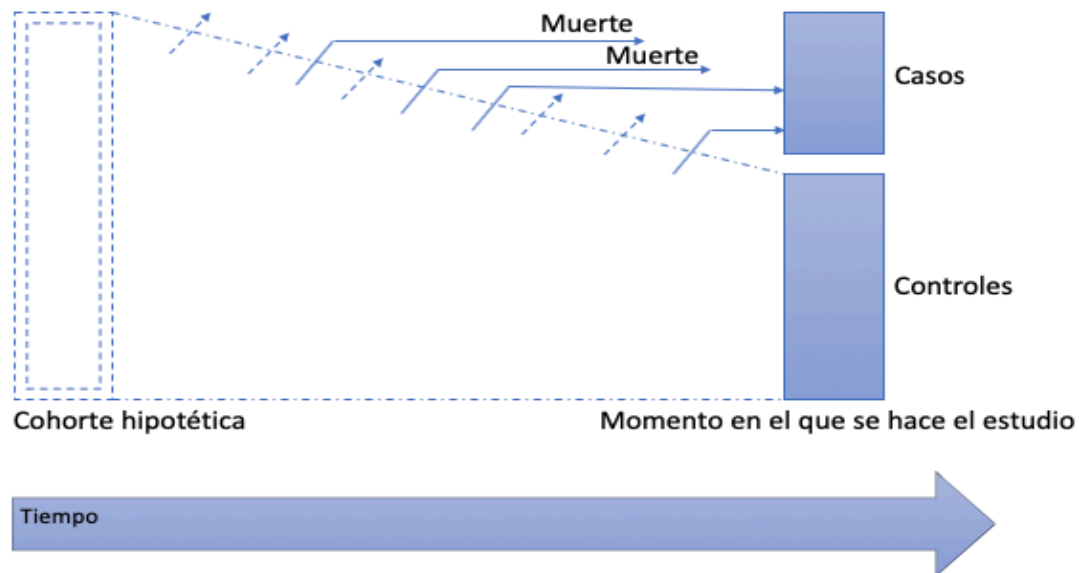


Figura 7. Sesgo de supervivencia en un estudio de casos y controles. Sólo los supervivientes se incluyen en el grupo de casos. En este ejemplo hipotético, realizado de forma transversal y basado en casos, las flechas delgadas horizontales representan tiempos de supervivencia. Téngase en cuenta que sólo dos de los cuatro casos están incluidos en el estudio. Las líneas diagonales punteadas con flechas representan las pérdidas durante el seguimiento. Fuente: Modificado de Szklo M, Nieto J. (27)

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio de casos y controles existe gran posibilidad de aparición del sesgo del evaluador (o del observador) y del sesgo de recuerdo (o memoria) (23). De forma similar a los estudios de corte transversal, el sesgo de verificación (o de detección) abarca un grupo de sesgos en el que aparecen tanto el sesgo de evaluador como el sesgo de respuesta. El sesgo del observador ocurre si se realiza un diagnóstico equivocado o si se hace una incorrecta evaluación de la exposición de interés. Ambos errores son causados por el nivel de conocimiento de las hipótesis de investigación del estudio o por no saber si el participante se desempeña como caso o como control.

Es cierto que los evaluadores (de forma consciente o inconsciente) pudieron haber querido demostrar una asociación falaz entre el factor de interés y el desenlace. También lo es que el sesgo de respuesta (propio de los participantes) sucede cuando estos no dan toda la información en su exposición por pensar que si lo hacen recibirán críticas (35).

El sesgo de recuerdo es el error sistemático que ocurre cuando los participantes no recuerdan con precisión eventos o experiencias anteriores u omiten detalles. La precisión de los recuerdos está influenciada por eventos, experiencias, pensamientos, creencias preexistentes y tiempo. Ella se ve afectada cuando el participante tiene un recuerdo pobre de lo que se le pregunta o cuando se indaga acerca de eventos que ocurrieron durante un intervalo de tiempo lejano.

Por esto, en el diseño de casos y controles los investigadores (para evitar influir en sus respuestas) deben interrogar de la misma manera a cada participante del estudio (36). Asimismo, es indispensable tener en cuenta otro aspecto durante la toma de registro a los casos: estos pueden tener motivos para recordar con mayor precisión una exposición anterior si creen que está asociada a su condición de salud. También otros factores pueden incidir de forma negativa el recuerdo (edad, educación y nivel socioeconómico) (35,36).

Una vez se identifican los grupos y se recolecta la información (siguiendo las consideraciones anteriores) se determina tanto la proporción de casos y controles expuesta a la condición de interés como la que no. Con esta acción se espera que si ocurre una asociación entre el factor de interés y el desenlace, la prevalencia de la exposición sea mayor en los casos y menor en aquellos individuos libres de la enfermedad de interés (28).

La determinación de tal proporción (comparación de las posibilidades de exposición de los casos con las de los controles) es desarrollada a partir del cálculo del *odds ratio* (una estimación adecuada del riesgo relativo) (27). Ello es así porque en este diseño no se pueden calcular directamente los riesgos (28). En efecto, en un estudio de casos y controles no conocemos la incidencia de la población expuesta o

la incidencia de los no expuestos a la incertidumbre, pues se parte de personas enfermas (casos) y personas no enfermas (controles).

El término *odds* refiere la posibilidad de ocurrencia de un evento sobre la posibilidad de no ocurrencia del mismo. El concepto es una función que, a menudo, es utilizada en lugar del riesgo. Ahora bien, aunque parezcan a primera vista similares, hay diferencias entre ambos (Figura 8) y solo pueden ser intercambiables cuando la prevalencia del evento es <10 % (37). Una vez se bifurcan la exposición y el desenlace es posible construir una tabla de 2x2 para hacer más sencillo el procedimiento (Figura 9). Adicionalmente, los estudios de casos y controles deben abordar de manera adecuada la confusión, que puede tratarse en la fase de diseño por restricción o emparejamiento, cuando bien, usualmente se prefiere hacerlo en la fase de análisis con técnicas como la regresión logística o con enfoques como la estratificación y el uso de la ecuación de Mantel-Haenszel (33).

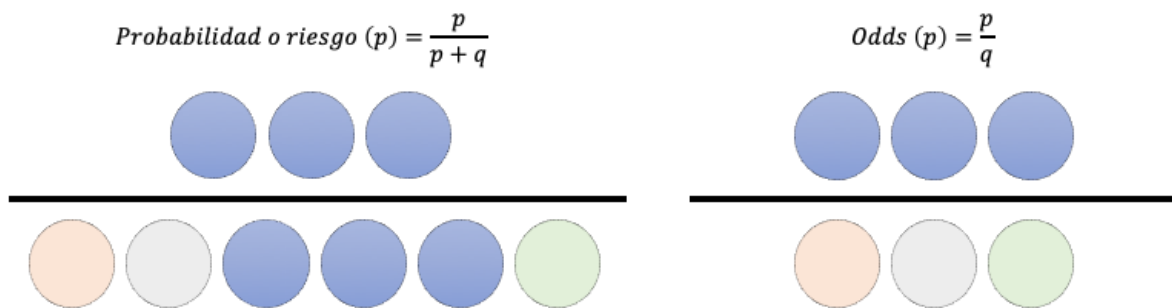


Figura 8. Diferencias matemáticas y gráficas entre probabilidad y odds. Nótese que en la probabilidad el numerador está contenido en el denominador, a diferencia de los odds. Fuente: Modificado de George A, Stead TS, Ganti L (38).

Este tipo de diseño es valioso porque generalmente es menos costoso y suele ser más rápido de hacer que un estudio de cohorte. Además, es útil en el estudio de enfermedades raras. Si empleáramos un diseño de cohorte, los investigadores tendrían que hacer seguimiento amplio, ya a muchas personas para identificar una con el resultado, ya a enfermedades de periodo de latencia prolongado. En este sentido, un estudio de cohorte del cáncer implicaría muchos años de seguimiento previos al resultado (28).

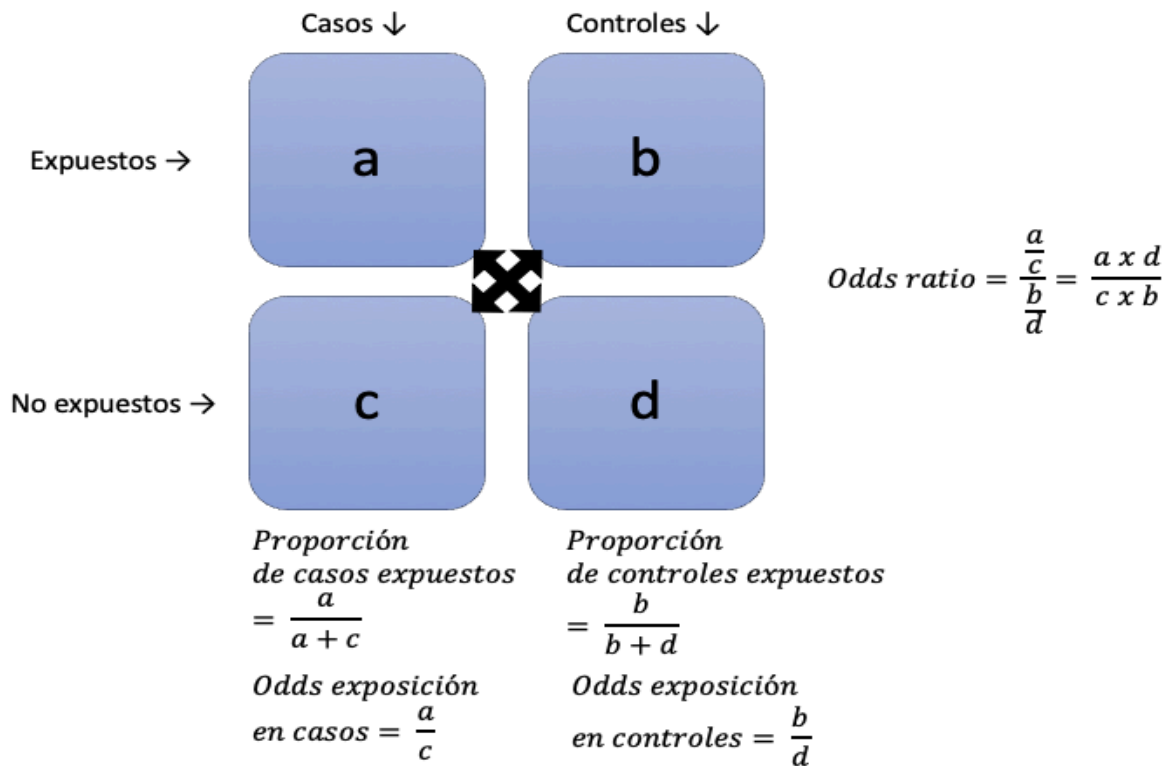


Figura 9. Tabla de 2x2 y cálculo de odds ratio. Fuente: Elaboración propia.

El ejemplo dado no representa una defensa a ultranza del estudio de casos y controles. Por la naturaleza retrospectiva de este se considera que no tiene una relación causal perfecta, ya que no se puede asegurar que el factor de exposición (o de riesgo) anteceda al evento. Esta limitante nos conduce al análisis del estudio de cohorte, que permite dilucidar aún más la relación entre la procedencia y el suceso (28,29).

2.2.2.5 Estudios de cohorte:

El objetivo habitual de estos estudios es investigar si la incidencia de un evento está relacionada con una exposición presunta. Esto es realizado comparando la experiencia del grupo expuesto con la del grupo no expuesto al factor (27,39). A su vez, los investigadores identifican un grupo de personas “sanas” o libres de un desenlace de interés y evalúan si ha estado expuesto o no a un factor específico. Se hace seguimiento de ambos grupos a lo largo del tiempo y se determina la ocurrencia de un desenlace (Figura 10), que puede corresponder con la incidencia de la enfermedad o con la tasa de muerte (27,28).

El diseño puede incluir más de dos grupos. Un ejemplo de esto es poder separarlos según los siguientes niveles: sin exposición, baja exposición y alta

exposición (28). Si existe una asociación positiva entre la presunta exposición y la enfermedad, se espera que la proporción del grupo expuesto que desarrolla la enfermedad sea mayor que la proporción del grupo no expuesto que la desarrolla (28,39). Así mismo, el diseño puede comenzar seleccionando los grupos enfocándose en un solo factor de exposición, o puede comenzar con una población definida y explorar el rol de varios factores de exposición sobre los desenlaces de interés (28).

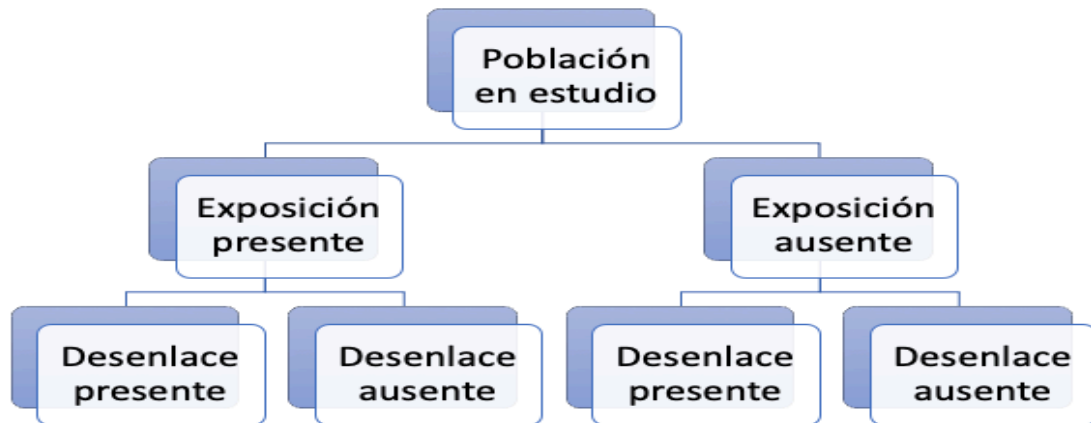


Figura 10. Diseño de cohorte. Fuente: Modificado de Mann CJ (23).

Ahora, si bien es lugar común afirmar que los estudios de casos y controles son los de mayor eficiencia, tal proposición en sí no es suficiente en el momento de comprender plenamente la realidad de un contexto dado en investigación. Es así como, en casos específicos, los estudios de cohorte logran ser más eficientes. Por ejemplo, si la frecuencia de exposición fuera baja, los estudios de casos y controles se harán ineficientes porque los investigadores tendrían que examinar gran cantidad de participantes para encontrar uno que sí tenga la exposición.

Como regla general, el diseño de cohorte es más eficiente en entornos en los que la incidencia del resultado es mayor que la prevalencia de exposición (Figura 11) (33). Sin embargo, los estudios de cohorte se utilizan también de manera regular para estudiar exposiciones que se presentan con una alta frecuencia en la población general (29). Otra ventaja del estudio de cohorte es medir las exposiciones sospechosas antes de que se produzca el resultado. En este diseño se puede demostrar que la exposición precede a la consecuencia, evitando así el debate sobre cuál es la causa y cuál es el efecto (23).

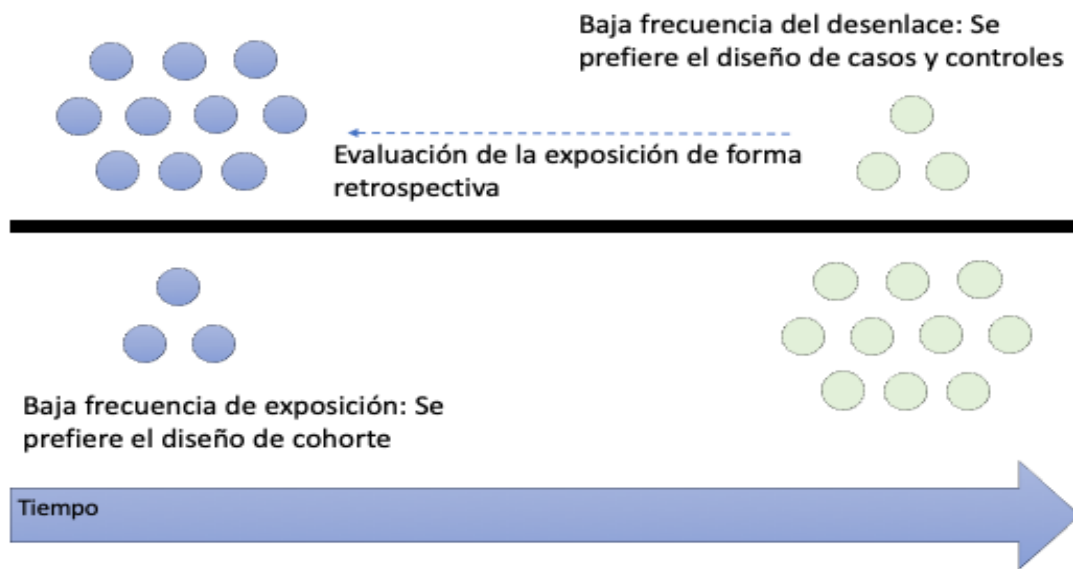


Figura 11. Diferencias en la eficiencia de los diseños observacionales. Los círculos azules representan la exposición de interés. Los verdes, el desenlace de interés. Fuente: Elaboración propia.

Existen dos formas de seleccionar la población para el diseño de cohorte. Hacerlo sobre la base de algún factor no relacionado con la exposición (como lugar de residencia) o a partir de determinada exposición (28). Es claro que las poblaciones de estudio en esta clase de diseño suelen ser diversas, por lo que las muestras presentan varias posibilidades:

- Provenir de un área geográfica determinada.
- Formarse por "conveniencia". Esto es, agrupación de participantes según voluntad o ventajas logísticas (como la facilidad de seguimiento).
- Establecer una cohorte ocupacional. Un grupo de trabajadores de una determinada ocupación o industria se clasifica según la exposición a agentes que sean calificados como riesgosos.
- Determinar cohortes de un grupo de personas que, debido a ciertas características, tiene un riesgo inusualmente alto de tener una enfermedad de interés (como los hombres homosexuales para desarrollo de SIDA) (27).

Todos los participantes (tanto expuestos como no) en un diseño de cohorte han de estar en riesgo de desarrollar el resultado. Por esta razón debe excluirse cualquier caso prevalente. A su vez, se necesita —desde el comienzo del estudio— definir de forma inequívoca lo que se considera tanto como *exposición* como *desenlace*, incluyendo el patrón de medición de ambos conceptos (39).

Una vez definida la cohorte inicia el seguimiento cuya duración corresponde con un tiempo predeterminado o con la producción de suficientes desenlaces. Cuando se escoge la población en función de alguna característica no relacionada con la exposición de interés, puede ocurrir, durante un lapso extenso, que esta no se presente; incluso, durante muchos años después de que se definiera la población. Ante tal posibilidad, la duración requerida al seguimiento es incluso mayor a la de la determinación de la población con base en la exposición (28).

Otro factor relevante en el diseño de cohortes es la clase de inclusión que asumen los participantes. Hay dos: estática y dinámica (Figura 12). En la primera —conocida también como cohorte de inclusión cerrada, por ejemplo, las cohortes de nacimiento—un número definido de participantes es tanto inscrito en el inicio del estudio como seguido, a menudo durante intervalos establecidos, hasta una fecha de finalización fija. No es permitido adicionar nuevos participantes. En las segundas —o cohortes de inclusión abierta—, la población de estudio es dinámica ya que las personas entran y salen de la población en momentos diferentes. Por ejemplo, los habitantes de una ciudad cambian debido a fallecimientos, nacimientos y migración, pero la composición de la población con respecto a variables como la edad y el sexo puede permanecer constante, especialmente durante un breve período de tiempo (40).

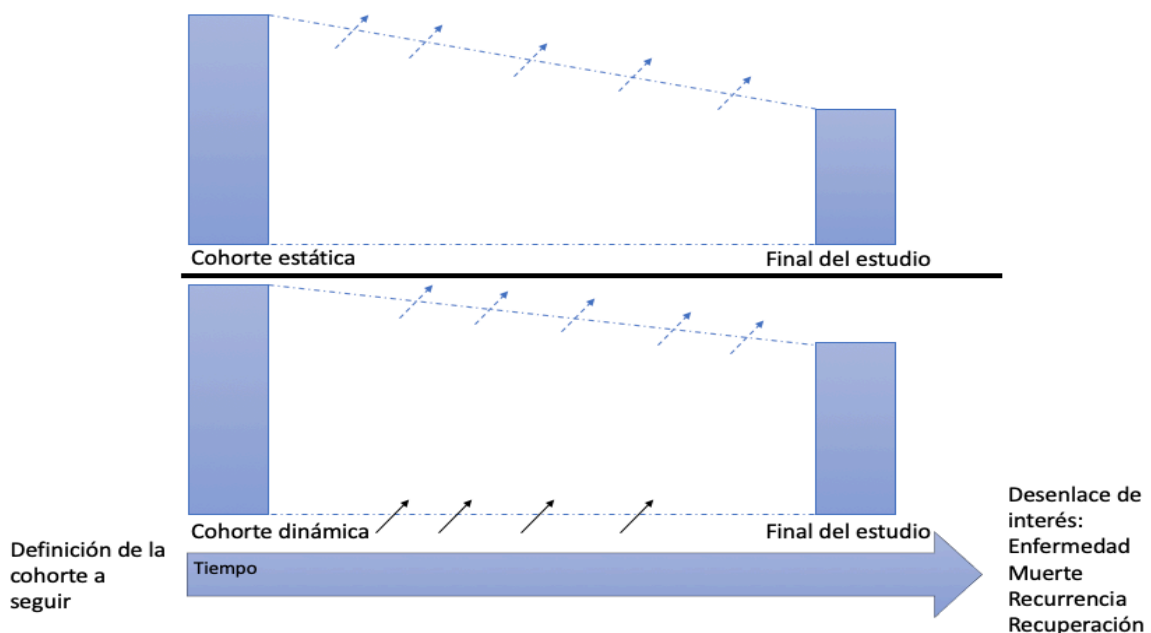


Figura 12. Diferencias entre cohortes estáticas y dinámicas. Las flechas negras representan los ingresos a la cohorte. Las flechas punteadas representan las pérdidas durante el seguimiento. Fuente: elaboración propia.

La característica definitoria de todo estudio de cohorte es hacer seguimiento temporal proyectivo de las personas, desde la exposición hasta el desenlace o la pérdida del seguimiento. No obstante lo anterior, la recopilación de datos sí puede ser tanto retrospectiva como prospectiva (39). Que sea de una forma o de otra, depende del tipo de estudio de la cohorte. Veamos.

Los estudios de cohorte concurrentes, también llamados *verdaderamente prospectivos*, son aquellos en los que la cohorte es ensamblada en tiempo presente con registro calendario de inicio, desarrollo y culminación del examen. Por su parte, los estudios de cohorte no concurrente, también conocidos como *cohortes históricas o estudios de cohorte retrospectiva*, identifican y ensamblan la cohorte en el pasado con registros existentes para “seguirla” hasta el presente (27). Los estudios de cohortes no concurrentes son obviamente menos costosos y se pueden realizar más rápidamente que las cohortes concurrentes, pero su desventaja significativa es depender de la disponibilidad de información. Por tanto, el tipo y calidad de la exposición o los datos de los resultados pueden no ser idóneos para cumplir los objetivos del estudio (27). La tercera variación de estudios es el conjunto de cohortes ambidireccionales (Figura 13), cuya recopilación de datos, como su nombre lo indica, se realiza en ambas direcciones. Este proceder es útil en casos en los que tanto las exposiciones como los resultados se dan a largo plazo (39).

En tanto las cohortes abiertas estiman las tasas de incidencia y las proporciones de tasas, las cohortes cerradas hacen lo propio con las incidencias acumuladas (riesgos) y las tasas de incidencia. Ambas operaciones conducen a estimaciones del riesgo relativo o a la razón de tasas cuando los grupos expuestos y no expuestos son comparados (Figura 14) (40). Este tipo de diseño permite también el cálculo de tablas de vida, curvas de supervivencia y *Hazard ratios*. Los análisis de supervivencia son útiles cuando la duración del seguimiento varía sustancialmente o cuando los participantes ingresan en tiempos diferentes a un estudio dado. En tales exámenes el *Hazard ratio* es interpretado de la misma forma que el riesgo relativo para desenlaces dicotómicos (39). Es importante tener en cuenta que las pérdidas durante el seguimiento usualmente se designan como observaciones censuradas. Estas deben ser tenidas en cuenta en el cálculo de la incidencia, que puede estimarse como el número de eventos ocurridos durante el periodo de seguimiento, dividido por el número de personas en riesgo en la cohorte, menos un medio de las pérdidas (27).

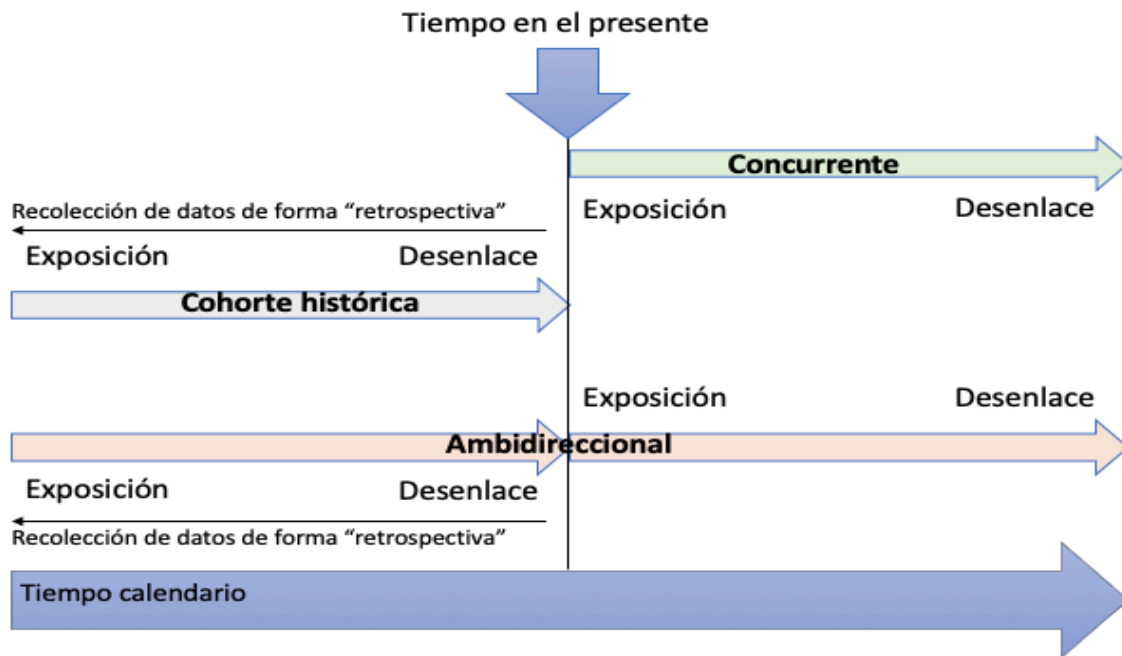


Figura 13. Tipos de estudios de cohorte según la forma de recolección de datos. La característica definitoria de todos los estudios de cohorte es realizar seguimiento temporal prospectivo de las personas, desde la exposición hasta el desenlace. Fuente: Modificado de Grimes DA, Schulz KF (39).

	Desenlace + ↓	Desenlace - ↓	
Expuestos →	a	b	<i>Incidencia del desenlace (Riesgo) en los expuestos</i> $= \frac{a}{a + b}$
No expuestos →	c	d	<i>Incidencia del desenlace (Riesgo) en los no expuestos</i> $= \frac{c}{c + d}$
	$\text{Riesgo Relativo} = \frac{\text{Incidencia expuestos}}{\text{Incidencia no expuestos}} = \frac{\frac{a}{a + b}}{\frac{c}{c + d}}$		

Figura 14. Tabla de 2x2 y cálculo del riesgo relativo. Fuente: elaboración propia.

Una asunción importante del cálculo correcto de la incidencia está en que la cantidad de individuos que representa pérdida durante el seguimiento es similar a la de aquellos que continúa bajo observación con respecto de las características que puedan afectar el desenlace de interés. Por tanto, si el riesgo promedio del número de aquellos que fue perdido difiere del de aquellos que permaneció en la cohorte, el cálculo de la incidencia basada en la cantidad de aquellos que permanece en la cohorte no representa de forma precisa la verdadera incidencia de la cohorte inicial.

Agréguese a lo anterior, que el riesgo relativo puede estar sesgado cuando las pérdidas son diferenciales, tanto en los expuestos como en los que no en cuanto a características que influyen el desenlace de interés (27).

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{número de eventos ocurridos durante el seguimiento}}{\text{número de personas en riesgo} - \frac{1}{2} \times \text{pérdidas durante seguimiento}}$$

De acuerdo con lo manifestado, en los estudios de cohorte, al igual que en los otros estudios observacionales, se deben considerar y controlar siempre las variables de confusión. Además, es importante reconocer que esta categoría de estudios es propensa a sesgos de no respuesta y sesgos de respuesta (41). Los sesgos informativos ocurren particularmente en las cohortes históricas debido a que los datos son obtenidos de registros previos (28). Así, las pérdidas de información durante el seguimiento pueden constituir una seria dificultad en todos los diseños de cohorte, de forma particular en los que duran décadas. En este caso, puede darse el sesgo de deserción si los sujetos perdidos difieren de forma sistemática de aquellos que continúan en el estudio.

También pueden suceder problemas en la interpretación de resultados cuando hay pérdidas diferenciales entre aquellos sujetos expuestos y aquellos que no. Dada la situación, la proporción de pérdidas puede sesgar los resultados, aunque esta sea mínima. Aunque es justo aseverar que no hay una proporción exacta de pérdidas de una cohorte que defina el momento en que el sesgo de deserción se convierte en una preocupación (39,41).

Asimismo, es importante reconocer que, como en cualquier otro estudio, pueden introducirse otras clases de sesgos. Por ejemplo, está aquél que pasa cuando la persona que determina la ocurrencia del desenlace de cada participante sabe que tal sujeto estuvo expuesto y, a su vez, este es consciente de la hipótesis de investigación. Otro es aquél que ocurre cuando los analistas de datos tienen preconcepciones fuertes que puedan influir negativamente en el análisis e interpretación de los resultados del estudio (28). Otro sesgo posible en los estudios de cohorte es el *efecto del usuario sano*. Este consiste en la inclusión de sujetos considerados “más sanos” que la población general. Aquí, al seleccionar personas “más sanas” como participantes de la cohorte, puede reflejarse una reducción de las tasas de mortalidad y de morbilidad durante las etapas tempranas del estudio, cuando

bien estas tasas podrán incrementarse y parecerse más a las de la población general con el transcurrir de los años (41).

2.2.3 Declaración STROBE: guía para reportar los estudios observacionales

La credibilidad de la investigación depende de la evaluación crítica hecha por los lectores. Con esta, han de reconocerse las fortalezas y debilidades de un estudio. Por ello, los autores del informe que recopila el proceso de su investigación científica deben redactar de forma transparente lo que se planeó, lo que se hizo, lo que fue encontrado y las conclusiones extraídas. Con el ánimo de crear una ruta valorativa, un grupo de epidemiólogos estableció en 2004 la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). Esta dio origen a una lista de verificación que se publicó en el año 2007. Tiene 22 elementos considerados esenciales de todo buen informe con relación a los tres diseños principales de la epidemiología analítica: cohorte, caso-control y estudios transversales (42).

La intención de la lista es únicamente proporcionar orientación sobre cómo informar la investigación observacional. Ayuda a los autores en la hora de redactar estudios observacionales analíticos. (Es imprescindible dejar claro que la lista no estipula recomendaciones en cuanto al diseño o realización de los estudios. Tampoco es un instrumento para evaluar la calidad de las observaciones). Los elementos incluidos en esta lista de chequeo se relacionan con el título del artículo y el resumen (ítem 1), la introducción (ítems 2 y 3), los métodos (elementos 4 a 12), los resultados (elementos 13 a 17), las secciones de discusión (ítems 18 a 21) y otra información (tema 22, sobre financiación). Dieciocho elementos son comunes a los tres diseños principales, mientras que cuatro (elementos 6, 12, 14 y 15) son específicos de cada diseño. Se destaca que existe tanto una lista única de verificación como versiones específicas para cada uno de los tres diseños de estudio (40,42).

2.2.4 Clasificación errónea de estudios observacionales

De acuerdo con lo escrito en el apartado precedente, es válido afirmar que el diseño de un estudio asigna a este las características que fijan el alcance al que pueda aspirar para evaluar asociaciones entre variables y causalidad. Con tal afirmación, también se hace evidente la relevancia de reportar de manera adecuada la investigación observacional, preferiblemente haciendo uso de la lista STROBE. Empero —y a pesar de que existen diversos tipos de herramientas para orientar la presentación de resultados— los estudios pueden seguir teniendo dificultades tanto en su diseño como en la forma de su comunicación. Uno de estos problemas frecuentes en los autores, es la clasificación o etiquetado erróneo del diseño del estudio. Otros, son no informar el tipo de estudio tratado y no brindar los suficientes detalles para entenderlo (18). Estos problemas se han identificado en distintas especialidades médicas, como se pone de manifiesto a continuación:

- **Neurocirugía:** Esene *et al.* (13) revisaron 31 de las revistas mejor clasificadas en esta especialidad. Ellos buscaron artículos reportados como estudios de casos y controles. De 224 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, 133 (59,3 %) estaban correctamente etiquetados y 91 (40,6 %) estaban clasificados erróneamente. Por su parte, Kicielinski *et al.* (14) revisaron 33 revistas de la misma especialidad. Rastrearon estudios que incluyeran en el título o en el resumen la expresión *casos y controles*. De 125 estudios examinados, el 63 % no clasificaba para hacer parte de los estudios de casos y controles; 23 eran realmente estudios de corte transversal, cinco estudios eran de cohorte y uno era estudio de caso-cross over.
- **Cirugía plástica:** Hatchell *et al.* (43), en búsqueda de estudios de casos y controles, hicieron una revisión de la cantidad total de artículos publicados durante el periodo 2005-2015. Se escogieron tres de las revistas con mayor factor de impacto en este campo. Encontraron que, de 28 artículos reportados como casos y controles, sólo seis sí correspondían con la clasificación; 22 no.
- **Pediatría:** En esta especialidad, Hellems *et al.* (44) condujeron una revisión de dos revistas publicadas durante el lapso 1996-2004. Ellos buscaron aquellos artículos que tuvieran las palabras *casos y controles* en el título o en el *abstract*. De 91 estudios analizados, 68 cumplían la definición del estudio de casos y controles, mientras 23 podían ser clasificados como estudios de cohorte o de corte transversal.
- **Ortopedia:** LeBrun *et al.* (45) realizaron un análisis bibliométrico de 75 revistas de ortopedia publicadas en el año 2017 que incluyeran el término *casos y controles* ya en el título, ya en el resumen o ya en el texto principal. De 339 estudios que manifestaron realizarse con diseño de casos y controles, 227 (66,9 %) estaban clasificados de manera equivocada.
- **Rehabilitación:** Una revisión estructurada de siete revistas de rehabilitación publicadas en el periodo 2000-2006 —conducida por Mayo & Goldberg (46) en búsqueda de estudios de casos y controles— determinó que la proporción de estudios que estaban mal etiquetados era 96 % (83 de 86 estudios).
- **Dermatología:** Ohn *et al.* (47) hicieron una revisión de la cantidad total de números publicados de revistas del campo dermatológico entre enero y diciembre de 2016. Fueron incluidos 295 artículos originales que investigaron asociaciones entre exposiciones y desenlaces en salud. De tal cantidad, sólo 174 (59 %) mencionaba claramente el tipo del diseño en el texto. De 132 estudios observacionales incluidos, en 35 (26 %) se hallaron

discrepancias del diseño reportado por los autores con el concepto dado por los conductores de la revisión.

- **Ginecología y obstetricia:** Grimes (48) realizó una búsqueda de estudios de casos y controles publicados en cuatro revistas estadounidenses de ginecología y obstetricia durante el periodo 1970-2009. De 124 artículos titulados como estudios de casos y controles, el 30% estaba mal clasificado. Además, se halló que el número de artículos publicados de ese mismo tipo aumentó a lo largo de las décadas, así como se incrementó el uso incorrecto del término *casos y controles*.

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. Con un enfoque exploratorio, ¿Cuántos estudios de casos y controles y cohorte están clasificados de forma errónea en una muestra de estudios publicados en revistas indexadas por autores afiliados a instituciones colombianas, en la categoría de neurociencias, durante el periodo 2001-2020?
2. De los estudios evaluados, ¿cuáles son sus características y su calidad metodológica?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar, siguiendo una metodología de revisión de alcance, errores en la clasificación de estudios de casos y controles y cohorte publicados en revistas indexadas por autores afiliados a instituciones colombianas, en la categoría de neurociencias, durante el periodo 2001-2020.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la cantidad de estudios elegibles que se encuentran clasificados de manera equivocada.
2. Describir las características de los estudios seleccionados.
3. Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se practicó la metodología de revisión de alcance, ya que el objetivo fue buscar, identificar, reportar y discutir ciertas características en artículos científicos. Este procedimiento corresponde con la indicación descrita por Munn *et al.* (17). Además, se considero un enfoque apropiado teniendo en cuenta que el tema aún no ha sido revisado extensamente en nuestro contexto y es de una naturaleza heterogénea (16). La construcción de la revisión se hizo según el *Manual de síntesis de la evidencia* del *Joanna Briggs Institute* (49). El reporte fue realizado de acuerdo con las recomendaciones de la declaración PRISMA-ScR *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis – Scoping Review* (50).

5.2 PROTOCOLO Y REGISTRO

De manera previa al estudio, se desarrolló un protocolo que contó con la aprobación del comité de ética en investigación de la Universidad del Rosario el 20 de abril de 2021. Todas las versiones del protocolo fueron registradas en *Open Science Framework* (aplicación web gratuita utilizada por investigadores para colaborar, documentar, archivar, compartir y registrar proyectos, materiales y datos de investigación). Se realizaron tres enmiendas al protocolo. Así, en tanto la primera introdujo las estrategias de búsqueda y la segunda hizo precisiones de los criterios de elegibilidad, la tercera incluyó corrección de estilo. La versión más reciente del protocolo puede ser consultada en el siguiente enlace: <https://osf.io/d328k/> .

5.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

5.3.1 Criterios de inclusión

Se consideraron como elegibles todos aquellos artículos que cumplieran de manera simultánea con los criterios enumerados en la presente sección y que son necesarios para responder efectivamente la pregunta de investigación. Se limitó a estudios de cohorte y casos y controles teniendo en cuenta que es la confusión más frecuente según la literatura:

1. Temática principal: neurociencias.
2. Estudios epidemiológicos observacionales analíticos: de cohorte y casos y controles.
3. Autor: al menos uno de los autores debe estar afiliado a una institución colombiana.
4. Población: humana.
5. Año de publicación: periodo 2001-2020.
6. Idioma: español o inglés.

5.3.2 Criterios de exclusión

Según la conducción inadecuada de la búsqueda del evento de interés o la no ejecución de la evaluación completa de los artículos, se establecieron los siguientes criterios de excepción:

1. Estudios que no fueran completamente explícitos en cuanto al tipo de diseño epidemiológico utilizado, ya sea dando la información en el título o en el resumen. Ejemplos, *estudio de cohorte, estudio de casos y controles*.
2. Estudios que no tuvieran disponible el texto completo.
3. Estudios que no incluyeran el resumen o *Abstract*, el método y materiales o metodología o los resultados en las secciones del cuerpo.
4. Protocolos de investigación, cartas al editor, reportes cortos, resúmenes, pósteres.

5.4 FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información utilizadas son secundarias. Se realizó una búsqueda electrónica de literatura en dos bases de datos diferentes dada la recomendación de la declaración PRISMA-ScR y el *Joanna Briggs Institute*. Se escogieron Web Of Science y SCOPUS porque además de ser bases bastante exhaustivas y representativas para el caso de las ciencias médicas y de la salud, en donde se encuentran también las revistas incluídas en Medline y PubMed, los criterios de inclusión de las revistas están orientados a la calidad científica, editorial y reconocimiento de las mismas. Las revistas en estas bases son consideradas las de más alta calidad por las comunidades científicas.

Se buscaron todos los estudios cuya temática fuera la neurociencia y al menos uno de los autores principales estuviera afiliado a una institución colombiana. El lapso de investigación, por decisión de los autores, es el periodo 2001-2020. La fecha en la cual se realizó la búsqueda más reciente es 27 de febrero de 2021. Debido a que era importante no sólo la clasificación errónea de los estudios, sino también que esta hubiese pasado el proceso de evaluación de pares, no se realizaron búsquedas en literatura gris. Tampoco se realizó búsqueda manual, pues se consideró que el resultado de la búsqueda inicial era lo suficientemente amplio para responder la pregunta de investigación.

5.5 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda disciplinar fundamentada no en palabras clave, sino en la clasificación disciplinar de las revistas en el área de neurociencias. En todas las revistas se indagó por los artículos que tuviesen al menos un autor afiliado a una institución colombiana. Las ecuaciones de búsqueda para cada una de las bases de datos fueron:

Web of Science: CU=Colombia AND WC=Neurosciences, Período de tiempo: 2001-2020. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI.

SCOPUS: (SUBJAREA (neur) AND AFFILCOUNTRY (Colombia) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2010) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2009) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2008) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2007) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2006) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2005) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2004) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2003) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2002) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2001))

5.6 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los registros preseleccionados con las diferentes bases de datos fueron consolidados en una hoja de cálculo del procesador de texto Microsoft Excel. Un investigador (MM) realizó manualmente la eliminación de duplicados, filtrando por título y por DOI. Tras eliminar los duplicados, los registros se cribaron por título y resumen. Esta tarea fue realizada, de manera independiente, por cada uno de los tres investigadores (MM, JL, EZ). Se seleccionaron aquellos estudios que se identificaran explícitamente como *estudio de casos y controles* o *estudio de cohorte*, ya en el título o ya en el resumen. Así mismo, que cumplieran con los demás criterios de elegibilidad mencionados (*cfr.* 5.3.1)

Una vez escogidos los estudios, los textos completos fueron revisados por los investigadores, quienes se organizaron en dos parejas para realizar el análisis. En esta labor se emplearon los criterios de elegibilidad ya mencionados y se asignó un veredicto final a cada estudio. Para evaluar la concordancia entre los investigadores se realizó el cálculo del estadístico Kappa. En todas las fases de la revisión se dispuso de tercer revisor quien, para el caso de discrepancia entre dos de los investigadores, entró a evaluar el desacuerdo y a resolverlo mediante consenso. No se utilizaron herramientas de automatización en ninguna de las fases de este estudio.

5.6.1 Evaluación del diseño y calidad

De forma individual, los revisores evaluaron aquellos artículos incluidos en la revisión y determinaron si la clasificación otorgada por los autores principales era concordante o no con la metodología y con la definición de los diseños fijados en el marco teórico de nuestra investigación y la declaración STROBE (40). Las definiciones se contemplaron como sigue:

Estudios de cohorte: los investigadores obtienen información sobre las exposiciones de las personas en cuanto al inicio y al desarrollo del objeto de estudio.

Luego, evalúan la ocurrencia de los resultados. Comúnmente se hacen contrastes entre individuos que están expuestos y los que no, o entre grupos de individuos con diferentes categorías de exposición. Los investigadores, a partir de múltiples puntos, pueden evaluar resultados diferentes y examinar tanto la exposición como las variables de resultado durante el seguimiento.

Estudios de casos y controles: los investigadores reúnen personas con un resultado de enfermedad particular (casos) y personas sin ese resultado (controles). Tanto los unos como los otros son representativos de una cohorte subyacente o de una muestra representativa de la población que se compara en las exposiciones.

Además, con el fin de evaluar la calidad metodológica de los estudios se aplicó la escala Newcastle-Ottawa. Dicha escala se basa en un “sistema de estrellas”, con el que los estudios se evalúan a partir de tres perspectivas amplias: la selección de los grupos, la comparabilidad de los grupos y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios de casos y controles o de cohortes, respectivamente (51). Aquellos estudios que tuvieron un puntaje de 7-9 se determinaron de alta calidad. Los que presentaron puntaje de 4-6 se consideraron en alto riesgo de sesgo, y puntajes de 0-3 riesgo muy alto. En caso de que los revisores determinaran que el tipo de diseño no correspondía a cohorte o a estudios de casos y controles no se realizó la evaluación de la calidad, pues la herramienta de Newcastle-Ottawa sólo contempla estos diseños.

5.7 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS

La recolección de información se llevó a cabo en un formato creado con el procesador de texto Microsoft Excel (Ver Anexos A y B). Él consta de dos hojas de cálculo: una recopila de manera general las variables y otra registra la evaluación de la calidad de los estudios. Luego de seleccionar los artículos para revisión completa, un autor (MM), extrajo la información de los mismos y la consolidó en el instrumento diseñado.

Así, se recogieron variables que reflejan características de los estudios incluidos: ID, autores, título, año de publicación, revista, revisión por pares, país, idioma, diseño reportado por los autores, diseño determinado por los revisores y puntaje Newcastle-Ottawa. Otro revisor (JL) verificó los datos. (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Variables de estudio en los artículos incluidos

Variable	Definición	Naturaleza
ID	Número asignado en la lista de registros	Cualitativa
Autores	Creadores del estudio	Cualitativa
Título	Título del estudio	Cualitativa
Año	Año de publicación del estudio	Cualitativa
Revista	Revista en donde se publicó el estudio	Cualitativa
Revisión por pares	Existencia de pares en la revista en la que se publicó el artículo	Cualitativa
País	País donde se realizó el estudio	Cualitativa
Idioma	Idioma de la publicación original	Cualitativa
Diseño reportado	Tipo de diseño epidemiológico reportado por los autores principales	Cualitativa
Diseño determinado	Tipo de diseño epidemiológico establecido por los revisores	Cualitativa
Newcastle-Ottawa	Puntaje total en la escala de Newcastle-Ottawa	Cuantitativa
Fuente: elaboración propia		

5.8 PROCESO DE ELABORACIÓN DE GRÁFICOS DE DATOS

Una vez los datos fueron recabados, se procedió a realizar la caracterización general de los mismos mediante gráficos diseñados con el procesador de texto Microsoft Excel. La caracterización de los estudios y variables de interés se realizó a partir de la generación de estadística descriptiva.

5.9 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Para evitar errores y sesgos, los investigadores emplearon las siguientes estrategias:

1. Se presentó un protocolo a priori, con el fin de dar los criterios de inclusión y exclusión, y presentar la estrategia de búsqueda, con el fin de asegurar la transparencia y reproducibilidad.
2. Se siguieron, de forma estructurada, los pasos y recomendaciones de la extensión ScR de la declaración PRISMA y el manual de síntesis de la evidencia del *Joanna Briggs Institute*.
3. Los investigadores trabajaron de forma independiente en todas las fases de la revisión y registraron cada decisión con sus observaciones en un formato pre-establecido de Microsoft Excel, con lo cual se aseguró la disponibilidad de la información para su verificación.
4. Se realizó la evaluación de la concordancia entre los observadores mediante el cruce de las observaciones independientes y el cálculo del estadístico kappa.
5. En los casos de discrepancias de dos revisores se llevaron a cabo discusiones para sentar consensos, y en caso de requerirse, el tercer revisor entró a verificar y resolver.

5.10 DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos son presentados como trabajo de grado del programa Maestría en Epidemiología, carrera de posgrado en convenio de la universidad CES de Medellín y la universidad del Rosario de la capital de Colombia. El informe será consignado en el repositorio institucional correspondiente. Además, los resultados se publicarán en un artículo científico de revista indexada.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, expedida por el Ministerio de Salud de la República de Colombia con la que este fija las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se considera este proyecto de investigación sin riesgo, pues no se realiza intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de individuos.

Siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki (1964), se afirma que este proyecto cumple cabalmente con los criterios éticos y de bioseguridad para investigación en seres humanos, ya que no implica ningún tipo de intervenciones sobre pacientes. Los datos fueron tomados de fuentes secundarias. No se requiere consentimiento informado. No se hará uso de datos personales. No existen riesgos que puedan estar relacionados con la conducción del estudio. Se respetan los cuatro principios de la bioética: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. Asimismo, los investigadores declaran no tener conflicto de intereses.

7. RESULTADOS

Fueron seguidas dos rutas de búsqueda. En Web of Science se identificaron 1353 resultados y, en SCOPUS, 1679 (3032 registros en total). Un investigador (MM) realizó manualmente la eliminación de duplicados en el procesador de texto Microsoft Excel, filtrando inicialmente por título y luego por DOI, tal y como ha sido expresado (cfr. 5.6). La eliminación de duplicados concretó 2218 artículos, que pasaron a revisión independiente por parte de tres investigadores (MM, JL, EZ). En esta fase se evaluó tanto el título como el resumen de cada artículo. La cantidad de estudios que cumplió con todos los criterios de elegibilidad fue 25 (Figura 15).

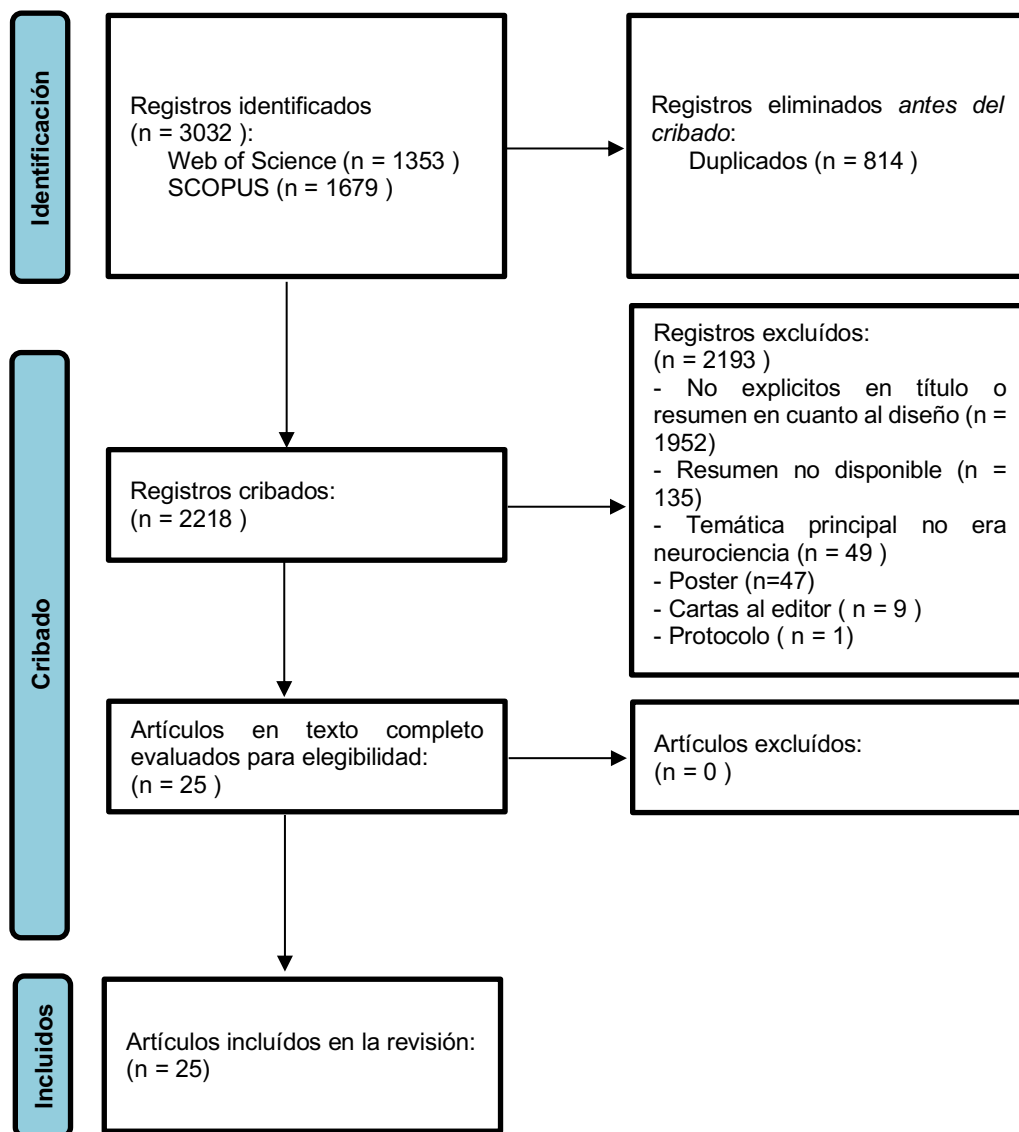


Figura 15. Flujograma PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. Fuente: Elaboración propia.

De los 25 estudios examinados en detalle (Ver Anexo A), 24 fueron escritos en inglés y 1 en español. La mayoría de los artículos fueron publicados en el periodo 2011-2020, siendo este último el año con mayor frecuencia (Ver Figura 16). En cuanto a la distribución de los estudios por localización geográfica, Colombia fue el país en el cual se realizó la mayor parte de las investigaciones, seguido de España y Canadá (Ver Figura 17). Tres (12%) de los artículos fueron publicados en el *Journal of the Neurological Sciences*, seguidos en frecuencia por 2 (8%) publicados en *Schizophrenia Research*.

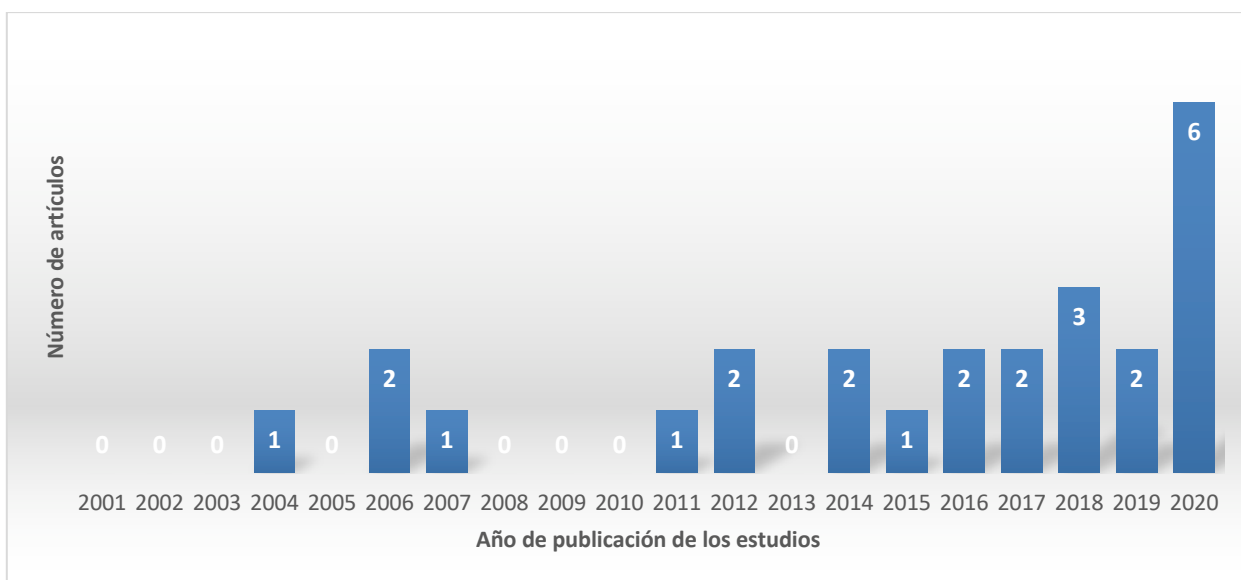


Figura 16. Distribución de la cantidad de estudios por año de publicación. Fuente: Elaboración propia.

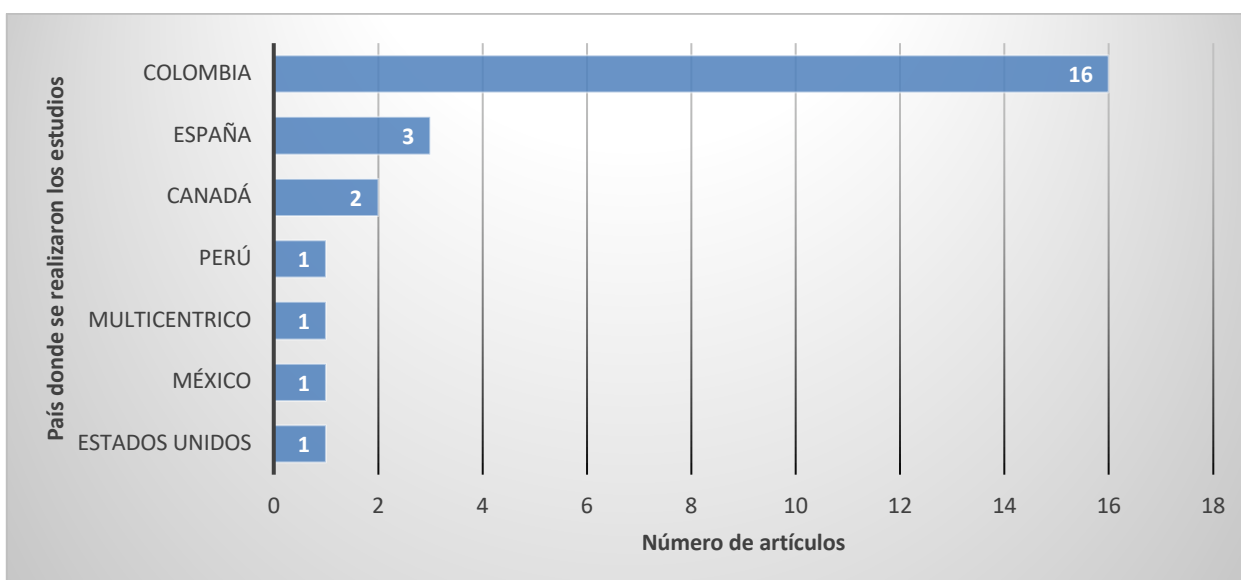


Figura 17. Distribución de los estudios incluidos, según país de realización. Fuente: Elaboración propia.

Dieciséis artículos fueron reportados por sus autores principales como estudios de casos y controles, mientras que 8 documentos como estudios de cohorte. Un artículo no fue claro en cuanto a su propia clasificación, pues en él se evidenció discrepancia entre el título y el resumen. Esta publicación registró el título *Un estudio longitudinal de casos y controles*. Sin embargo, el resumen y la metodología expresaron que la investigación tenía un diseño de cohorte, por lo que se consideró que estaba mal etiquetado.

Adicionalmente, después de la revisión del texto completo de cada artículo, los revisores dictaminaron que uno de los reportados por sus autores principales como estudio de cohorte y otro de los reportados como casos y controles, estaban mal clasificados. Los evaluadores determinaron que ambos estudios eran semejantes a diseños de corte transversal. Se encontró además un cuarto artículo mal clasificado, ya que en el resumen lo presentaban como de cohorte, pero la metodología lo revelaba como un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Hubo, por tanto, cuatro errores de clasificación. Dado lo anterior, la clasificación errónea del total de los estudios incluidos en esta revisión es 16 % (Ver Figura 18).

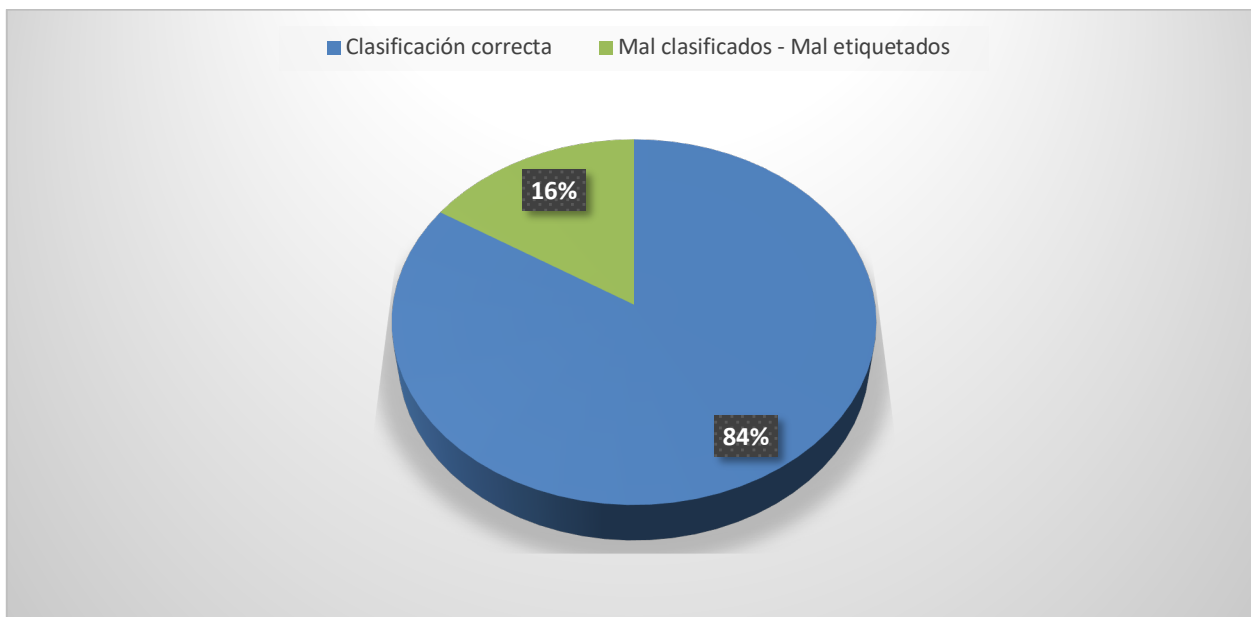


Figura 18. Frecuencia de clasificación correcta e incorrecta de los estudios incluidos. Fuente: Elaboración propia.

De los estudios que fueron incluidos en la revisión el diseño más frecuente fue el de casos y controles, representando 64% del total de los incluidos. Seguido de los estudios de cohorte, con 28%. 8% de los estudios fue clasificado por los revisores como estudios de corte transversal (Ver Figura 19).

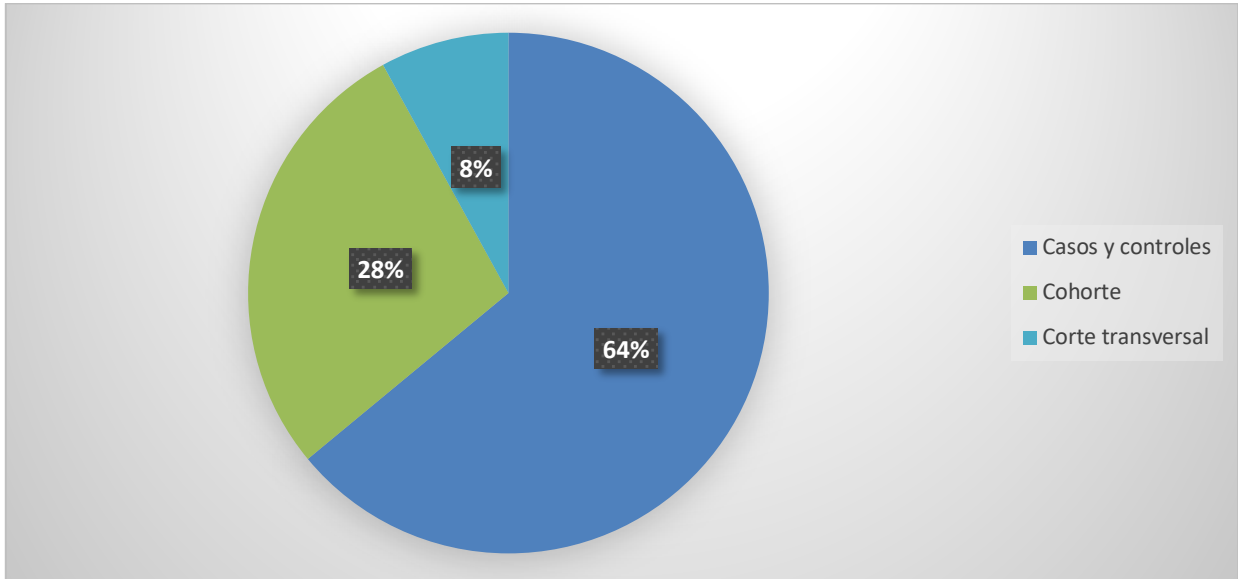


Figura 19. Distribución de los tipos de diseño de los estudios incluidos. Fuente: Elaboración propia.

La evaluación de la calidad se registra en el Anexo B. El puntaje de los 25 estudios incluidos es como sigue: 64 % osciló entre 7 y 9 (rango de alta calidad); 28 % osciló entre 4 y 6 (rango de alto riesgo de sesgo); ningún artículo tuvo puntaje menor o igual que tres (rango muy alto riesgo). El 8% de los estudios no estuvo contemplado en la evaluación de calidad, puesto que los revisores determinaron que el diseño, siendo de corte transversal, se excluía del campo cubierto por la escala Newcastle-Ottawa: estudios de cohorte y casos y controles. (Ver Figura 20).

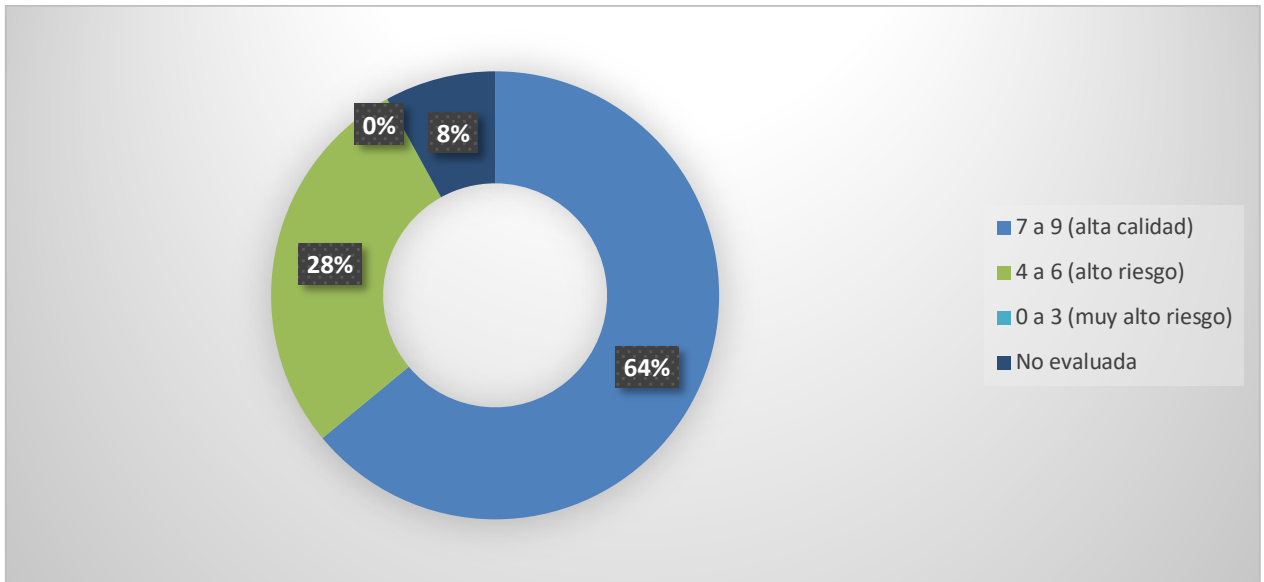


Figura 20. Distribución de la calidad de los estudios (escala Newcastle-Ottawa). Fuente: Elaboración propia.

El resultado del estadístico kappa en cuanto a la clasificación de los estudios fue de 1, indicando acuerdo perfecto. En cuanto a la evaluación de la calidad el resultado fue de 0.61, indicando acuerdo sustancial entre los revisores. Todas las discrepancias presentadas durante el análisis fueron resueltas mediante consenso.

8. DISCUSIÓN

La clasificación errónea de los diseños observacionales es un problema que ha sido identificado en diferentes especialidades médicas (13,14,43–48), sin embargo, en el contexto de Latinoamérica este problema no ha sido investigado previamente. Teniendo en cuenta lo anterior y dada la naturaleza heterogénea del problema en cuestión, la revisión de alcance es una herramienta válida como primer acercamiento para realizar un mapeo y describir este fenómeno en nuestro contexto. Los resultados obtenidos en este estudio indican que la clasificación errónea de los diseños también se hace presente en las publicaciones del área de las neurociencias realizadas con la participación de al menos un autor afiliado a una institución colombiana.

Tras revisar la metodología de los estudios incluidos encontramos discrepancias en el diseño reportado por los autores originales en el título o resumen y el diseño determinado por los revisores en 16% de los artículos analizados. Este resultado es menor a lo que se reporta en estudios similares realizados en otros países. Lo anterior podría estar en relación a que en este estudio solo 25 artículos cumplieron todos los criterios de inclusión, teniendo la posibilidad de que la frecuencia real sea diferente. Teniendo en cuenta el desconocimiento previo de este problema en nuestro contexto y la naturaleza exploratoria de esta revisión, este resultado debe ser interpretado como un primer hallazgo, que invita a la realización de más estudios evaluando este fenómeno.

Se acota el interesante hallazgo de aquel estudio cuyo título estableció ser un “estudio longitudinal de casos y controles”. Esta confusión ha sido común en los estudios de cohorte, pues los investigadores frecuentemente designan al grupo expuesto como “casos” y al grupo no expuesto como “controles” (44). La denominación es inapropiada, ya que distinguir los grupos con base en la exposición es la característica fundamental del diseño de un estudio de cohorte y, por tanto, los grupos deben ser denotados como “expuestos” y “no expuestos” (27,28).

En cuanto al periodo de publicación en análisis (2001-2020), los resultados revelan que la mayoría de los estudios que cumplió los criterios de elegibilidad se sitúa en la segunda década del siglo xx. Esto bien puede relacionarse con el año de publicación de la declaración STROBE (2007). De esta, el ítem 1(a) sugiere indicar el diseño del estudio con un término comúnmente utilizado en el título o en el resumen. Es significativo para los autores que la declaración STROBE no ha de ser interpretada como un formato rígido (*cfr.* 2.2.3), pues los ítems de la lista pueden ser abordados con claridad y detalle suficientes en cualquier parte del artículo. De tal manera que el orden y el formato de presentación de la información recae en las preferencias de los escritores, en el estilo de la revista y en las tradiciones del campo de investigación (42).

Es factible que debido a esa “libertad” léxica que tienen los usuarios de lengua para utilizar un vocablo común, los estudios hayan sido clasificados equivocadamente o reportados con un tipo de diseño no correspondiente con la metodología. Ejemplo de lo dicho es el uso de la palabra *cohorte*. Por definición, este término designa al grupo de

individuos que se sigue o rastrea durante un determinado tiempo. Es cierto que tal definición es amplia y por tanto podría aplicarse a varios diseños. Verbigracia, a ensayos clínicos. Es cierto también que los estudios de cohorte tienen una variedad de sinónimos que puede hacer confusa su denominación: *incidencia, longitudinal, prospectivo, de seguimiento, concurrente y estudio prospectivo* (39).

La confusión se hace visible también en el etiquetado. Los autores rotulan erróneamente cualquier estudio que alude casos y controles como un diseño de casos y controles, aunque sucede a menudo que estos no se adhieren de manera rigurosa a la metodología que les asiste (14). A su vez, es posible que los autores no afirmen que su estudio haya sido uno de casos y controles, sino que se use en el título o resumen la frase *caso-control* en otro contexto (44). De otra parte, es frecuente que se use el término *retrospectivo* para referirse a los estudios de casos y controles, cuando tal distinción no es correcta, ya que el tiempo calendario no es la característica fundamental de los diseños. En realidad, *retrospectivo* es vocablo tanto del diseño de cohorte como del de corte transversal (28).

No obstante la presencia de las confusiones léxicas previamente mencionadas, es pertinente expresar que el etiquetado incorrecto pasa de ser sólo una cuestión de semántica. La equivocación puede llevar a que los estudios tengan serios problemas con el análisis y la interpretación de los hallazgos (46). Ante esta situación, determinar de forma correcta el tipo de estudio es fundamental en la ejecución del análisis estadístico debido a que las medidas de asociación son específicas en cada diseño. Así pues, el riesgo relativo (RR) es la medida de preferencia para los estudios de cohorte y el *odds ratio* (OR) es la medida a usar en casos y controles. Ambas medidas son intercambiables sólo si la prevalencia del evento es $<10\%$, ya que cuando la prevalencia es mayor, el OR tiende a sobrestimar el efecto. Si el RR es mayor que uno, el OR será mucho mayor; mientras que si el RR es menor que uno, el OR será aún menor (37).

Sin embargo, en algunas ocasiones se calcula el OR en lugar del RR por facilidades estadísticas. Este es el caso de la regresión logística, método estadístico confiable y bien entendido que estima el OR directamente. También existe un enfoque alternativo para calcular el RR: la regresión log-binomial. Este es un método que a menudo se considera menos confiable y menos conocido y enseñado que el de la regresión logística (52).

Del error en la denominación investigativa ilustrado previamente, puede desprenderse otro. Este se relaciona con el criterio de clasificación de los diseños. (En este párrafo se explica el criterio. En el siguiente, el nuevo error es ilustrado). Los tipos de diseños se clasifican, de acuerdo con la *jerarquía* de la medicina basada en la evidencia, a partir de aquello considerado como la capacidad de responder de forma confiable una pregunta clínica. En la base piramidal están los diseños *débiles* (como opiniones de expertos, teorías fundamentadas en aspectos fisiológicos o biológicamente plausibles o estudios en animales). En seguida se encuentran las series de casos. Luego, se localizan los estudios de casos y controles, los estudios de cohorte, los ensayos

clínicos aleatorizados y, en la cúspide jerárquica, se hallan las revisiones sistemáticas (consideradas como los diseños más *fuertes*) (7).

Con la explicación de la jerarquía, podemos afirmar que el desconocimiento de la misma puede ocasionar errores en procesos investigativos. Por ejemplo, podría presentarse la situación en la que lectores se inclinen por la revisión de diseños de su preferencia, dejando de consultar diseños de otra categoría que pueda ser de gran provecho en la búsqueda temática y metodológica. Dicho proceder de los buscadores de información les hace confiar más en un estudio de cohorte que en un estudio de casos y controles, sin que necesariamente sea así.

Con lo expresado, es claro que los estudios clasificados de forma errónea pueden conducir a conclusiones equivocadas, especialmente cuando el lector no tiene la experiencia suficiente en la detección de clasificaciones inexactas de los diseños. Sin embargo, es importante acotar que la jerarquía es tan sólo una guía general y, por tanto, ella puede cambiar según la clase de pregunta que se desee resolver. Una orientación acerca de la selección de diseño es oportuno fijar aquí. En tanto los estudios de casos y controles son eficientes en términos de tiempo, dinero y esfuerzo y tienen mayor utilidad para estudiar enfermedades raras o aquellas situaciones donde no sea posible realizar seguimientos largos, los estudios de cohorte son idóneos en situaciones donde se quiera asegurar la precedencia de la exposición con respecto del desenlace y en la determinación del nivel bajo de la frecuencia de exposición poblacional (23,33).

La evaluación de calidad efectuada a los artículos establece que 28 % tiene puntaje de alto riesgo de sesgo. Este resultado muestra que no sólo hay un problema en el etiquetado de los estudios, sino también deficiencias en el conocimiento sobre cómo diseñar y conducir apropiadamente las metodologías de las diferentes clases de los mismos. En este punto se acota especialmente la particularidad del diseño de casos y controles ya que, en los siete estudios de alto riesgo, seis tienen este tipo de diseño. Si bien este tipo de investigaciones puede ser el preferido por los investigadores, según la relación de costo con eficiencia, la literatura indica que es el estudio cuyo diseño, construcción y conducción lo hacen ser el de mayor propensión a la incorrección (33).

Por consiguiente, la capacitación en los principios de la medicina basada en la evidencia es de la mayor relevancia para los médicos, pues por ella se podrá tanto diseñar con rigor metodológico los estudios como analizar críticamente los artículos publicados en las revistas médicas que asuman el enfoque. De lo contrario, estando las evaluaciones del rigor metodológico de reporte y calidad a menudo adaptadas previamente a los tipos particulares de diseños, el hecho inconsciente de otorgar clasificación errónea al estudio puede confundir la evaluación e, incluso, hacer que esta dictamine concepto negativo (44). Sea el caso que sea, se considera que aquellos estudios calificados con baja calidad no deberían ser tenidos en cuenta para influenciar la práctica clínica.

Un aspecto que resultó llamativo durante los análisis de la investigación, de gran interés para nosotros, es saber que las discrepancias del diseño reportado y los hallazgos de calidad no solo apuntan a problemas con los autores, sino también a problemas en el proceso de evaluación y aprobación por parte de los revisores de las diferentes revistas. Se ha evidenciado el sesgo de muchas personas al suponer que se puede confiar de facto en el contenido de un artículo publicado *per se*. Incluso, los lectores tienden a pensar que la revista y los revisores de la misma han aclarado cualquier error metodológico antes de aprobar la publicación de un manuscrito (14). Sin embargo, según una revisión sistemática en la biblioteca digital *Cochrane*, hay poca evidencia empírica disponible para respaldar el uso de la revisión editorial por pares como un mecanismo que garantiza la calidad de la investigación biomédica (53). Y, si bien la revisión hace evidente que los autores son enfáticos en concluir que la ausencia de pruebas sobre eficacia y efectividad no puede interpretarse como evidencia de su inexistencia, los resultados de nuestra revisión, sumados a los hallazgos similares en estudios conducidos por diferentes escritores para una variedad de especialidades médicas, apuntan hacia lo contrario.

Todas las afirmaciones anteriores se relacionan con la investigación de cuidado primario que ha dependido históricamente de los estudios observacionales. Ahora bien, aunque el volumen de dichas investigaciones se incrementó en años recientes, su robustez aún no ha sido completamente evaluada (54). Existe una preocupación creciente por la cantidad de hallazgos falsos en la investigación moderna. Pueden constituir la mayoría e incluso la gran mayoría de las aseveraciones publicadas. Así mismo, no existe un examen de la reproducibilidad de tales investigaciones (55). Con un cuerpo de la evidencia en constante crecimiento, los estudios que están etiquetados o clasificados de forma inexacta, sólo agregan ruido y dirigen el pensamiento a conclusiones incorrectas y engañosas. El efecto de esta situación es adverso tanto en atención de pacientes como en investigaciones futuras. Lo es a tal punto, que ciertamente aporta argumentos al cúmulo de pruebas que erosiona la fe del proceso de publicación (14).

Es necesario considerar una serie de limitaciones importantes de este estudio. En primer lugar, a causa de la gran cantidad de resultados arrojados por la búsqueda se definió como criterio de inclusión el conjunto de aquellos estudios que se identificara claramente, en el título o en el resumen, como estudio de casos y controles o estudio de cohorte. Dicho proceder nuestro siguió la recomendación dada por la declaración STROBE en el ítem 1(a), y por algunos estudios que concluyen que la “codificación de los títulos en las ciencias naturales y ciencias médicas y de la salud es más fuerte que en las ciencias sociales (56), lo que implica que en estas áreas es más común encontrar que en los títulos se refleje el contenido del artículo. Igualmente, se dio espacio a la evaluación de los resúmenes de los artículos, en donde también se ha encontrado que un resumen estructurado (es decir, que incluye de manera precisa la razón del estudio, la pregunta, la metodología utilizada, y los resultados más relevantes) da mayor visibilidad al artículo, y, por lo tanto, una mayor probabilidad de ser citados (57).

A pesar de esto, es posible que algunos artículos que correspondieran a los tipos de diseño de interés de este estudio, no se identificaran como tales a través del título o en el resumen, y, por tanto, quedaran excluidos de la revisión. Esta es una limitación del diseño metodológico de este estudio que invita a nuevas preguntas y diseños de investigación para fortalecer el cuerpo de la evidencia. Aunque los resultados pueden verse afectados por esta decisión metodológica, son concordantes con la evidencia existente del problema abordado. Por otra parte, es relevante reconocer que la determinación del tipo de diseño es un proceso para el cual no existe estándar general. Sólo hay algunas características comunes que definen los estudios, para lo cual tres revisores con conocimiento en epidemiología fueron activos en todas las fases de esta revisión, minimizando así los errores en la identificación de documentos relevantes para nuestro estudio.

En segundo lugar, se decidió excluir estudios genéticos que en muchas ocasiones son asumidos como estudios de casos y controles. Sin embargo, existe un debate en cuanto a esto, pues también ellos pueden ser vistos como investigaciones de corte transversal. En este caso y de cierta forma, se puede argumentar que las mutaciones genéticas son posibles. Por esta razón, la asunción con la que se afirma que la exposición precede al desenlace en las muestras genéticas no puede ser confirmada cuando las muestras son tomadas en el momento o después de ocurrido un desenlace. No obstante lo anterior, en algunos casos se requeriría tanto de una evaluación más compleja de cada estudio como de experiencia en epidemiología genética.

9. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio revelan que en los estudios de casos y controles y de cohorte publicados por autores afiliados a instituciones colombianas en revistas indexadas del campo de las neurociencias (periodo 2001-2020) se presenta el fenómeno de clasificación errónea del diseño.

El hallazgo del problema es concordante con la evidencia existente en la literatura. En nuestros resultados no se presentó con tanta frecuencia al compararse con los datos obtenidos en estudios similares, pero dada la naturaleza exploratoria de este estudio, se considera necesario realizar más investigaciones sobre este tema para fortalecer el cuerpo de la evidencia sobre la clasificación errónea de los diseños en nuestro contexto.

El diseño de casos y controles es usualmente promocionado como el más eficiente en términos de tiempo, dinero y esfuerzo. Sin embargo, es importante que los investigadores y los médicos reconozcan que es el diseño más propenso a errores en su clasificación y en su diseño, en general. Esto está en concordancia con los hallazgos de la evaluación de calidad de los estudios incluidos en esta revisión.

La epidemiología y la medicina basada en la evidencia se nutre de la realización de este tipo de estudios a partir de la bibliometría, precisamente por la importancia de la publicación científica en el proceso discursivo de la ciencia y en su carácter acumulativo. En este estudio se realizó una revisión utilizando algunos criterios bibliométricos como lo son la indexación disciplinar de revistas como criterio de calidad de las mismas, y atributos bibliográficos de los artículos como son la información de afiliación institucional y año de publicación. Esto con el propósito de indagar sobre la frecuencia de una mala práctica en el proceso de comunicación científica. En una coyuntura donde lo que no se comunica no circula ni es visible, se considera que reportar de forma adecuada los estudios y seguir las recomendaciones dadas en guías como la declaración STROBE puede ser de gran utilidad.

10. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio como una primera aproximación a este problema, se espera que los autores colombianos estén conscientes de que también ocurre en nuestro contexto la clasificación errónea de los diseños de los estudios, por lo que se invita a tomar medidas preventivas frente a este problema.

Así mismo, se invita a realizar estudios similares para caracterizar más a fondo este problema en nuestro contexto.

Los lectores deben ser cautelosos a la hora de realizar lectura analítica y crítica de los artículos en la que, entre otros factores, es imprescindible servirse de diferentes escalas y listas de chequeo.

Comprender de forma detallada tanto los conceptos y la realización de cada diseño, así como las fortalezas, debilidades y diferencias de diversos tipos de estudios, es esencial para utilizar de manera idónea los hallazgos de las investigaciones.

Realizar consulta previa al epidemiólogo y al bioestadístico (o contar con estos profesionales en el equipo de autores), será útil en la prevención de la clasificación errónea de un estudio que se realice. Asimismo, brindará alto nivel de validez interna a la investigación.

Los revisores de los artículos de las revistas indexadas deben prestar especial atención a la problemática revelada en este estudio. Ello prevendrá que artículos clasificados de forma inexacta sean publicados sin las respectivas correcciones. A su vez, se mejorará el proceso de publicación al evitar que los problemas identificados con la práctica de la metainvestigación (como la creciente falta de confiabilidad en el método científico, el proceso asistemático de publicación y, en general, la medicina basada en la pseudoevidencia), se perpetúen.

REFERENCIAS

1. Tang J-L, Griffiths S. Review paper: epidemiology, evidence-based medicine, and public health. *Asia Pac J Public Health*. julio de 2009;21(3):244–51.
2. Funai EF, Rosenbush EJ, Lee M-J, Priore GD. Distribution of Study Designs in Four Major US Journals of Obstetrics and Gynecology. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51(1):8–11.
3. Scales CD, Norris RD, Peterson BL, Preminger GM, Dahm P. Clinical research and statistical methods in the urology literature. *J Urol*. octubre de 2005;174(4 Pt 1):1374–9.
4. O'Donoghue Jenkins L, Kelly PM, Cherbuin N, Anstey KJ. Evaluating and Using Observational Evidence: The Contrasting Views of Policy Makers and Epidemiologists. *Front Public Health* [Internet]. 2016 [citado el 29 de octubre de 2020];4. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2016.00267/full>
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. el 13 de enero de 1996;312(7023):71–2.
6. Victora CG, Habicht J-P, Bryce J. Evidence-Based Public Health: Moving Beyond Randomized Trials. *Am J Public Health*. marzo de 2004;94(3):400–5.
7. Szajewska H. Evidence-Based Medicine and Clinical Research: Both Are Needed, Neither Is Perfect. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):13–23.
8. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLOS Biol*. el 2 de octubre de 2015;13(10):e1002264.
9. Garattini S, Jakobsen JC, Wetterslev J, Bertelé V, Banzi R, Rath A, et al. Evidence-based clinical practice: Overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them. *Eur J Intern Med*. el 1 de julio de 2016;32:13–21.
10. Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews of Biomedical Research: A Cross-Sectional Study. *PLOS Med*. el 24 de mayo de 2016;13(5):e1002028.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. el 18 de agosto de 2009;151(4):264–9.
12. Aromataris E, Pearson A. The Systematic Review: An Overview. *AJN Am J Nurs*. marzo de 2014;114(3):53–8.
13. Esene IN, Mbuagbaw L, Dechambenoit G, Reda W, Kalangu KK. Misclassification of Case-Control Studies in Neurosurgery and Proposed Solutions. *World Neurosurg*. abril de 2018;112:233–42.
14. Kicielinski KP, Dupépe EB, Gordon AS, Mayo NE, Walters BC. What Isn't a Case-Control Study? *Neurosurgery*. el 1 de mayo de 2019;84(5):993–9.
15. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. el 1 de febrero de 2005;8(1):19–32.
16. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods*. diciembre de 2014;5(4):371–85.
17. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. el 19 de noviembre de 2018;18(1):143.

18. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet*. el 5 de enero de 2002;359(9300):57–61.
19. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *The Lancet*. el 12 de enero de 2002;359(9301):145–9.
20. Wong ND, Levy D. Legacy of the Framingham Heart Study: Rationale, Design, Initial Findings, and Implications. *Glob Heart*. el 1 de marzo de 2013;8(1):3–9.
21. Bao Y, Bertoina ML, Lenart EB, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Origin, Methods, and Evolution of the Three Nurses' Health Studies. *Am J Public Health*. septiembre de 2016;106(9):1573–81.
22. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer*. el 1 de septiembre de 2010;46(14):2555–62.
23. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J*. el 1 de enero de 2003;20(1):54–60.
24. Meldrum ML. A BRIEF HISTORY OF THE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL: From Oranges and Lemons to the Gold Standard. *Hematol Oncol Clin North Am*. el 1 de agosto de 2000;14(4):745–60.
25. Boyko EJ. Observational research — opportunities and limitations. *J Diabetes Complications*. el 1 de noviembre de 2013;27(6):642–8.
26. Davis FG, Peterson CE, Bandiera F, Carter-Pokras O, Brownson RC. How Do We More Effectively Move Epidemiology into Policy Action? *Ann Epidemiol*. el 1 de junio de 2012;22(6):413–6.
27. Szklo M, Nieto J. Basic Study Designs in Analytical Epidemiology. En: *Epidemiology: Beyond the Basics*. 4th Edition. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2019.
28. Celentano D, Szklo M. Observational Studies. En: *Gordis Epidemiology*. 6th Edition. Philadelphia: ELSEVIER; 2018.
29. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública México*. abril de 2000;42(2):144–54.
30. Sedgwick P. Bias in observational study designs: cross sectional studies. *BMJ*. el 6 de marzo de 2015;350:h1286.
31. Laupland KB. Importance of a strict definition for “population based”. el 29 de agosto de 2021 [citado el 5 de septiembre de 2021]; Disponible en: <https://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/30/importance-strict-definition-population-based>
32. Catalogue of Biases Collaboration, Spencer EA, Brassey J. Ascertainment bias [Internet]. *Catalog of Bias*. 2017 [citado el 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://catalogofbias.org/biases/ascertainment-bias/>
33. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *The Lancet*. el 2 de febrero de 2002;359(9304):431–4.
34. Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982.
35. Sedgwick P. Bias in observational study designs: case-control studies. *BMJ*. el 30 de enero de 2015;350:h560.
36. Catalogue of Biases Collaboration, Spencer EA, Brassey J. Recall bias [Internet]. *Catalog of Bias*. 2017 [citado el 25 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://catalogofbias.org/biases/recall-bias/>

37. Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res*. 2015;6(4):222–4.
38. George A, Stead TS, Ganti L. What's the Risk: Differentiating Risk Ratios, Odds Ratios, and Hazard Ratios? *Cureus* [Internet]. el 26 de agosto de 2020 [citado el 23 de octubre de 2021];12(8). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/39455-whats-the-risk-differentiating-risk-ratios-odds-ratios-and-hazard-ratios>
39. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *The Lancet*. el 26 de enero de 2002;359(9303):341–5.
40. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. octubre de 2007 [citado el 2 de junio de 2020];4(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020496/>
41. Sedgwick P. Bias in observational study designs: prospective cohort studies. *BMJ*. el 19 de diciembre de 2014;349:g7731.
42. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. el 20 de octubre de 2007;370(9596):1453–7.
43. Hatchell AC, Farrokhyar F, Choi M. The Misconception of Case-Control Studies in the Plastic Surgery Literature: A Literature Audit. *Plast Reconstr Surg*. junio de 2017;139(6):1356e–63e.
44. Hellems MA, Kramer MS, Hayden GF. Case-control confusion. *Ambul Pediatr Off J Ambul Pediatr Assoc*. abril de 2006;6(2):96–9.
45. LeBrun DG, Bido J, Kocher MS, Baldwin KD, Fabricant PD. Misclassification of Case-Control Studies in the Orthopedic Literature Is Common: A Bibliometric Analysis. *HSS J*® [Internet]. el 30 de marzo de 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11420-020-09753-9>
46. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study not a case-control study? *J Rehabil Med*. marzo de 2009;41(4):209–16.
47. Ohn J, Eun SJ, Kim D-Y, Park H-S, Cho S, Yoon H-S. Misclassification of study designs in the dermatology literature. *J Am Acad Dermatol*. agosto de 2018;79(2):315–9.
48. Grimes DA. “Case-control” confusion: mislabeled reports in obstetrics and gynecology journals. *Obstet Gynecol*. diciembre de 2009;114(6):1284–6.
49. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. En: Aromataris E, Munn Z (Editors) *JBIM Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI; 2020. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>
50. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. el 2 de octubre de 2018;169(7):467–73.
51. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
52. Westreich D. *Epidemiology by Design A Causal Approach to the Health Sciences*. New York: Oxford University Press; 2020.

53. Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. *Cochrane Database Syst Rev.* el 18 de abril de 2007;(2):MR000016.
54. Tatsioni A, Ioannidis JPA. Meta-research: bird's eye views of primary care research. *Fam Pract.* el 23 de julio de 2020;37(3):287–9.
55. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLOS Med.* el 30 de agosto de 2005;2(8):e124.
56. Lucio-Arias D, Leydesdorff L. An indicator of research front activity: Measuring intellectual organization as uncertainty reduction in document sets. *J Am Soc Inf Sci Technol.* 2009;60(12):2488–98.
57. Tahamtan I, Bornmann L. Core elements in the process of citing publications: Conceptual overview of the literature. *J Informetr.* el 1 de febrero de 2018;12(1):203–16.
58. Kessler RA, Mealy MA, Jimenez-Arango JA, Quan C, Paul F, López R, et al. Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* octubre de 2017;17:198–201.
59. Rodríguez Y, Rojas M, Ramírez-Santana C, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Anaya J-M. Autonomic symptoms following Zika virus infection. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* abril de 2018;28(2):211–4.
60. Rey de Castro J, Huamaní C, Escobar-Córdoba F, Liendo C. Clinical factors associated with extreme sleep apnoea [AHI>100 events per hour] in Peruvian patients: A case-control study- A preliminary report. *Sleep Sci Sao Paulo Braz.* marzo de 2015;8(1):31–5.
61. Service SK, Vargas Upegui C, Castaño Ramírez M, Port AM, Moore TM, Munoz Umanes M, et al. Distinct and shared contributions of diagnosis and symptom domains to cognitive performance in severe mental illness in the Paisa population: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* mayo de 2020;7(5):411–9.
62. Cuartas Arias JM, Palacio Acosta CA, Valencia JG, Montoya GJ, Arango Viana JC, Nieto OC, et al. Exploring epistasis in candidate genes for antisocial personality disorder. *Psychiatr Genet.* junio de 2011;21(3):115–24.
63. Lin T, Dans KC, Muftuoglu IK, Meshi A, Amador-Patarroyo MJ, Cheng L, et al. Factors associated with extended remission in neovascular age-related macular degeneration on pro re nata treatment protocol. *Br J Ophthalmol.* enero de 2020;104(1):58–63.
64. Gurpegui M, Aguilar MC, Martínez-Ortega JM, Jurado D, Diaz FJ, Quintana HM, et al. Fewer but heavier caffeine consumers in schizophrenia: a case-control study. *Schizophr Res.* septiembre de 2006;86(1–3):276–83.
65. Ospina C, Arboleda-Velasquez JF, Aguirre-Acevedo DC, Zuluaga-Castaño Y, Velilla L, Garcia GP, et al. Genetic and nongenetic factors associated with CADASIL: A retrospective cohort study. *J Neurol Sci.* el 15 de diciembre de 2020;419:117178.
66. Toro J, Cuellar-Giraldo D, Díaz-Cruz C, Burbano L-E, Guío C-M, Reyes S, et al. HLA-DRB1*14 is a protective allele for multiple sclerosis in an admixed Colombian population. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* febrero de 2016;3(1):e192.
67. Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Ladino LD, Wu A, Moien-Afshari F, Rizvi SA, et al. How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery? *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* el 1 de junio de 2016;18(2):137–47.
68. Andreu-Reinón ME, Huerta JM, Gavrila D, Amiano P, Mar J, Tainta M, et al. Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort. *J Alzheimers Dis JAD.*

2020;78(2):543–55.

69. Rueda-Clausen CF, Córdoba-Porras A, Bedoya G, Silva FA, Zarruk JG, López-Jaramillo P, et al. Increased plasma levels of total homocysteine but not asymmetric dimethylarginine in Hispanic subjects with ischemic stroke FREC-VI sub-study. *Eur J Neurol.* marzo de 2012;19(3):417–25.
70. Orozco-Hernández JP, Quintero-Moreno JF, Marín-Medina DS, Valencia-Vásquez A, Villada HC, Lizcano A, et al. Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: A case-control study. *Epilepsy Behav EB.* noviembre de 2018;88:176–80.
71. Sánchez Zapata P, Andrade Machado R, Massaro MM. Factores predictores del control de crisis en epilepsias generalizadas genéticas en una cohorte colombiana, un propósito más allá de las variables clínicas. *Neurol Argent.* el 1 de octubre de 2018;10(4):194–201.
72. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure.* diciembre de 2019;73:46–50.
73. Zuniga Zambrano YC, Guevara Ramos JD, Penagos Vargas NE, Benitez Ramirez DC, Ramirez Rodriguez SM, Vargas Niño AC, et al. Risk factors for neuropsychiatric manifestations in children with systemic lupus erythematosus: case-control study. *Pediatr Neurol.* septiembre de 2014;51(3):403–9.
74. García RG, Zarruk JG, Guzman JC, Barrera C, Pinzon A, Trillos E, et al. Sex differences in cardiac autonomic function of depressed young adults. *Biol Psychol.* julio de 2012;90(3):179–85.
75. Campo-Arias A, Díaz-Martínez LA, Rueda-Jaimes GE, Rueda-Sánchez M, Farelo-Palacín D, Diaz FJ, et al. Smoking is associated with schizophrenia, but not with mood disorders, within a population with low smoking rates: a matched case-control study in Bucaramanga, Colombia. *Schizophr Res.* abril de 2006;83(2–3):269–76.
76. Pugh M, Olabarrieta-Landa L, Chagualá AC, Perrin PB, Arango-Lasprilla JC. Spontaneous Recovery of Executive Function, Attention, and Processing Speed in Stroke Patients in Colombia. *PM R.* julio de 2021;13(7):674–82.
77. de la Fuente J, García-Torrecillas JM, Solinas G, Iglesias-Espinosa MM, Garzón-Umerenkova A, Fiz-Pérez J. Structural Equation Model (SEM) of Stroke Mortality in Spanish Inpatient Hospital Settings: The Role of Individual and Contextual Factors. *Front Neurol.* el 17 de mayo de 2019;10:498.
78. Leon-Sarmiento FE, Mendoza E, Torres-Hillera M, Pinto N, Prada J, Silva CA, et al. Trypanosoma cruzi-associated cerebrovascular disease: a case-control study in Eastern Colombia. *J Neurol Sci.* el 15 de enero de 2004;217(1):61–4.
79. Ortiz-Corredor F, Peña-Preciado M. Use of immunoglobulin in severe childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand.* abril de 2007;115(4):289–93.
80. Machado-Alba JE, Serna-Echeverri LS, Valladales-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A. Use of Tramadol or Other Analgesics in Patients Treated in the Emergency Department as a Risk Factor for Opioid Use. *Pain Res Manag.* 2020;2020:8847777.
81. Arauz A, Rodríguez-Agudelo Y, Sosa AL, Chávez M, Paz F, González M, et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the Fogarty-Mexico Stroke Cohort. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2014;38(4):284–9.
82. Salinas JL, Walteros DM, Styczynski A, Garzón F, Quijada H, Bravo E, et al. Zika virus disease-associated Guillain-Barré syndrome-Barranquilla, Colombia 2015-2016. *J Neurol Sci.* el

15 de octubre de 2017;381:272-7.

ANEXOS

Anexo A Tabla de artículos incluidos

ID	Autores	Título	Año	Revista	Revisión por pares	País	Idioma	Diseño reportado por los autores	Diseño determinado por los revisores	Puntaje NewCastle-Ottawa
182	Kessler <i>et al.</i> (58)	Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study	2017	Multiple Sclerosis and Related Disorders	Sí	Multicéntrico: Estados Unidos, China, Alemania, Colombia	Inglés	Cohorte	Corte transversal	No aplica
256	Rodríguez <i>et al.</i> (59)	Autonomic symptoms following Zika virus infection	2018	Clinical Autonomic Research	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	5
415	Rey de Castro <i>et al.</i> (60)	Clinical factors associated with extreme sleep apnoea [AHI>100 events per hour] in Peruvian patients: A case-control study—A preliminary report	2015	Sleep Science	Sí	Perú	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	8

ID	Autores	Título	Año	Revista	Revisión por pares	País	Idioma	Diseño reportado por los autores	Diseño determinado por los revisores	Puntaje NewCastle-Ottawa
667	Service <i>et al.</i> (61)	Distinct and shared contributions of diagnosis and symptom domains to cognitive performance in severe mental illness in the Paisa population: a case-control study	2020	Lancet Psychiatry	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	8
857	Cuartas Arias <i>et al.</i> (62)	Exploring epistasis in candidate genes for antisocial personality disorder	2011	Psychiatric Genetics	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	6
875	Lin <i>et al.</i> (63)	Factors associated with extended remission in neovascular age-related macular degeneration on pro re nata treatment protocol	2020	British Journal of Ophthalmology	Sí	Estados Unidos	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	7
894	Gurpegui <i>et al.</i> (64)	Fewer but heavier caffeine consumers in schizophrenia: a case-control study	2006	Schizophrenia Research	Sí	España	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	6
935	Ospina <i>et al.</i> (65)	Genetic and nongenetic factors associated with CADASIL: A retrospective cohort study	2020	Journal of the Neurological Sciences	Sí	Colombia	Inglés	Cohorte	Cohorte	7

ID	Autores	Título	Año	Revista	Revisión por pares	País	Idioma	Diseño reportado por los autores	Diseño determinado por los revisores	Puntaje NewCastle-Ottawa
1009	Toro <i>et al.</i> (66)	HLA-DRB1*14 is a protective allele for multiple sclerosis in an admixed Colombian population	2016	Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	9
1019	Hernández-Ronquillo <i>et al.</i> (67)	How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery?	2016	Epileptic Disorders	Sí	Canadá	Inglés	Cohorte	Casos y controles	7
1080	Andreu-Reinón <i>et al.</i> (68)	Incidence of Dementia and Associated Factors in the EPIC-Spain Dementia Cohort	2020	Journal of Alzheimer's Disease	Sí	España	Inglés	Cohorte	Cohorte	8
1086	Rueda-Clausen <i>et al.</i> (69)	Increased plasma levels of total homocysteine but not asymmetric dimethylarginine in Hispanic subjects with ischemic stroke FREC-VI sub-study	2012	European Journal of Neurology	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	7
1339	Orozco-Hernandez <i>et al.</i> (70)	Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: A case-control study	2018	Epilepsy & Behavior	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	7

ID	Autores	Título	Año	Revista	Revisión por pares	País	Idioma	Diseño reportado por los autores	Diseño determinado por los revisores	Puntaje NewCastle-Ottawa
1595	Sánchez-Zapata <i>et al.</i> (71)	Factores predictores del control de crisis en epilepsias generalizadas genéticas en una cohorte colombiana, un propósito más allá de las variables clínicas	2018	Neurología Argentina	Sí	Colombia	Español	Casos y controles	Casos y controles	8
1744	Roy <i>et al.</i> (72)	Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study	2019	Seizure: European Journal of Epilepsy	Sí	Canadá	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	8
1745	Zuniga Zambrano <i>et al.</i> (73)	Risk Factors for Neuropsychiatric Manifestations in Children With Systemic Lupus Erythematosus: Case-Control Study	2014	Pediatric Neurology	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	4
1805	García <i>et al.</i> (74)	Sex differences in cardiac autonomic function of depressed young adults	2012	Biological Psychology	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Corte transversal	No aplica

ID	Autores	Título	Año	Revista	Revisión por pares	País	Idioma	Diseño reportado por los autores	Diseño determinado por los revisores	Puntaje NewCastle-Ottawa
1839	Campo-Arias <i>et al.</i> (75)	Smoking is associated with schizophrenia, but not with mood disorders, within a population with low smoking rates: A matched case-control study in Bucaramanga, Colombia	2006	Schizophrenia Research	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	6
1868	Pugh <i>et al.</i> (76)	Spontaneous Recovery of Executive Function, Attention, and Processing Speed in Stroke Patients in Colombia	2020	PM&R	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles / Cohorte	Cohorte	7
1885	de la Fuente <i>et al.</i> (77)	Structural Equation Model (SEM) of Stroke Mortality in Spanish Inpatient Hospital Settings: The Role of Individual and Contextual Factors	2019	Frontiers in Neurology	Sí	España	Inglés	Cohorte	Cohorte	7
2118	León Sarmiento <i>et al.</i> (78)	Trypanosoma cruzi-associated cerebrovascular disease: a case-control study in Eastern Colombia	2004	Journal of the Neurological Sciences	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	6

ID	Autores	Título	Año	Revista	Revisión por pares	País	Idioma	Diseño reportado por los autores	Diseño determinado por los revisores	Puntaje NewCastle-Ottawa
2135	Ortiz-Corredor <i>et al.</i> (79)	Use of immunoglobulin in severe childhood Guillain-Barre syndrome	2007	Acta Neurologica Scandinavica	Sí	Colombia	Inglés	Cohorte	Cohorte	9
2138	Machado-Alba <i>et al.</i> (80)	Use of Tramadol or Other Analgesics in Patients Treated in the Emergency Department as a Risk Factor for Opioid Use	2020	Pain Research and Management	Sí	Colombia	Inglés	Cohorte	Cohorte	7
2172	Arauz <i>et al.</i> (81)	Vascular Cognitive Disorders and Depression After First-Ever Stroke: The Fogarty-Mexico Stroke Cohort	2014	Cerebrovascular Diseases	Sí	México	Inglés	Cohorte	Cohorte	6
2214	Salinas <i>et al.</i> (82)	Zika virus disease-associated Guillain-Barré syndrome-Barranquilla, Colombia 2015-2016	2017	Journal of the Neurological Sciences	Sí	Colombia	Inglés	Casos y controles	Casos y controles	8

Anexo B Evaluación de la calidad de los artículos incluidos

Evaluación de la calidad - Escala NewCastle Ottawa											
Autores y año	Categorías→	Selección				Comparabilidad		Exposición / Desenlace			Puntaje Total
	Diseño del estudio ↓	1	2	3	4	1a	1b	1	2	3	
Kessler <i>et al.</i> , 2017 (58)	Discrepante	No evaluada									
Rodríguez <i>et al.</i> , 2018 (59)	Casos y controles	★			★	★	★		★		5
Rey de Castro <i>et al.</i> , 2015 (60)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★	★	★		8
Service <i>et al.</i> , 2020 (61)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★	★	★		8
Cuartas Arias <i>et al.</i> , 2011 (62)	Casos y controles	★		★	★	★		★	★		6
Lin <i>et al.</i> , 2020 (63)	Casos y controles	★	★		★	★	★	★	★		7
Gurpegui <i>et al.</i> , 2006 (64)	Casos y controles	★		★	★	★	★		★		6
Ospina <i>et al.</i> , 2020 (65)	Cohorte	★	★	★	★	★		★	★		7
Toro <i>et al.</i> , 2016 (66)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Hernández-Ronquillo <i>et al.</i> , 2016 (67)	Casos y controles	★	★	★	★	★		★	★		7
Andreu-Reinón <i>et al.</i> , 2020 (68)	Cohorte	★	★	★	★	★	★	★	★		8
Rueda-Clausen <i>et al.</i> , 2012 (69)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★		★		7

Evaluación de la calidad - Escala NewCastle Ottawa											
Autores y año	Categorías→	Selección				Comparabilidad		Exposición / Desenlace			Puntaje Total
	Diseño del estudio ↓	1	2	3	4	1a	1b	1	2	3	
Orozco-Hernández <i>et al.</i> , 2018 (70)	Casos y controles	★	★		★	★	★	★	★		7
Sánchez-Zapata <i>et al.</i> , 2018 (71)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★	★	★		8
Roy <i>et al.</i> , 2019 (72)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★	★	★		8
Zuniga Zambrano <i>et al.</i> , 2014 (73)	Casos y controles	★			★			★	★		4
García <i>et al.</i> , 2012 (74)	Discrepante	No evaluada									
Campo-Arias <i>et al.</i> , 2006 (75)	Casos y controles	★		★	★	★	★		★		6
Pugh <i>et al.</i> , 2020 (76)	Cohorte	★	★	★		★	★	★	★		7
de la Fuente <i>et al.</i> , 2019 (77)	Cohorte		★	★	★	★	★	★	★		7
León Sarmiento <i>et al.</i> , 2004 (78)	Casos y controles	★			★	★	★	★	★		6
Ortiz-Corredor <i>et al.</i> , 2007 (79)	Cohorte	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Machado-Alba <i>et al.</i> , 2020 (80)	Cohorte	★	★	★		★	★	★	★		7
Arauz <i>et al.</i> , 2014 (81)	Cohorte		★	★	★			★	★	★	6
Salinas <i>et al.</i> , 2017 (82)	Casos y controles	★	★	★	★	★	★	★	★		8