

Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes

Scientific Writing Series: Cohort studies

Antonio M Quispe^{1, a}, Thalia Porta-Quinto^{2, b}, Yuri A. Maita^{2, c}, Claudia A Sedano^{4, d}

RESUMEN

Objetivo. El estudio de cohortes es un diseño de tipo observacional. Este diseño solo incluye participantes que tienen el mismo riesgo de estar expuestos, para luego comparar quienes de los expuestos y no expuestos presentarán el desenlace de interés durante el mismo periodo de tiempo. La temporalidad entre la exposición y el resultado de interés en un estudio de cohorte está bien definida porque se tiene certeza de que la exposición antecede al resultado de interés. Los estudios de cohorte pueden ser prospectivos, retrospectivos o una combinación de ambos. Una de las principales ventajas es su naturaleza longitudinal, lo que permiten estimar la incidencia y el riesgo relativo como asociación de interés. Algunas variables pueden variar en el tiempo por lo que es importante, utilizar técnicas de modelamiento de datos avanzados como los modelos de efectos fijos y aleatorios.

Palabras Clave: Estudio de Cohortes; Diseño de Investigación; Estudios Epidemiológicos; Limitaciones; Fortalezas (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective. The cohort study is an observational design. This only includes participants who have the same risk of being exposed, then compares who is exposed and unexposed presents the outcome of interest during the same period. The temporality between the exposure and the outcome of interest in a cohort study is well defined because it is certain that the exposure antecedent to the outcome of interest. Cohort studies can be prospective, retrospective, or a combination of both. One of the main advantages is its longitudinal nature, making it possible to estimate the incidence and relative risk as an association of interest. Some variables may vary over time, so it is essential to use advanced data modeling techniques such as fixed and random effects models.

Keywords: Cohort study; Research design; Epidemiologic Studies; Limitations; Strengths (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

El origen del término cohorte es militar, fue acuñado en

el ejército para cuantificar grupos de 300 a 600 a sus hombres y legión a grupos de diez cohortes⁽¹⁾. Aplicado al diseño de los estudios de cohortes, el término se utiliza para designar a la cohorte de expuestos y no expuestos que serán seguidos en el tiempo y analizar si dicha exposición trae como consecuencia uno o más desenlaces de interés. Los estudios de cohortes son, por lo tanto, de particular valor en epidemiología, ayudando a desarrollar una comprensión de qué factores aumentan o disminuyen la probabilidad de desarrollar una enfermedad⁽²⁾.

En el campo de la ciencia los estudios de cohortes tienen un valor epidemiológico importante debido a que son útiles para investigar qué factores aumentan (factor de riesgo) o disminuyen (factor protector) la probabilidad de desarrollar una enfermedad o desenlace de interés (outcome). Por ejemplo, en 1948 el estudio de Framingham (The Framingham Heart Study) contribuyó a entender la historia natural de las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares además de identificar los más importantes factores de riesgo cardiovascular⁽³⁾. Otro ejemplo clásico de estudio de cohortes es el estudio de médicos británicos (The British Doctors Study) publicado en 1951 por Richard Doll y Austin Bradford-Hill. En el mismo se reclutaron a 40,000 médicos del Reino Unido, los mismo que luego de 50 años de seguimiento, permitieron demostrar la asociación entre tabaquismo y cáncer de pulmón⁽⁴⁾. Estos dos ejemplos, son estudios de cohortes de largo plazo y de

1. Centro de Investigación en Bioingeniería, Universidad de Ingeniería y Tecnología, Lima, Perú.
 2. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina del Centro, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo, Perú.
 3. Hospital Militar Central, Lima, Perú.
 4. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
 a) Médico Epidemiólogo.
 b) Estudiante de Medicina Humana.
 c) Médico Cirujano Oncólogo.
 d) Médico Cirujano.

gran escala que buscan entender las causas de la enfermedad y lograr conocimientos basados en evidencias.

Como diseño los estudios de cohortes tienen una serie de fortalezas y limitaciones comparadas con los demás diseños de tipo observacional, como son los estudios transversales y de casos-cohorte. A continuación, revisaremos en detalle el diseño, los objetivos, las ventajas y desventajas, selección de expuestos y no expuestos, tipos de cohorte, recomendaciones prácticas para publicar y otros aspectos específicos.

DISEÑO

Los estudios de cohorte son de tipo longitudinal, por cuanto los mismos participantes son seguidos por un periodo de tiempo conocido, que no necesariamente es el mismo para todos. Para ello, luego de ser enrolados se les hace una primera evaluación que se conoce como línea de base, en la cual se recolectan los datos que permitirán a los investigadores caracterizar a la población de estudio y comparar a las cohortes de expuestos y no expuestos. Esto es muy importante por cuanto para contribuir un efecto a una exposición de interés es imprescindible prevenir sesgos de selección buscando que las cohortes sean comparables e idealmente sólo se diferencian en que una cohorte esté expuesta y la otra no⁽⁵⁾. Una vez enrolados los participantes deberán ser seguidos en el tiempo programando controles periódicos a fin de determinar con precisión si presentaron o no el desenlace de interés del estudio, así como cuando se convirtieron en pérdidas en el seguimiento. De ahí la importancia de planificar el estudio buscando prevenir pérdidas en el seguimiento no previstas, sobre todo porque de presentarse en un número importante puedan menoscabar la validez interna del estudio. Adicionalmente, es importante recolectar información

de contacto completa de los participantes como de sus familiares para completar los seguimiento y en la medida de lo posible conseguir acceso a fuentes que nos permitan verificar el estado del participante al término del estudio (pérdida, muerte u ocurrencia del desenlace⁽⁶⁾.

Dado que uno de los objetivos primarios de un estudio control es estimar la magnitud de asociación entre la exposición y el desenlace de interés, otro aspecto importante del diseño del estudio es el plan de análisis de resultados. Este no solo debe describir así si la asociación es de tipo causal o no⁽⁷⁾. Para cuantificar el riesgo se suele reportar el riesgo absoluto (incidencia de expuestos/incidencia de no expuestos). Adicionalmente, pueden reportarse la reducción absoluta de riesgo, la reducción relativa de riesgo, el número necesario para tratar y el número necesario para dañar también conocidos como medidas de impacto, las cuales buscan cuantificar el riesgo que podría evitarse si se eliminara la exposición⁽⁸⁾.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO COHORTES

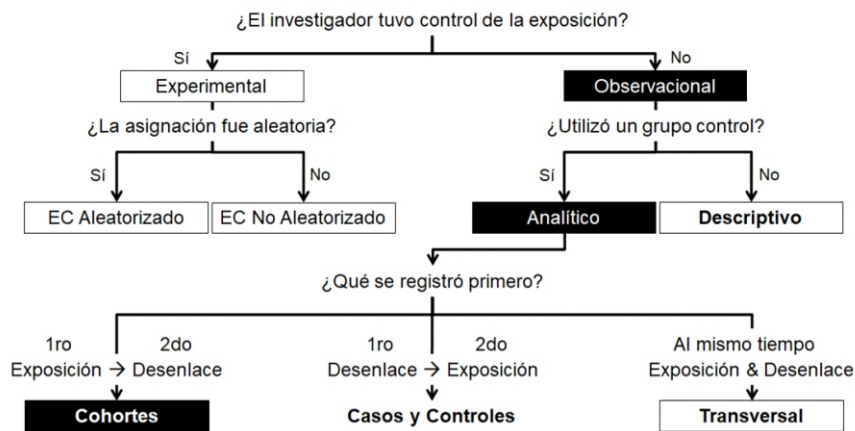
El objetivo primario de los EC es determinar la asociación entre una exposición y el desarrollo de una enfermedad o evento de interés, conocer la historia natural o curso clínico de una enfermedad, determinar sobrevivencias, o estudiar factores de riesgo, protectores, y de pronóstico⁽⁹⁾. Debido a sus características, las aplicaciones más frecuentes de los EC son:

Estudios de causalidad

Estos suelen ser prospectivos y muy útiles en el campo clínico para determinar el origen de una patología^(10,11).

Brotos epidemiológicos

Estos suelen ser retrospectivos ya que se busca determinar que exposiciones ocurrieron entre los



Fuente: Adaptado de Grimes and Shultz (2002) by Quispe AM

grupos o cohortes que puedan explicar los casos o enfermedad⁽¹²⁾.

Evaluación de intervenciones

Este tipo de estudios suelen ser prospectivos y bidireccionales y son usualmente utilizados cuando se quiere evaluar el efecto de ciertas intervenciones⁽¹³⁾. Actualmente, el EC se usa en el análisis de BIGDATA dividiendo grupos según compartan características o experiencias comunes en un determinado tiempo para evaluar comportamientos^(14,15).

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL ESTUDIO COHORTES

Ventajas

Los EC son un tipo de estudio altamente eficaz para establecer relaciones de causa efecto. Estos suelen ser de gran tamaño, lo que permite alcanzar un poder de estudio alto y con ello distinguir una asociación de tipo causal de una asociación espúrea. Adicionalmente, los EC son útiles para identificar los tiempos que demoran ciertos factores en contribuir a la ocurrencia de un evento o enfermedad⁽²⁾. Otra ventaja importante de los EC es que permiten investigar múltiples resultados que podrían surgir a partir de una sola exposición así como estudiar exposiciones raras⁽¹⁶⁾. Finalmente, los EC permiten calcular las tasas de incidencia y los riesgos relativos, los cuales son medidas de riesgo mucho más confiables que los Odds Ratio y las razones de prevalencia⁽¹⁷⁾. Otros cálculos que se pueden obtener son las tasas de vida, curvas de supervivencia y las razones de tasas de incidencia.

Desventajas

Los EC son por lo general muy costosos sobre todo si lo que se quiere investigar es enfermedades o desenlaces de interés raros. Esto se debe a que mientras más baja la incidencia del desenlace de interés mayor el tamaño de muestra para investigarlos⁽¹⁸⁾. Más aún, ciertos eventos o desenlaces de interés requieren un seguimiento prolongado haciendo los EC aún más caros. Otra desventaja importante de los estudios de cohortes es que son susceptibles a sesgos de selección toda vez que pueden sucederse pérdidas diferenciales durante el seguimiento entre los expuestos y los no expuestos. Finalmente, una desventaja importante de los EC es

que generan por lo general grandes bases de datos y requieren análisis complejos, por lo que es ideal contar con la asesoría de un experto en análisis de datos longitudinales desde la redacción del protocolo el estudio. Esto es importante sobre todo cuando se tienen muchos factores de confusión no medidos o desconocidos, los cuales, de no ser controlados adecuadamente, pueden acarrear efectos de confusión residual e invalidar el estudio.

SELECCIÓN DE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS

Los participantes expuestos y no expuestos en el EC deben estar en riesgo de desarrollar el resultado. Por ejemplo, las mujeres que se han sometido a cirugía de esterilización de trompas casi no tienen riesgo de desarrollar salpingitis⁽¹⁹⁾, por lo tanto no deben incluirse en un EC que investigue la enfermedad inflamatoria pélvica.

Selección del grupo Expuestos

Los EC necesitan una definición clara de la exposición desde el principio. Esta definición a veces implica cuantificar la exposición por grado, en lugar de solo sí o no. Por ejemplo, la exposición mínima podría ser 14 cigarrillos al día o menos⁽²⁰⁾, o 3-6 meses de anticonceptivos orales⁽²¹⁾. La definición de los niveles de exposición de esta manera puede resultar en más de dos grupos, por ejemplo, no fumadores, fumadores leves y fumadores empedernidos⁽²⁰⁾.

Selección del grupo No Expuestos

Este grupo es conocido también como los controles, los que deben ser similares a los expuestos en todos los aspectos importantes, excepto por la falta de exposición. Si esta condición se da, el grupo no expuesto revelará la tasa de antecedentes del resultado en la comunidad. El grupo no expuesto puede provenir de fuentes internas (personas del mismo tiempo y lugar, como una sala de hospital) o externas. Las comparaciones internas son las preferidas. En una población en particular, los individuos se agrupan por sí mismos (o por intervenciones médicas) en un estado de exposición, como en el tabaquismo, ocupación, anticoncepción. Por ejemplo, en un EC de 138 pacientes con sarcoma de Kaposi asociado al VIH-1 se dividieron en dos grupos: los que tenían lesiones orales

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los reportes de casos y series de casos

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Puede documentar la progresión de la enfermedad.	Puede ser costoso y tomar mucho tiempo.
Puede medir la incidencia.	La pérdida de participantes a lo largo del estudio puede ser alta.
Reduce los efectos del sesgo del recuerdo.	Requiere de una muestra grande, especialmente para enfermedades raras.
Permite el estudio de múltiples efectos potenciales.	La(s) exposición(es) y los criterios pueden cambiar, haciendo los hallazgos irrelevantes.
Flexibilidad en la elección de las variables a analizar.	Es difícil el control de las variables extrañas.
	La exposición puede estar relacionada con factores de confusión no conocidos.
	El cegamiento no es siempre posible.

y los que tenían lesiones cutáneas. La presencia de lesiones orales (la exposición) tuvo un pronóstico más desfavorable, un tercio de la supervivencia media (el resultado) del otro grupo⁽²²⁾.

Sin embargo, si no se dispone de controles internos satisfactorios se usan controles externos, algunas veces denominado estudio de doble cohorte. En un ensayo de exposición ocupacional, encontrar un adecuado número de empleados de una fábrica, que no hayan tenido exposición, puede resultar difícil. Por tanto, se opta por elegir trabajadores de una fábrica similar en la misma comunidad. Aún menos deseable es el uso de normas de población; Las tasas de mortalidad por enfermedades específicas son un ejemplo. El sesgo inevitablemente se infiltra en tales comparaciones debido al efecto del trabajador sano: los que trabajan son más sanos, en general, que los que no trabajan (o no pueden) trabajar. Además, el trabajo genera beneficios económicos que podrían sesgar aún más las comparaciones.

TIPOS COHORTES

Estudio de cohorte prospectivo

En los diseños de cohortes prospectivos la recolección de los datos antecede a la exposición y el evento o desenlace de interés, por lo que se tiene confirmación de que la exposición antecede al desenlace de interés y cuántos participantes se perdieron en el seguimiento⁽²³⁾. Este diseño es muy valioso porque permite determinar con certeza la ocurrencia de la exposición y la incidencia del desenlace de interés, minimizando la probabilidad de sesgos de selección, confusión e información⁽²⁴⁾. Por lo mismo este tipo de diseño de estudio requieren grandes tamaños de muestra, seguimientos largos y grandes presupuestos. Por ejemplo, para obtener 100 casos de un evento de interés con una incidencia de 1 por 100.000 por año, requiere que se sigan por lo menos un millón de participantes por 10 años⁽²⁵⁾. Como consecuencia, este tipo de estudios son propensos al cansancio del sponsor (sponsor fatigue), cierre por pérdidas superiores a lo esperado, como a sesgos de sobrevida y otras amenazas que atentan contra la eficacia de los mismos.

Estudio de cohorte retrospectivo

En los estudios de cohorte retrospectivos la recolección de los datos es posterior a la ocurrencia de la exposición y resultados de interés. Esto significa que la línea de tiempo debe reconstruirse a partir de registros, entrevistas y cuestionarios. Debido a ello este tipo de estudios son mucho más económicos y rápidos de realizarse en comparación a los estudios de cohortes prospectivo y ambispectivo. Por tanto, es un estudio eficaz para investigar enfermedades con largos períodos de latencia y así acumular suficientes criterios de valoración. Sin embargo, depende de la disponibilidad de registros preexistentes y del detalle

adecuados sobre exposiciones relevantes. Sin embargo, la información suelen ser incompleta y poco confiable, exponiendo al estudio a sesgo de selección y de niveles de exposición incierto⁽²⁶⁾.

Estudio de cohorte ambispectivo

En los estudios de cohorte ambispectivos la exposición antecede al inicio de la recolección de los datos, es decir se realiza retrospectivamente, mientras que el desenlace de interés es evaluado prospectivamente⁽²⁶⁾. En la práctica este diseño combina las fortalezas de los estudios de cohorte retrospectiva con la rigurosidad de los estudios de cohorte prospectivos, maximizando las ventajas de los mismos. Por esta razón este diseño es ideal para exposiciones con efectos breves y prolongados. Por ejemplo, este diseño podría ser muy útil para investigar una exposición que aumenta o no el riesgo de defectos congénitos al mediano plazo y el riesgo de cáncer al largo plazo⁽²⁷⁾.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA PUBLICACIÓN

Para incrementar las chances de publicar un EC en una revista de alto impacto es altamente recomendable conocer y cumplir con los estándares internacionales de redacción científica. Para ello debemos reconocer la guía idónea según el diseño de estudio y seguirlas al detalle. En el caso de los EC se recomienda seguir las recomendaciones de la declaración STROBE (<https://www.strobe-statement.org>). En estas recomendaciones se encontrará 22 recomendaciones específicas para la redacción y publicación de EC. En esta guía también se encontrará recomendaciones específicas para la publicación de otros estudios observacionales analíticos como son los estudios trasversales⁽²⁸⁾ y de casos y controles⁽²⁹⁾. Esta guía y su lista de chequeo han sido elaboradas por expertos internacionales, todos editores de las revistas indizadas de alto impacto, las mismas que han sido reconocidas y aceptadas por las principales revistas científicas del mundo. La declaración STROBE y otras guías son accesibles a través del Equator Network (<https://www.equator-network.org/>), entre las que se recomienda revisar particularmente las guías SPIRIT y PRISMA-P.

OTROS ASPECTOS ESPECÍFICOS

Las asociaciones obtenidas de un EC usualmente no reflejan con precisión la realidad debido a los sesgos en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, y otros. Los sesgos más comunes son el sesgo de selección, de información y de pérdidas durante el seguimiento.

Sesgo de selección

Se debe a los sesgos en la identificación y/o elección de la población de estudio. Este sesgo puede ocurrir si hay una participación incompleta o si los participantes se han perdido durante el seguimiento, cuando cualquiera

de las situaciones está relacionado con la exposición o con los resultados de salud. Los investigadores deben ignorar ("cegar") el estado de los resultados de los miembros de la cohorte y los participantes no debe verse influenciada por el conocimiento previo o la sospecha de resultados de salud en un estudio de cohorte. Para evitar el sesgo de selección, se recomienda combinar estrategias de diseño, mediante el uso juicios de los criterios de inclusión y exclusión (estrategia de restricción), con estrategias de análisis, mediante el uso del análisis de regresión multivariado y análisis de sensibilidad⁽²⁶⁾.

Sesgo de confusión

Este sesgo ocurre cuando un factor (o factores) separado subyace a la correlación de exposición-resultado en el estudio. Para ser un factor de confusión, el factor debe estar asociado tanto con la variable independiente como con el resultado en el grupo no expuesto. El sesgo de confusión es un problema objetivo que resulta de la estructura de la realidad, que a su vez podría sobrevalorar o subestimar la verdadera correlación exposición-resultado e incluso puede desviar la dirección de la observación. La dirección del efecto del factor de confusión dependerá de la naturaleza de las interrelaciones entre la exposición, el factor de confusión y la enfermedad. Para controlar el sesgo de confusión se recomienda controlar combinar estrategias de diseño y de análisis estadístico, particularmente el uso de análisis de regresión multivariado, propensity scores, análisis estratificados y análisis de sensibilidad, entre otros⁽³⁰⁾. En la fase de diseño, para evitar sesgos de confusión la población debe ser homogénea y otro enfoque es hacer uso del emparejamiento. Alternativamente, los enfoques estadísticos, por ejemplo, la estratificación y el ajuste multivariado, son útiles en el análisis de variables de confusión⁽³¹⁾.

Sesgo de información

También conocido como sesgo de observación que surge de errores sistemáticos en la recopilación de datos, la exposición de los participantes o la medición o clasificación de los resultados de salud. Es poco probable categorizar correctamente a todos los individuos; por lo tanto, la clasificación errónea (de exposición o resultado) es una preocupación. La clasificación errónea se puede dividir en no diferencial y diferencial.

CONCLUSIONES

En los últimos años los estudios de cohortes han aumentado tanto en cantidad como en calidad. Con el desarrollo de los medios digitales se ha conseguido mejorar el seguimiento de los participantes, haciendo estos estudios mucho más eficientes y costo-efectivos. Además, se ha avanzado considerablemente en los métodos estadísticos para prevenir, corregir y controlar

sesgos de selección, confusión e información. Sin embargo, es importante redactar y publicar este tipo de estudios de manera estructurada, clara y precisa para facilitar la lectura crítica de sus resultados y conclusiones. Sin duda, el desarrollo de conocimiento a partir de estudios de cohorte ha tenido un gran impacto en la práctica médica y ciencias afines. Vale la pena resaltar el constante mejoramiento de los registros médicos y epidemiológicos, así como de la capacidad técnica de nuestros países para realizar este tipo de estudios. Consideramos que este tipo de diseño será utilizado con mayor frecuencia tanto en el campo de la medicina como en otros campos de la ciencia, por lo que esperamos que el presente estudio aporte a que se hagan más y mejores estudios de cohortes en nuestro país y en la región.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Agradecimiento: A los participantes del Club de Redacción de Artículos Científicos (CRAC) por sus valiosos comentarios y ediciones a las versiones preliminares de este manuscrito

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):2234-42.
2. Barrett D, Noble H. What are cohort studies? *Evid Based Nurs.* 2019;22(4):95-6.
3. Tsao CW, Vasan RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2015;44(6):1800-13.
4. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954;1(4877):1451-5.
5. Setia MS. Methodology Series Module 1: Cohort Studies. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):21-5.
6. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. [Cohort studies. Methodology, biases, and application]. *Salud Publica Mex.* 2000;42(3):230-41.
7. Tamara; O, Carlos; M, Maricela G-D. How to Evaluate and Interpret a Scientific Article About Therapy Or Therapeutic Procedures? *Int J Morphol* 2017;35(2):776-84.
8. Akobeng AK. Understanding measures of treatment effect in clinical trials. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):54-6.
9. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study Designs in Clinical Research. *Nephron Clinical Practice.* 2009;113(3):c218-c21.
10. Berger J, Diab-Elschahawi M, Blacky A, Pernicka E, Spertini V, Assadian O, et al. A matched

- prospective cohort study on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bloodstream infections: extended perspectives beyond resistance. *Am J Infect Control*. 2010;38(10):839-45.
11. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849-53.
 12. Kuhn KG, Falkenhorst G, Emborg HD, Ceper T, Torpdahl M, Krogfelt KA, et al. Epidemiological and serological investigation of a waterborne *Campylobacter jejuni* outbreak in a Danish town. *Epidemiol Infect*. 2017;145(4):701-9.
 13. Landsperger JS, Semler MW, Wang L, Byrne DW, Wheeler AP. Outcomes of Nurse Practitioner-Delivered Critical Care: A Prospective Cohort Study. *Chest*. 2016;149(5):1146-54.
 14. Jiang D, Cai Q, Chen G, Jagadish HV, Ooi BC, Tan K-L, et al. Cohort query processing. *Proceedings of the VLDB Endowment*. 2016;10(1):1-12.
 15. Bauckhage C, Sifa R. Cohort representation and exploration. 2018 IEEE 5th International Conference on Data Science and Advanced Analytics (DSAA). 2019:252-9.
 16. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*. 2002;359(9303):341-5.
 17. Anon. Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births--United States, 1980-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49(24):535-8.
 18. Quispe AM, Pinto DF, Huamán MR, Bueno GM, Valle-Campos A. Metodologías cuantitativas: Cálculo del tamaño de muestra con STATA y R. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*. 2020;13(1):78-83.
 19. Levgur M, Duvivier R. Pelvic inflammatory disease after tubal sterilization: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(1):41-50.
 20. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1989;298(6667):165-8.
 21. Anon. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med*. 1987;316(11):650-5.
 22. Rohrmus B, Thoma-Greber EM, Bogner JR, Röcken M. Outlook in oral and cutaneous Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 2000;356(9248):2160.
 23. Kirby RS. Designing Clinical Research. *Annals of Epidemiology*. 2014;24(5):410.
 24. Simpson JA, Hannaford PC. The contribution of cohort studies to prescribing research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(2):151-6.
 25. Shen Y, Zhang S, Zhou J, Chen J. Cohort Research in "Omics" and Preventive Medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1005:193-220.
 26. Hood MN. A review of cohort study design for cardiovascular nursing research. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(6):E1-9.
 27. Commenges D, Moreau T. Comparative efficiency of a survival-based case-control design and a random selection cohort design. *Stat Med*. 1991;10(11):1775-82.
 28. Quispe AM, Valentin EB, Gutierrez AR, Mares JD. Serie de Redacción Científica: Estudios Transversales. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*. 2020;13(1):72-7.
 29. Sedano CA, Quispe AM. Serie de Redacción Científica: Estudio de Casos y Controles. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*. 2020;13(2):198-204.
 30. Quispe AM, Alvarez-Valdivia MG, Loli-Guevara S. Metodologías Cuantitativas 2: Sesgo de confusión y cómo controlar un confusor. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*. 2020;13(2):205-12.
 31. Zhong K, Karssen LC, Kayser M, Liu F. CollapsABEL: an R library for detecting compound heterozygote alleles in genome-wide association studies. *BMC Bioinformatics*. 2016;17:156.

Correspondencia

Antonio M Quispe MD, MSc, CPH, PhD.

Dirección: General Borgoño 355, Miraflores, Lima, 15074.

Teléfono: +51 962169519

Correo: drantonioquispe@gmail.com

Revisión de pares

Recibido: 10/08/2020

Aceptado: 15/10/2020