



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
/ Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2020;1:1-43.- ([pdf](#))

Enero - Abril 2020 / January - April 2020

EDITORIAL /EDITORIAL

2-6.-SHOULD WE REDEFINE ACUTE KIDNEY INJURY CONCEPT? ([pdf](#))

7-11.- ¿DEBERÍAMOS REDEFINIR EL CONCEPTO DE LESIÓN RENAL AGUDA? ([pdf](#))

Victoria P. Musso-Enz, Guido M Musso-Enz, Carlos G. Musso, MD. PhD.
Instituto Universitario. Hospital Italiano de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica Argentina Santa María de los Buenos Aires. Argentina

ORIGINALS / ORIGINALES

12-19.- FETAL DEATH BY CORONAVIRUS: A PLACENTAL STUDY ([pdf](#))

Olivar Clemente Castejon Sandoval, Luzardo A Canache, Jesus Veroes, Ana E Guerra, Joyce Y Urdaneta laboratory of Electron Microscopy. Director of the Center of Research and Assistancel Teaching of the Aragua Nucleus (CIADANA). Faculty of Health Sciences, Carabobo University. Maracay-Aragua State, Venezuela. The Floresta Professional Center. The Floresta Maternity Annex. Maracay. Female Health Unity. Paula Saint Medical Group. Caracas-The Cafetal. Faculty of Health Sciences, Carabobo University. Maracay-Aragua State. Venezuela.

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

20-26.- PLANES DE HIDRATACIÓN PARENTERAL.

Segunda Parte: el modelo compartimental ([pdf](#))

Lucas Fernández Otero

Clínica Médica Hospital Italiano de San Justo. Universidad Nacional de La Matanza. Instituto Universitario del Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina.

27-43.- ESTUDIOS DE COHORTE: SUS TIPOS Y USOS. ([pdf](#))

Dra. Ángela María Benjumea Salgado.

Universidad de Caldas, Colombia



ISSN: 1697-
090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2020;1:2-6.

Editorial:

SHOULD WE REDEFINE ACUTE KIDNEY INJURY CONCEPT?

¹Victoria P. Musso-Enz, ²Guido M. Musso-Enz, ¹Carlos G. Musso, MD. PhD.

**¹Instituto Universitario. Hospital Italiano
de Buenos Aires,
²Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica Argentina
Santa María de los Buenos Aires.
Argentina**

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

[Version en español](#)

It is known that renal physiology is classically constituted by five main functions; glomerular filtration, tubular reabsorption, tubular secretion, as well as

renal endocrine and exocrine activities¹.

Acute renal injury (AKI) is one of the main renal alterations, as well as one of the most frequent complications associated with non-renal medical problems that require hospitalization²⁻³.

AKI is defined, according to the KDIGO guidelines, by the following criteria⁴:

- increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dl within 48 hours, or
- increase \geq of 1.5 times of baseline serum creatinine presumed to occur within 7 previous days, or
- urine volume reduction <0.5 ml/kg/hour for 6 hours.

Therefore, since the current AKI definition is only based on renal filtering or urine excretory reduction, it cannot allow physicians to detect renal damages expressed by tubular dysfunction.

AKI affects about 20% of hospitalized patients, regardless of the hospitalization cause, and is associated with high rates of in-hospital morbidity, mortality and costs⁵⁻⁶. Thus, it would be crucial to better recognize this entity to install an early treatment and consequently reduce its associated mortality, morbidity and hospitalization costs.

For this purpose, it would be very useful to newly conceptualize AKI to include renal tubule dysfunction criteria in its definition. In this sense, simple tubular dysfunction markers should be investigated with the objective of applying this new concept to clinical setting⁷.

In conclusion, the current AKI definition seems to be incomplete, and would be very important to incorporate tubular dysfunction criteria to its clinical screening.

REFERENCES

- 1.- Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: Their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol* 2018;50:705-713
- 2.- Shlipak M, Stehman-Breen C. Observational research databases in renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3477-3484.
- 3.- Musso CG, Rosell C, Gonzalez-Torres H, Ordonez J, Aroca-Martinez G. Primary prevention for acute kidney injury in ambulatory patients. *Postgraduate Medicine.*2020; 132: 746-748

4.- KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-38.

5.- Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Avila M, de León-May ME, Aguilar-Salinas CA. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Publica Mex.* 2008;50:419-427.

6.- Musso CG, Terrasa S, Ciocchini M, González-Torres H, Aroca-Martínez G. Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: A new proposal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117:4-5.

7.- Risso MA, Sallustio S, Sueiro V, Bertoni V, Gonzalez-Torres H, Musso CG. The Importance of Tubular Function in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2019;12 257-262.

CORRESPONDENCE

Carlos G. Musso, MD. PhD.
Instituto Universitario.



Hospital Italiano de Buenos Aires,
Buenos Aires. Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)





ISSN: 1697-
090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2020;1:7-11.

Editorial:

¿DEBERÍAMOS REDEFINIR EL CONCEPTO DE LESIÓN RENAL AGUDA?

**¹Victoria P. Musso-Enz, ²Guido M. Musso-
Enz, ¹Carlos G. Musso, MD. PhD.**

**¹Instituto Universitario. Hospital Italiano
de Buenos Aires,
²Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica Argentina
Santa María de los Buenos Aires.
Argentina**

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

[English version](#)

Es bien conocido que la fisiología renal está clásicamente constituida por cinco funciones principales, a saber: la filtración glomerular, la reabsorción tubular, la secreción tubular,

así como la actividad renal endocrina y exocrina ¹.

La lesión renal aguda (LRA) es una de las principales alteraciones renales, así como una de las complicaciones más frecuentes asociadas a problemas médicos no renales que requieren hospitalización²⁻³.

La LRA se define de acuerdo con las guías KDIGO por los siguientes criterios⁴:

- un aumento de la creatinina sérica \geq 0.3 mg/dl en las próximas 48 horas, o,
- un aumento \geq 1,5 veces de la creatinina sérica basal que se presume que ocurre dentro de los 7 días anteriores, o
- una reducción del volumen urinario <0.5 ml/kg/hora durante 6 horas

Por lo tanto, dado que la definición actual de LRA se basa únicamente en la reducción del filtrado renal o de la excreción de orina, no le permitiría a los médicos detectar daños renales manifestados simplemente por una disfunción tubular.

La LRA afecta aproximadamente al 20% de los pacientes hospitalizados independientemente de la causa de la hospitalización y se asocia con una alta tasa de morbi-mortalidad y elevados costos intrahospitalarios ⁵⁻⁶.

Por lo tanto, sería fundamental un mejor reconocimiento de esta entidad para poder tratarla precozmente y, en consecuencia, reducir su mortalidad, morbilidad y costes hospitalarios asociados. Para ello, sería de gran utilidad arribar a una nueva conceptualización de LRA incluyendo el criterio de disfunción del túbulo renal en su definición. En este sentido, deben investigarse marcadores simples de disfunción tubular con el objetivo de poder aplicar este nuevo concepto al ámbito clínico⁷.

En conclusión, la definición actual de LRA pareciera incompleta, y sería muy importante poder incorporar el criterio de disfunción tubular a su cribado clínico.

REFERENCIAS

- 1.- Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: Their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol* 2018;50:705-713
- 2.- Shlipak M, Stehman-Breen C. Observational research databases in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3477-3484.
- 3.- Musso CG, Rosell C, Gonzalez-

Torres H, Ordonez J, Aroca-Martinez G. Primary prevention for acute kidney injury in ambulatory patients. *Postgraduate Medicine*.2020; 132: 746-748

4.- KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-38.

5.- Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Avila M, de León-May ME, Aguilar-Salinas CA. Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Publica Mex*. 2008;50:419-427.

6.- Musso CG, Terrasa S, Ciocchini M, González-Torres H, Aroca-Martínez G. Looking for a better definition and diagnostic strategy for acute kidney injury: A new proposal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117:4-5.

7.- Risso MA, Sallustio S, Sueiro V, Bertoni V, Gonzalez-Torres H, Musso CG. The Importance of Tubular Function in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2019;12 257-262.



CORRESPONDENCE

Carlos G. Musso, MD. PhD.

Instituto Universitario.

Hospital Italiano de Buenos Aires,

Buenos Aires. Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



Original Paper

FETAL DEATH BY CORONAVIRUS: A PLACENTAL STUDY

Olivar Clemente Castejon Sandoval PhD.¹ Luzardo A Canache C, MD. PhD.² Jesus Veroes, MD. PhD.³ Ana E Guerra, MD. PhD.³ Joyce Y Urdaneta Bcs. Msc.⁴

¹Titular professor in Biology, Bsc, Msc. Coordinator of the laboratory of Electron Microscopy. Director of the Center of Research and Assistance Teaching of the Aragua Nucleus (CIADANA). Faculty of Health Sciences, Carabobo University. Maracay-Aragua State, ²The Floresta Professional Center. The Floresta Maternity Annex. Maracay.

³Female Health Unity. Paula Saint Medical Group. Caracas-The Cafetal.

⁴Assistant of Research in the Aragua Nucleus (CIADANA).
Venezuela.

Email: olivar.ciadanauc@gmail.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2020;1:12-19.

[Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma del Corral, MD. PhD.](#) Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos. España

[Comentario del revisor Maria Teresa Tuñón Alvarez, MD. PhD.](#) Prof Titular de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. SPAIN.

RESUMEN

Objetivos: El propósito de este estudio consiste en caracterizar la placenta, mediante el uso de microscopia de luz, infectada por Coronavirus en una paciente de 30 años de edad a las 33 semanas de embarazo quien a las 35 semanas obtuvo un feto muerto.

Métodos: La placenta fue obtenida con un hematoma de 7x8x2cm, infarto ocupando el 40% del volumen placentario, deposición de fibrinoide obliterando el 50% del espacio intervilloso, con corioamnionitis y calcificación distrófica. Esta fue comparada con una placenta control cuya paciente no tuvo antecedentes de alguna enfermedad.

Resultados: Espacio intervilloso muy reducido, la región estromal de las vellosidades está invadida por células mononucleares con vasos sanguíneos desorganizados o destruidos. Restos de vellosidades se observan en el espacio intervilloso. El sincitio en algunas observaciones está separado del estroma y sufre necrosis en otras vellosidades. Villitis y intervillositis se notan con frecuencia. Las vellosidades troncales sufren degeneración.

Conclusión: El tejido placentario se observa bajo una severa inflamación y destruido en algunas regiones, disminuyendo notablemente la población de vellosidades lo cual afecta el normal intercambio de gases y nutrientes provocando muerte fetal.

PALABRAS CLAVE: Fuerte Infección. Coronavirus. Degeneracion placentaria. Muerte Fetal.

ABSTRACT:

Objectives: The purpose of this study is to characterize the placenta using light microscopy, infected by Coronavirus in a patient of 30 years old to 33 weeks of pregnancy who to 35 weeks obtained a dead fetus.

Methods: The placenta was obtained with a 7x8x2cm Hematome, infarct occupying the 40% of the placental volume, fibrinoid deposition obliterating the 50% of the intervillous space, with chorioamnionitis and dystrophic calcification. This was compared with a normal placenta whose placenta had not antecedents of any illness.

Results: The intervillous space is reduced. Stromal region of villi is invaded by mononuclear cells with blood vessels disorganized or destroyed. Debris of villi is observed in the intervillous space. The syncytio in any observations is separating of the stroma and suffers necrosis in other villi. Villitis and intervillositis are noted with frequency. The stem villi are suffering degeneration.

Conclusion: The placental tissue is observed under severe inflammation and destroyed in any regions reducing so notably the population of placental villi which affect the interchange normal of gases and nutrients provoquing fetal death.

KEY WORDS: Strong Infection. Coronavirus. Placental Degeneration. Fetal Death

INTRODUCTION:

Little is known about maternal and neonatal outcomes of infections by coronavirus in the first and second trimesters of pregnancy. High levels of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) invading the intervillous space within placenta are contributing with the placental inflammation that ultimately resulted in early onset of preeclampsia and worsening maternal condition¹.

Transmission electron microscopic analysis of placental tissue showed particles of 75-100nm in diameter consistent with the size and appearance of SARS-CoV2². Viral infections may predispose pregnant woman to higher rate of pregnancy complications, including preterm birth, miscarriage and stillbirth. Pregnant woman are more susceptible to SARS-CoV2 infections in adverse outcomes when is associated to obesity, diabetes or hypertension. Coronavirus may cluster on the syncytio and their colonization provoques local inflammation and damage. The human angiotensing-converting enzyme II (ACE2), the receptor, and the human transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) facilitates viral invasion³.

Infected the placental villi can to occur vertical transmission. In third trimester following maternal SARS-CoV2 infection the histopathologic results of placenta showed maternal vascular malperfusion, fetal vascular malperfusion and evidence of inflammation as villitis, intervillositis and chorioamnionitis⁴. Decidual arteriopathy, villous agglutination, avascular villi, delayed villous maturation, chorangiomas, atherosclerosis, fibrinoid necrosis, villous edema, intervillous thrombus and increased perivillous fibrin were found in 16 patients with SARS-CoV2⁵.

Placental histological analysis reveals thrombosis, infarcts, and vascular wall remodeling on placental vessels in placentas from woman with Covid-19. Some infants born to mothers with confirmed Covid-19 have displayed problems including fetal distress, lethargy, vomiting, fever, respiratory distress, thrombocytopenia and death. ACE2 has been proposed to promote maternal vasodilation, and is present in cyto and syncytiotrophoblast layer. SARS-CoV2 induces endothelitis. These observations are indicating fetal and maternal malperfusion. A higher number of Hofbauer cells is observed in placentas from woman with severe Covid-19⁶.

The affinity of SARS-CoV2 spike protein to the human ACE2 is 10-20 fold higher than that of the SARS-CoV spike protein explaining why this transmission is more efficient and aggressive than previous coronavirus⁷. In a systematic review on 324 pregnancies with Covid-19 it was reported 9 cases of maternal deaths, 4 cases of spontaneous abortion, 4 cases of intrauterine fetal deaths and 3 cases of neonatal death⁸.

Maternal hypoxia secondary to severe Covid-19 lung infection may initiate uterine underperfusion and subsequent hypoxic-ischemic injury to the placenta provoquing avascular villi, delayed villous maturation,

chorangiosis, villous stromal karyorrhexis, villous oedema, subchorionis necrosis, vasculitis, intervillitis, chorioamnionitis and infarction⁹. These viral particles were identified by first time in syncytio, endothelial cells, fibroblasts, maternal macrophages, Hofbauer cells and fetal intravascular mononuclear cells in placentas with inflammatory infiltrate consisting of neutrophils and monocyte-macrophages using immunohistochemic, electron microscopy and molecular analysis of placenta¹⁰.

MATERIAL and METHODS:

Two groups of placental villi were taken of placenta study and placenta normal. The group study proceeds from hospitalary institution whose placenta was obtained to the 35 weeks. The patient of 30 years old was infected during the 33 weeks of pregnancy manifesting symptoms of infection by Coronavirus. This was confirmed by nucleic acids detection by RT-PCR in the Hygiene National Institute-Caracas. The placenta showed a 7x8x2cm hematome, infarct occupying 40% of placental volume, extending from maternal face until chorionic plate, with extense deposition of intervillous fibrinoid obliterating 50% of the intervillous space, chorioamnionitis and dystrophic calcification.

The serology of patient with placenta study was negative for hepatitis B, C, cytomegalovirus, Epstein Bar virus, rubella virus and toxoplasmosis. Without other metabolic disease, genetic, parasitary or with bad-formations and being seronegative to the six weeks of birth. The newborn was born death and the placental weight was of 465 gr. The patient had knowledge of informed consent and approval by the ethical committee of the hospitalary institution for the realization of this investigation according to the Helsinki Declaration.

The placenta normal was obtained to 38 weeks of patient with increase of weight of 10Kgr without antecedent of disease. Of each placenta were taken five small specimens of the maternal surface selected to the random from the region central parabasal in the vertical plane. Three slides by specimen were prepared for light microscopy and 30 histological slides in total were stained with H&E for their observation. Cross sections of placental villi stained with H&E were compared with similar regions in both groups of placentas

RESULTS:

Extense zones of placental villi have very reduced the intervillous space as regions of pre-infarcts. Stromal region of stem villi contains an accented invasion of mononuclear cells and much of these villi are suffering of chorangiosis although there are numerous zones of remarkable avascularity.

Regions of infarcts in degeneration with frecuency are seen. The majority of the vessels in the villi are disorganized or destroyed. Debris of placental villi is noted. The infiltration of mononuclear cells in the decidual region has provoqued the lysis of this zone in some regions not observing the plasma membrane of decidual cells and necrotic regions are evident (Fig.1). The placenta attacked by these virus shows villi with stromal region separating of the syncytio (Fig.2). The strong infection can be seen provoking villitis and intervillitis (Fig.3). Debris of placental villi are observed as plasma membrane, endothelium surrounding red blood cells and others fragments of villi (Fig.4).

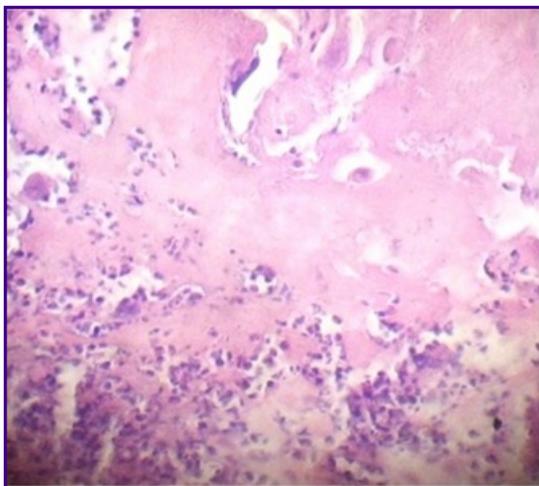


Fig.1.- Decidual region severely affected with extensive infiltration of mononuclear cells. H&E. 400x

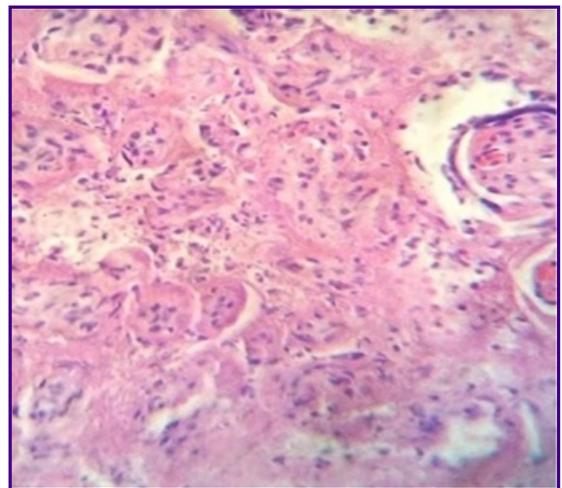


Fig.2.- Numerous placental villi are suffering intense degenerative changes. Some villi exhibit stromal region separating of the syncytio. H&E. 400x

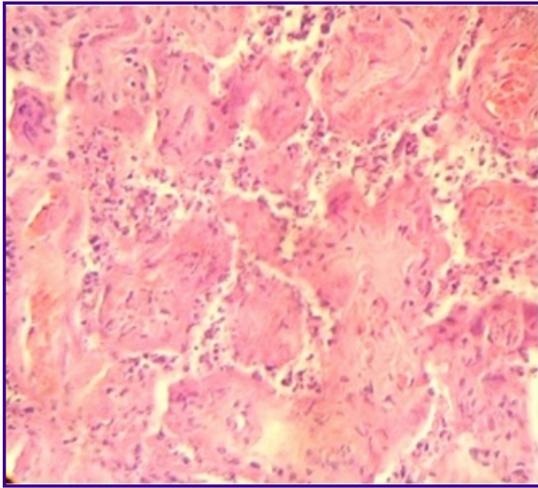


Fig.3.- Villitis and intervillitis are observed in ghost villi. H&E. 400x

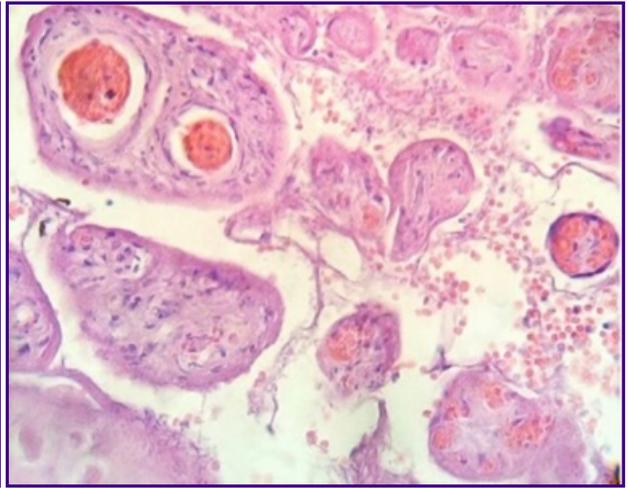


Fig.4.- Debris of placental villi in the intervillous space. H&E. 400x

Part of a fragmented syncytio is separating of stromal region (Fig.5). Stem villi with ramifications in degeneration, deposition of fibrinoid and an intense infiltration of mononuclear cells are attracted by the tissue damage (Fig.6). These villi suffer of syncytial nechrosis and stromal region is separating of the syncytio (Fig.7). Ghost villi which presented stromal region severaly damaged and syncytio destroyed were noted as cellular debris in the intervillous space (Fig.8).

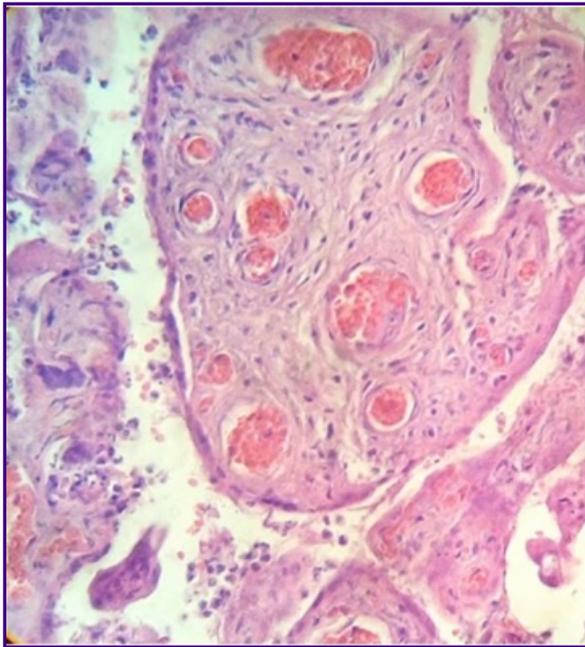


Fig.5.- Stem villi with degenerated syncytio separating of stromal region. H&E. 400x

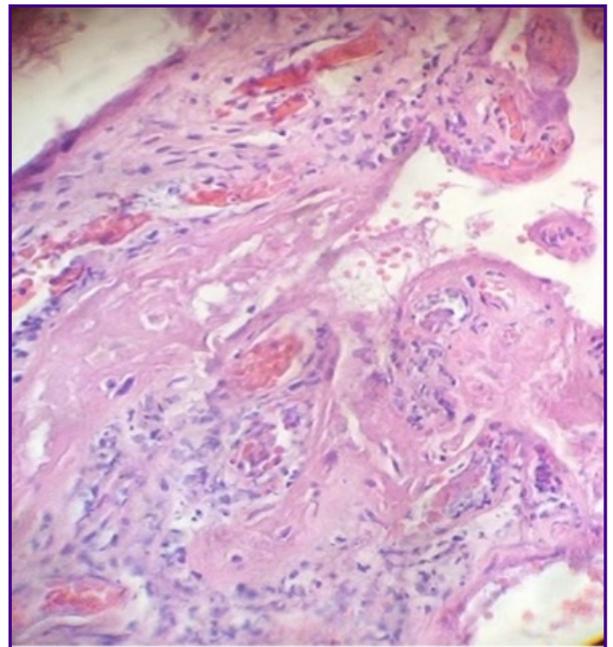


Fig.6.- Ramifications of stem villi are suffering degenerative changes with fibrinoid deposition. H&E. 400x

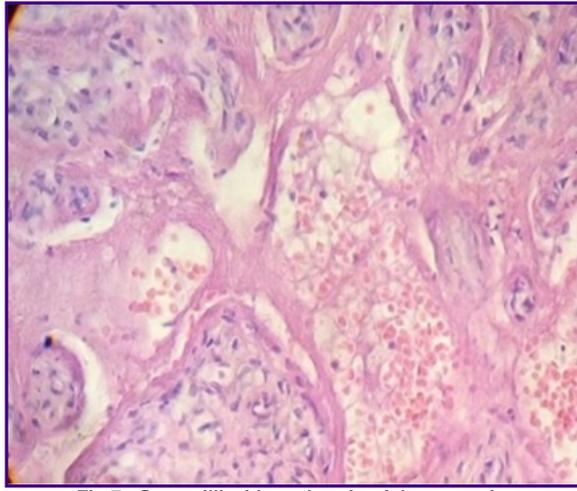


Fig.7.- Stem villi with necrosis of the syncytio.
H&E. 400x

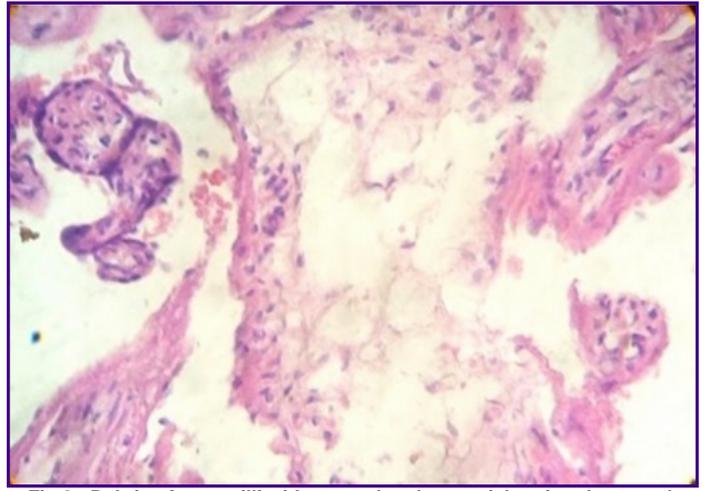


Fig.8.- Debris of stem villi with stromal and syncytial region destroyed.
H&E. 400x

DISCUSSION:

Maternal infection by Coronavirus have more risk of fetal death that of a normal pregnancy, with poor uteroplacental blood flow, leading to numerous or large and acutely acquired placental infarcts that occur in mothers with pregnancy induced hypertension. The placenta gives protection against certain maternal infections but does not hinder passage of a number of viruses¹¹.

This hypoxic condition produces chorangiosis associated to neutrophils, lymphocytes and plasma cells in the placental villi. The altered state of the endothelium in the decidua and chorionic villi of these placentas has revealed thrombosis and infarcts. Accelerate villous maturation, increased syncytial knots, villitis, intervillitis, vessel obliteration, avascular villi and increased number of Hofbauer cells has been the impact of Covid-19 on the placental structure⁶. Endothelitis provoked by this infection separates the syncytio of the stromal region which impede the normal villous development provoking placental instability.

Placentas from pregnant woman with Covid-19 present inflammatory lesions including chronic histiocytes, intervillitis, villitis, funisitis, chorioamnionitis, chronic lymphocytic villitis, deciduitis, vasculitis, focal thrombosis, increased fibrin deposition, trophoblastic necrosis, inflammatory cells in the intervillous space and necrosis of villi¹¹.

Coronavirus make use of diverse proteases for cellular entry, endosomal/lysosomal proteases, which may lead to destructive effect causing massive release of pro-inflammatory cytokines and chemoquines resulting in inflammation, syncytial necrosis, stromal edema and accumulation of mononuclear cells¹².

During pregnancy, congenital viral infections can affect the health status of the fetus resulting in fetal death¹³. Nevertheless these virus have not been studied sufficiently in relation to the maternal-fetal interface .In a case of stillborn intrauterine transmission of SARS-CoV2 the placental analysis showed: accelerate villous maturation, increase of syncytial knots, decidual arteriopathy, fibrinoid necrosis, arterial thrombosis in decidual infarct, diffuse perivillous fibrin deposition, intervillitis, intervillous thrombi, increase of Hofbauer cells and histiocyte infiltrate¹⁴.

In our case an increase of Hofbauer cells was not noted in the observations since these were disappeared indicating that as macrophages their activity was annulled by the viral load. The findings mentioned above also are observed in placentas of woman with hypertensive disorders. By other hand, Covid-19 in pregnant woman was associated with higher rates of mortality, being the maternal mortality of 1,3%¹⁵. In other different case of live birth in third trimester showed subchorionic deposition of fibrin, ischemic area, focal hemorrhages, delayed maturation, capillary congestion, microchorangiosis, villous agglutination, and intervillous hemorrhages evidencing inflammatory status¹⁶. Our recently published case showed deciduitis, stem degenerated villi, hypertrophied cytotrophoblasts cells originating multinucleated giant cells, destroyed villi in the intervillous space with dystrophic calcification, infarction with numerous syncytial nodules and mature intermediate villi with numerous proportion of nucleus in the syncytio¹⁷.

In reality the histomorphological findings that can be observed during Covid-19 could be classified as signs of maternal malperfusion: infarction, fibrin deposition, decidual vasculopathy, intervillous fibrin, intervillous thrombosis and signs of fetal malperfusion: thrombosis fetal, avascular villi, karyorrhexis, delayed villous maturation and chorangiomas. Besides inflammatory changes as chorioamnionitis, chronic villitis, chronic deciduitis, subchorionitis, choriovasculitis and fetal vasculitis¹⁸. So, maternal vascular malperfusion lesions in the placenta are associated with stillbirth, preterm delivery and placental abruption in patients with Covid-19¹⁹.

There is evidence that this illness cause a severe systemic inflammatory response and may result in a hypercoagulable state with widespread microthrombi, thromboembolism and microangiopathic disease in almost every organ of our body²⁰. This inflammatory change is similar to villitis of unknown etiology and could to answer the question whether infection with SARS-CoV2 increase the incidence of vascular pathology in the placenta²¹.

Mostly the infection has been studied during 3rd trimester. Data on 1st and 2nd trimester remain very limited. About a case in 2nd trimester this also showed maternal malperfusion, increased perivillous fibrin, infarctions, SARS-CoV2 in both trophoblasts, vascular hemolysis in terminal and intermediate villi, hemorrhage and lymphocytic-monocytic infiltration in decidua resulting in premature at 26th week who died 1 day after delivey²².

Gao L et al besides of these placental changes here mentioned have found distal villous hypoplasia, insufficient vessel remodeling and microscopic accrete in pathological examination of placentas of pregnant women with Covid-19²³.

A possible explanation for intrauterine SARS-CoV2 infection is through placental barrier damage caused by severe maternal hypoxemia in women with Covid-19²⁴ as observed in Fig.5. Five consecutive cases of fetal death occurred at 21-38 weeks of gestation with Covid-19 in women infected had acute chorioamnionitis, massive deposition of fibrin, intervillitis, villitis, intense neutrophil and lymphocyte infiltration with severe placental inflammatory reaction, deciduitis and ischemia²⁵. Findings described in villitis of unknown etiology, related to hematogenous infection in placentitis and other viral infections²¹.

With a placenta associate to hematome great, 40% of placental volume infarcted and 50% of severe obliterating of the intervillous space our case presents a reduced proportion of placental villi leading to reduced maternal-fetal interface, to fetal hypoxia and fetal death as described by van Oppenraaij RHF et al provoked by the reduced villous vascularization that affect the interchange of gases and nutrients²⁶.

REFERENCES

1. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Desmukh U, Lu CA et al. SARS-COV2 infection of the placenta. *J CLIN INVEST* 2020; 130(9):4947-4953.
2. Goldsmith CS, Tamin A. Transmission electron microscopic imagen of an isolate from the first U.S. case of Covid-19, formerly known as 2019-nCoV. <https://phil.cdc.gov/Details.aspx-?pid=23336>. Accessed July2,2020.
3. Naomi KN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A message from the human placenta: Structural and Immunomodulatory defense against SARS-COV2. *Cells* 2020;9(8):1777.
4. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady Ch A et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-COV2 infection. *Placenta* 2020; 101:13-29.
5. Shanes ED, Mithal LB, Otero S ,Azad HA, Miller ES et al. Placental pathology in Covid-19. *Am J Clinical Pathol* 2020; 154(1):23-32.
6. Flores PA, Miranda J, Vega TS, Valdespino VY, Helguera RC et al. Molecular Insights into the trombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe covid-19. *Cells* 2021; 10(2):364
7. Elrashdy F, Elrashdy MR, Uversky VN. Why Covid-19 Transmission is more efficient and aggressive

that viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules* 2020; 10(9); 1312.

8. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H et al. Effect of Coronavirus disease 2019 (Covid-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: Systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:15-27.
9. Ping WY, Yee KT, Ching TG. The effects of covid-19 on placenta and pregnancy: What do we know so far? *Diagnostic (Basel)* 2021; 11(1):94.
10. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E et al. SARS-COV2 vertical transmission with adverse effects on newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analysis of placenta. *EBio Medicine* 2020; 59:102951.
11. Schwartz DA, Morotti D. Placental pathology of Covid-19 with and without fetal and neonatal infection: Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV2. *Viruses* 2020; 12(11):1308.
12. Korner RW, Majjouti M, Alexandre AMA, Majabir E. Of mice and men: The Coronavirus MHV and mouse models as translational approach to understand SARS-CoV2. *Viruses* 2020; 12(8):880.
13. Leon JM, Martinez CM, Gonzalez GLD, Helguera RAC, Zaga CV et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog Dis* 2017; 75(7):ftx093.
14. Stonoga ETS, de Almeida Lanzoni L, Zadoroshei RP, de Oliveira ALP, Chiste JA et al. Intrauterine transmission of SARS-COV2. *Emerg Infect Dis* 2021; 27(2):638-641.
15. Karimi L, Makvandi S, Vahedian AA, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effect of Covid-19 on mortality of pregnant and postpartum women: A systematic review and meta- analysis. *J Pregnancy* 2021; Article ID 8870129:1-33.
16. Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila Ch, Paudice M, Gaetano VV et al. Report of positive placental swabs for SARS-COV2 in an asymptomatic pregnant woman with covid-19. *Medicina(Kaunas)* 2020;56(6):306.
17. Castejon SOC, Canache CLA, Lara A, Veroes J. Infection by Coronavirus in the placental villi. [Rev Electron Biomed/Electron J Biomed](https://doi.org/10.3390/e1103042) 2019;3:42-49.
18. Menter T, Diana MK, Jiang S, Chen H, Monod C et al. Placental pathology findings during and after SARS-COV2 infection: Features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* 2020; Sept 18:1-9.
19. Patberg ET, Adams T, Rekawek P, Vahahian SA, Akerman M et al. Coronavirus diseases 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(4):382.e1-382e18.
20. Connors JM, Levy JH. Covid-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135:2033-2040.
21. Lewis SH and Perrin E. *Pathology of the placenta*. 2nd Edition. New York: Churchill Livingstone, Chap 13, Infectious disorders of the placenta by Hyde SR and Altshuler G, pp:330-331.
22. Sukhikh G, Petrova U, Prikhodko A, Starodubtseva N, Chingin K et al. Vertical transmission of SARS-COV2 in second trimester associated with severe neonatal pathology. *Viruses* 2021; 13(3):447.
23. Gao L, Ren J, Xu L, Ke Xiaokang, Xiong L et al. Placental pathology of the third trimester pregnant woman from covid-19. *Diagn Pathol* 2021; 16:8.
24. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-COV2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(6):724-725.
25. Richtman R, Torloni MR, Oyamada OAR, Levi JE, Tovar MC et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-COV2 infection in Brazil: A case series. *Case Rep womens Health* 2020; Jul 27:e00243.

26. van Oppenraaij RHF, Nik H, Heathcote L, McPortland JL, Turner MA, et al. Compromised chorionic villous vascularization in idiopathic second trimester fetal loss. *Early Human Develop* 2010; 86:469-472.

CORRESPONDENCE:

Prof. Olivar Clemente Castejon Sandoval

Coordinator of the Laboratory of Electron Microscopy.

Director of the Center for Research and Analysis Assistancel Teaching of the Nucleus Aragua (CIADANA).

Faculty of Health Sciences, Carabobo University.

Maracay, Aragua State.

Venezuela.

Email: olivar.ciadanauc@gmail.com

Comentario de la revisora Dra. María Jesús Coma del Corral, MD. PhD. Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos. España

El SARS-CoV-2 es un patógeno emergente que se replica en el interior de las células. Como ocurre frecuentemente en toda enfermedad viral de nueva aparición, los mecanismos de transmisión, patogenia, expresión clínica y tratamiento son insuficientemente conocidos. Y aun son menos conocidos los efectos de la infección materna y fetal durante la gestación.

Castejón y colaboradores, en este detallado trabajo de análisis histopatológico, ponen de manifiesto las alteraciones placentarias halladas en pacientes infectadas por coronavirus SARS-CoV2, además de infartos y otras alteraciones, indicativas de mala perfusión materna y fetal.

Comentario del revisor Maria Teresa Tuñón Alvarez, MD. PhD Prof Titular de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. SPAIN.

Este caso de tan reconocidos autores, es interesante y actual por lo que se debe mostrar en una publicación. La introducción es extensa y bien planteada, no así los resultados que podían haber sido más explícitos.

Las imágenes son buenas lo cual compensa la somera descripción. En las conclusiones se echa en falta una pequeña reflexión sobre si lo que se observa es por la presencia del virus en la placenta o bien son de tipo isquémico hemorrágico en relación con los trastornos de la coagulación inducidos por el SARS-CoV2.

En palabras clave añadiría: corioamnionitis, corioangiosis e infección placentaria por SARS-COV2.



PLANES DE HIDRATACIÓN PARENTERAL. Segunda parte: el modelo compartimental.

Lucas Fernández Otero

**Clínica Médica Hospital Italiano de San Justo. Universidad Nacional de La Matanza. Instituto
Universitario del Hospital Italiano.
Buenos Aires. Argentina.**

Email: [lucas.fernandez @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:lucas.fernandez@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2020;1:20-26.

[Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD.](#) Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar Barranquilla, Colombia.

[Comentario del revisor Dr. Manuel Vilas, MD.](#) Nefrólogo miembro del Comité de Nefrología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

RESUMEN

La hidratación parenteral endovenosa es una práctica cotidiana en la medicina moderna. Cobró fuerte impulso luego de la segunda guerra mundial, siendo hoy un pilar fundamental en el manejo del paciente internado.

En esta segunda parte del presente trabajo se describen los fundamentos para su uso, sus indicaciones, las soluciones de uso más habitual, su distribución en los distintos compartimentos corporales, su interacción en los mismos compartimentos en distintas situaciones clínicas habituales como deshidratación, sobrecarga de volumen, cirrosis y sepsis.

PALABRAS CLAVE: Hidratación, parenteral, terapia, fluidos.

ABSTRACT: Intravenous therapy is a daily practice in modern medicine. It gained strong momentum after the Second World War, being today a fundamental pillar in the management of hospitalized patients.

In this second part of the present work describes the rationale for its use, its indications, the most commonly used solutions, its distribution in the different body compartments, its interaction in the same compartments in different common clinical situations such as dehydration, volume overload, cirrhosis and sepsis.

KEY WORDS: Therapy, fluids, hydration, parenteral

[La PRIMERA PARTE, fue expuesta anteriormente](#)

SEGUNDA PARTE: El modelo compartimental:

Para entender la distribución de las distintas soluciones que se pueden utilizar a la hora de confeccionar un PHP es menester entender la distribución de los líquidos corporales en distintos compartimentos. La cantidad de agua corporal que se encuentra en un organismo dependerá de la edad y el sexo del paciente, así como también de la relación entre masa magra y grasa que tiene un individuo¹. De forma general se puede decir que la cantidad de agua corporal total tendrá la siguiente relación con el peso en kilogramos:

Agua corporal total en litros:

	HOMBRES	MUJERES
JÓVENES	65 % del peso	55 % del peso
ANCIANOS	55 % del peso	50 % del peso

Los niños pequeños pueden tener 75 - 80% del peso en agua, en tanto un obeso de 150 kg puede tener tan solo 30%.

Vamos a representar al cuerpo humano en compartimentos teóricos y esquemáticos a los efectos de comprender la distribución de los líquidos, el comportamiento de las soluciones de infusión y distintos procesos patológicos que alteran la distribución y composición de estos compartimentos.

De manera esquemática los líquidos se distribuyen en dos grandes compartimentos: el Líquido Intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). La relación entre ambos es de $\frac{2}{3}$ para el LIC y $\frac{1}{3}$ para el LEC.

A su vez el LEC se divide en dos compartimentos: el intersticio que representa $\frac{3}{4}$ del LEC y el intravascular que representa $\frac{1}{4}$ del LEC².

Así en un varón de 30 años de 70 kg con BMI normal la distribución de líquidos sería:

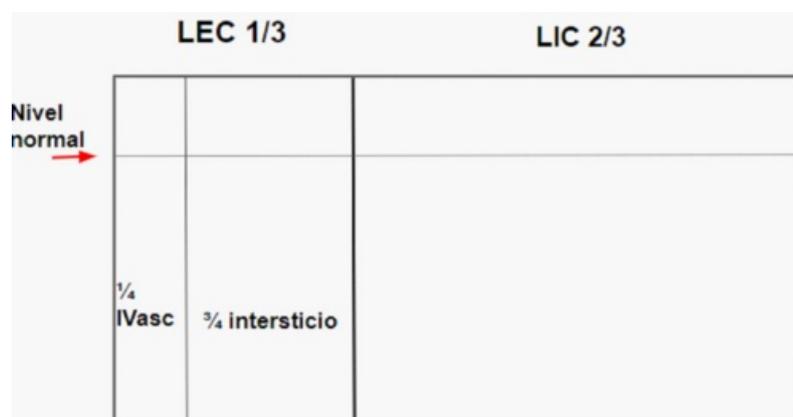
Agua Corporal total: 70×0.65 : 45 litros

LIC: $45 \times \frac{2}{3}$: 30 litros

LEC: $45 \times \frac{1}{3}$: 15 litros

intersticio: $15 \times \frac{3}{4}$: 11 litros

intra vascular: $15 \times \frac{1}{4}$: 3.75 litros



Los distintos compartimentos pueden ser evaluados en la práctica clínica lo que ayuda enormemente a hacer un diagnóstico de situación y planificar los planes de hidratación.

Evaluación del Intravascular:

Es tal vez el más sencillo de todos. Se realiza a través del examen físico distintos tipos de métodos complementarios:

- 1) Frecuencia cardíaca y Tensión arterial supina y erecta, buscando ortostatismo como signo de contracción intravascular
- 2) Ingurgitación de venas yugulares.
- 3) Presión venosa central. PVC
- 4) Presión de enclavamiento pulmonar (wedge).
- 5) Ecografía de vena cava inferior³.
(distensión y comportamiento respiratorio)
- 6) Evaluación hemodinámica : variación de la onda de pulso y descarga sistólica latido a latido. (Si la variabilidad es mayor al 13% hay hipovolemia). Requiere monitoreo arterial.
- 7) Maniobras dinámicas: elevación de mmii con posición supina (genera una auto transfusión de 300 cc desde los mmi hacia la circulación central) con esto aumenta la descarga sistólica, aumenta el gasto cardíaco y baja la variabilidad del volumen sistólico (requiere monitoreo invasivo arterial)⁴.
- 8) Laboratorio: urea creatinina y ácido úrico. Fena, Feu, y alcalosis metabólica. Son útiles marcadores de contracción.
- 9) Na urinario: es el marcador más útil para evaluar la volemia arterial efectiva. (Ver más adelante)².

Evaluación del intersticio:

1) Edema: se localiza en mmii por ambas caras anterior y posterior, flancos, zona sacra. Es importante entender que puede existir una fase intermedia en el cual el intersticio ha aumentado en volumen pero aún NO hay edemas. (LEC alto sin edemas). En algunos pacientes se necesita entre 5 y 6 litros de exceso del compartimiento para que sean clínicamente evidentes los edemas. En la mayoría de las personas se requiere un mínimo de 3 litros. El proceso mórbido típico que cursa con LEC alto sin edemas es el SSIHAD que erróneamente se lo clasifica con LEC normal.

2) Intersticio pulmonar: desarrollada en los últimos años la técnica es por ecografía, siendo altamente sensible⁵.

Existe además una serie de compartimentos que pertenecen a LEC que se conocen como líquidos transcelulares, ellos son:

- Derrame pleural
- Derrame pericárdico
- Ascitis
- Líquido articular
- Humor vítreo
- LCR

El líquido dentro del tubo digestivo ya sea en condiciones normales o en íleo se lo considera por fuera del organismo y constituye el llamado 3er espacio, formalmente NO pertenece a ninguno de los compartimentos anteriores.

Evaluación del compartimiento Intracelular (LIC)

En la práctica es difícil de cuantificar. Se lo puede hacer a través de dos medidas:

- 1) Bioimpedanciometría eléctrica en la cual se determina el volumen de LEC y el LIC.
- 2) Indirectamente a través de la osmolaridad plasmática ya que en la enorme mayoría de los casos hay una

correlación inversa entre el volumen del LIC y la osm p.².

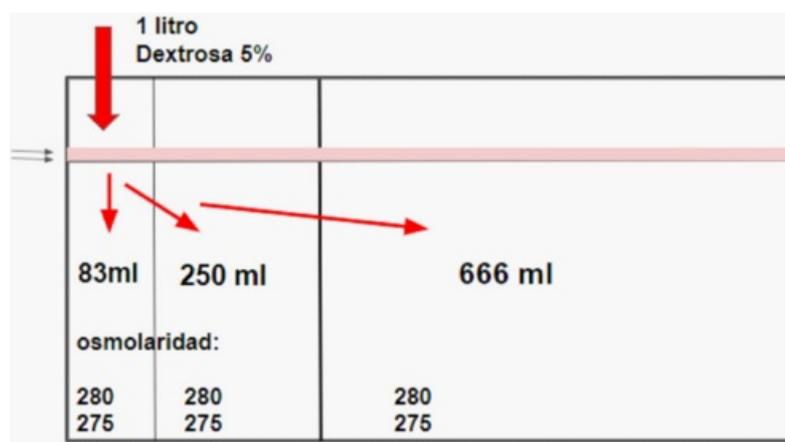
Distribución de las distintas soluciones en los distintos compartimentos corporales:

Analizaremos a continuación cómo se distribuyen las distintas soluciones de uso habitual en los distintos compartimentos. Imagine el lector que el organismo es una gran pecera, a la que solo se tiene acceso por el compartimento IV, de hecho la absorción de líquidos y nutrientes pasa rápidamente al intravascular, así como también por definición las infusiones endovenosas.

La hidratación en el tejido celular subcutáneo fue anterior a la utilización de las vías endovenosas. Estas últimas cobran mayor importancia luego de la segunda guerra mundial. En la actualidad la vía subcutánea se utiliza en cuidados paliativos con el objetivo de proporcionar confort a un paciente con agotamiento de accesos vasculares. De ahora en adelante asumimos toda administración en el compartimento intravascular⁶.

1. Dextrosa 5%

Si infundimos un litro de Dx5%, dado que es una solución libre de sodio se distribuye rápidamente en todos los compartimentos corporales. De 1 litro solo quedará en el intra vascular 83 ml. Por lo tanto NO debe expandirse el intra vascular con dextrosa. En la práctica se reserva el término expandir al aumento de volumen del intra vascular o del LEC en su conjunto.

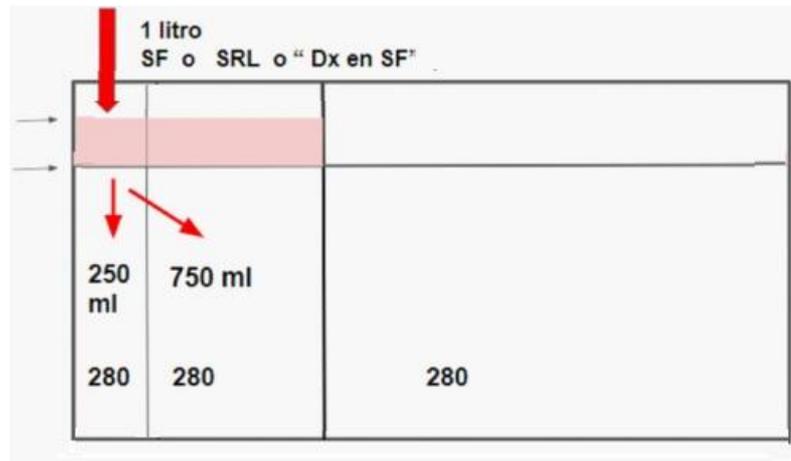


Como se ve la dx5% es el equivalente a hidratar con agua. Se distribuye según los volúmenes de los distintos compartimentos según la regla del $\frac{2}{3}$ y $\frac{1}{3}$ para LEC y LIC y a su vez $\frac{3}{4}$ y $\frac{1}{4}$ para el LEC. Es una verdadera hidratación muy útil en quien ha perdido agua libre o pura. No es una expansión, sino una verdadera hidratación de todos los compartimentos. Además la dextrosa es rápidamente ingresada a las células y metabolizada en situaciones de secreción de insulina normal, por lo que no contribuye a mantener la osmolaridad en forma persistente, la misma depende fundamentalmente de las sales de sodio en el LEC y de las de potasio en el LIC.

Dado que la infusión de dx 5% diluye uniformemente estas sales, se observa en la figura que la osmolaridad baja de 280 a 275 mosm kg uniformemente (el valor absoluto de cuanto descende se puede calcular con exactitud pero tan solo se expresa un valor tentativo, para entender que la osmolaridad baja tras la administración de esta infusión). Esta circunstancia en condiciones fisiológicas normales produciría una supresión de la secreción de ADH neurohipofisaria con lo cual se produciría una diuresis acuosa que eliminaría el exceso de agua volviendo la osmolaridad a su valor normal⁷.

2. Solución Fisiológica, Ringer lactato y Dextrosa 5% en cIna 0.9%.

Son los típicos cristaloides, defienden el volumen del LEC por lo que distribuyen por completo en el mismo con la relación $\frac{1}{4}$ y $\frac{3}{4}$. Como se verá en la figura no producen ninguna modificación de la osmolaridad ya que son isotónicos. No pasan al espacio intracelular. Son ideales para la expansión intravascular ya que una parte sustancial queda retenida en dicho compartimento.



En condiciones normales, luego de esta expansión del LEC se producen mecanismos natriuréticos fisiológicos (aumenta el péptido natriurético atrial y se suprime la aldosterona), que producen eliminación del sodio administrado en exceso. Estos mecanismos pueden ser deficitarios y/ o lentos en pacientes con cardiopatía, pudiendo generar sobrecarga de volumen. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tienen bajo el gasto cardíaco y por lo tanto bajo el volumen arterial efectivo. Esto genera que los mecanismos de regulación del volumen se disparen a pesar de la sobrecarga hacia la inhibición de la natriuresis, inhibición del péptido atrial natriurético y aumento de la aldosterona.

3. Solución Fisiológica 0.45%. "Medio salino"

Una forma esquemática de entender su distribución es descomponerla en dos mitades. Un litro de medio salino equivale a medio litro de agua + medio litro de clna 0.9% (sf).

Así tendremos la siguiente distribución:



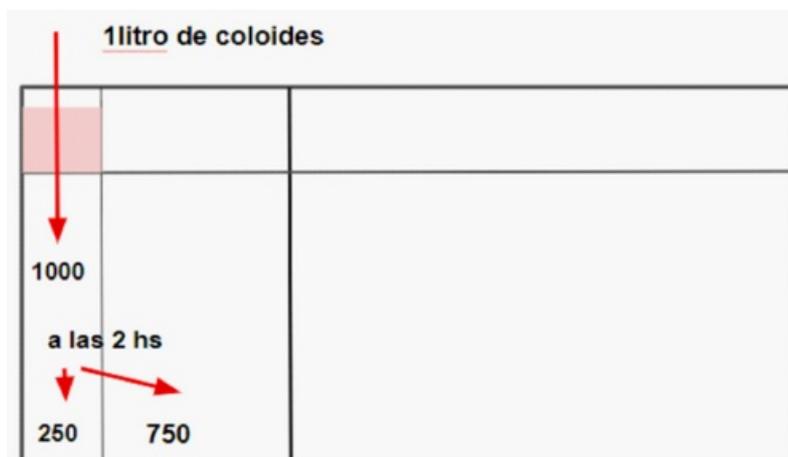
Como se ve es una situación intermedia entre las otras dos produciendo más expansión del LEC que el dextrosado pero menos que el fisiológico. Produce una leve disminución de la osmolaridad en todos los compartimentos aunque menor que la dextrosa.

4. Coloides:

Tienen la propiedad de quedar retenidos en el compartimiento intravascular ejerciendo fuerte presión coloidosmótica. La mayoría de las formulaciones tienen igual cantidad de sodio que la solución fisiológica. Como comentamos en el capítulo anterior la vida media es de 1 a 2 horas metabolizándose rápidamente. Pasado este tiempo se comportan como un cristaloides distribuyéndose en todo el LEC.

Tienen la capacidad teórica de una expansión más eficiente ⁸, pero como hemos comentado su elevado costo,

las reacciones adversas (alergia, alteraciones de la coagulación, priones etc) y la falta de resultados con puntos finales clínicos de importancia (mortalidad, estancia hospitalaria, inicio de ARM), ha hecho que el debate de su administración continúe en la actualidad luego de 20 años de investigación.



REFERENCIAS

- 1.- Ramirez de Peña D, Almanza D, Ángel LA, Others. Estimación del agua corporal total y del peso seco usando impedancia bioeléctrica tetrapolar de multifrecuencia en pacientes en hemodiálisis. Universidad Nacional de Colombia, Unidad Renal Fundación Hospital San Carlos, Cruz Roja y Centro de Investigación. Revista de la Facultad de Medicina. 2015;63:19-31.
- 2.- Rose BD. Transtornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 2001; Available from: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IsisScript=AGRIUAN.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=021389>
- 3.- Citilcioglu S, Sebe A, Ay MO, Icme F, Avci A, Gulen M, et al. The relationship between inferior vena cava diameter measured by bedside ultrasonography and central venous pressure value. Pak J Med Sci Q. 2014;30:310-315.
- 4.- Limachi Choque AM. Evaluacion del deficit de volumen con la determinacion del diametro de vena cava inferior por ecografia y la maniobra de elevacion pasiva de miembros inferiores. Residencia Medica-Medicina Crítica y Terapia Intensiva; RM. MC yTI.-002/16; 2016. Available from: <http://ddigital.umss.edu.bo:8080/jspui/handle/123456789/5202>
- 5.- Macho JT, de Casasola Sánchez GG. Ecografía pulmonar, paradigma de la ecografía clínica [Internet]. Rev Clín Esp. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.006>
- 6.- Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center. BMC Palliat Care. 2020;19:172.
- 7.- Maxwell MH, Kleeman CR (ed). Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. McGraw Hill, New York, 1962.
- 8.- Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019;50:144-154.

CORRESPONDENCIA:

Lucas Fernández Otero
Clínica Médica Hospital Italiano de San Justo.
Universidad Nacional de La Matanza.

Buenos Aires. Argentina.

Email: [lucas.fernandez @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:lucas.fernandez@hospitalitaliano.org.ar)

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Simón Bolívar Barranquilla, Colombia.

En el presente artículo original el autor realiza a través del análisis de una serie de casos una excelente revisión y actualización sobre el adecuado uso de los planes de hidratación en la práctica clínica asistencial, contemplando desde su forma de preparación y dosificación, hasta sus indicaciones.

Comentario del revisor Dr. Manuel Vilas, MD. Nefrólogo miembro del Comité de Nefrología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

El Dr. Fernandez-Otero analiza en profundidad el tema del adecuado uso de los diversos planes de hidratación, destacando la influencia de los distintos factores que deben tenerse en cuenta a la hora de cuantificar las pérdidas insensibles, tales como la temperatura ambiental y corporal, la frecuencia respiratoria del paciente, etc., así como el riesgo de sobrecarga hídrica en subgrupo de pacientes, como por ejemplo los ancianos.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



ESTUDIOS DE COHORTE: SUS TIPOS Y USOS

Ángela María Benjumea Salgado. MD.

Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

Email: [ambSCO4 @ gmail.com](mailto:ambSCO4@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2020;1:27-43.

[Comentario del revisor Dr. Sergio Terrasa.](#) Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

[Comentario del revisor Raúl Martín Chaparro, MD. MSc.](#) Especialista en Epidemiología. Cátedra de Salud Pública. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

Los estudios de cohorte son estudios de carácter longitudinal, observacional y analíticos; es un diseño de investigación clínica primaria, excepcionalmente útil porque estudia causalidad y los efectos de las exposiciones. Se toma a un grupo de sujetos expuestos a un potencial factor causal y a otro grupo no expuesto, y se busca en el tiempo, quienes desarrollan el desenlace, esto es, la incidencia del evento. Si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos, se puede concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad.

Existen diferentes tipos de estudios de cohorte dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la ocurrencia del evento; los estudios de cohorte se han clasificado como: prospectivos o concurrentes, retrospectivos (o históricos) y ambispectivos, cada uno con sus características, beneficios y limitaciones propias. El diseño de estudios de cohorte incluye una selección cuidadosa de la población de estudio expuesta y no expuesta, un seguimiento detallado y un método de análisis acorde al evento de interés estudiado; permite estimar, riesgos de aparición de eventos, tiempos de supervivencia, tasas de incidencias. A la fecha se reportan herramientas de evaluación crítica de estudios observacionales como la guía STROBE y MOOSE.

La finalidad de esta revisión y recopilación de la literatura es dar pautas claras y precisas para todos los niveles de enseñanza y aprendizaje en el tema de interés.

PALABRAS CLAVE: Cohorte. Estudios de cohorte. Diseño de investigación clínica. Análisis del diseño.

ABSTRACT:

Cohort studies are longitudinal, observational, and analytical studies; is a primary clinical research design, exceptionally useful because it studies causality and the effects of exposures. A group of subjects exposed to a potential causal factor and another unexposed group, and it is sought in time, who they develop the outcome, that is, the incidence of the event. If at the end of the period observation the incidence of the disease is higher in the group of exposed, it can be conclude that there is a statistical association between exposure to the variable and the incidence of the disease.

There are different types of cohort studies depending of the temporal relationship between the start of the study and the occurrence of the event; the studies of cohort have been classified as: prospective or concurrent, retrospective (or historical) and ambitious, each with its own characteristics, benefits and limitations own. Cohort study design includes careful selection of the population exposed and unexposed study method, detailed monitoring and method of analysis according to the event of interest studied; allows to estimate, risks of occurrence of events, survival times, incidence rates. To date tools are reported critical evaluation of observational studies such as the STROBE and MOOSE guide.

The purpose of this review and compilation of the literature is to give clear and precise guidelines for all levels of teaching and learning in the subject of interest.

KEY WORDS: Cohort. Cohort studies. Clinical research design. Design analysis.

INTRODUCCIÓN

Los diseños de investigación se clasifican en dos grandes grupos de acuerdo al grado de control que tendrá el investigador sobre las variables y factores, tanto internos como externos a estudiar, así, un diseño puramente experimental es aquel en el que el investigador tiene control total sobre todas las variables y factores en estudio; y cuando esto no es posible, entonces se debe emplear un diseño observacional.

Otra forma de clasificarlos se relaciona con el momento en que se llevará a cabo la obtención y el análisis de la información, cuando la información es captada en el pasado y analizada en el presente, se dice que el estudio es retrospectivo, pero si las variables se miden en el desarrollo de la investigación y se analizan al concluirlo, entonces el diseño es prospectivo.

El número de veces que se miden las variables en un estudio es otra forma de clasificar el diseño de investigación, cuando solamente se hace una medición de las variables el diseño es transversal y es longitudinal cuando el investigador lleva a cabo un seguimiento de una cohorte de individuos en los que realiza mediciones a intervalos de tiempo definidos. Finalmente, cuando el estudio de investigación tiene por objetivo documentar las condiciones, actitudes o características de la población o poblaciones en estudio, el diseño

de investigación es descriptivo.

Por otro lado, un diseño analítico busca explicar la relación, generalmente causal, entre los factores en estudio, son aquellos en los que el investigador permanece a la expectativa, ya sea de los efectos de la exposición en los sujetos de estudio o de la asociación entre los factores de riesgo y el evento final¹ (tabla 1).

TIPOS DE INVESTIGACIÓN	
Según la intervención del investigador	OBSERVACIONALES
	EXPERIMENTALES
Según la planificación de la toma de datos	RETROSPECTIVOS
	PROSPECTIVOS
Según el número de ocasiones en que se mide la variable de estudio	TRANSVERSALES
	LONGITUDINALES
Según el número de variables de interés	DESCRIPTIVO
	ANALITICO

Tabla n. 1. Tipos de investigación en epidemiología clínica.

La característica que define a los estudios de cohorte es que los sujetos de estudio se eligen de acuerdo con la exposición de interés; en su concepción más simple se selecciona a un grupo expuesto y a un grupo no expuesto y ambos se siguen en el tiempo para comparar la ocurrencia de algún evento de interés². El objeto de estudio son los individuos, y tratan de explicar o encontrar causalidad; esto es, si se observa una asociación entre una exposición y una enfermedad u otro evento, se quiere averiguar si es verdaderamente causal³.

Los estudios de cohorte son excepcionalmente útiles en investigación clínica por su valor en el estudio de la causalidad y los efectos de exposiciones de interés³. Cohorte, del latín cohorts: séquito, agrupación; término usado entre los romanos para denominar un cuerpo de infantería que comúnmente constaba de 500 hombres, y era la décima parte de una legión. Una cohorte es un grupo de personas que tienen características comunes y que pueden ser observados por un periodo de tiempo para observar un evento de interés; hay tres criterios a tener en cuenta al elegir una cohorte⁴:

1. El grupo no debe tener la enfermedad en estudio al momento de empezar la investigación.
2. Debe ser observada en el periodo de tiempo suficiente y significativo.
3. Los sujetos del estudio deben mantenerse durante el tiempo de seguimiento.

Una vez mencionado esto, es importante hacer claridad que se puede hacer estudios de investigación con una cohorte sin que sea un diseño tipo estudio de cohorte. En éste artículo se hará una revisión temática y metodológica del tipo de estudio de cohorte, con sus características, aplicaciones, diseño y sus pasos, análisis y evaluación.

Aplicaciones y usos

Existen múltiples aplicaciones en las que pueden utilizarse los estudios de cohorte de acuerdo con su dimensión en el tiempo, entre ellos, la edad que es un determinante de incidencia; el tiempo calendario, donde los antecedentes y exposición pueden variar con el tiempo, el factor de riesgo como la asociación de consumo de tabaco con cáncer de pulmón; para estudiar pronóstico, en intervención preventiva e intervención terapéutica⁴(Tabla n. 2).

Característica común	Efecto que evalúa	Ejemplo
Edad	Edad	Esperanza de vida para personas de 70 años (indiferente de la fecha de nacimiento)
Fecha de nacimiento	Tiempo calendario	Tasa de tuberculosis para personas que nacieron en 1930
Exposición	Factor de riesgo	CA pulmón en personas fumadoras
Enfermedad	Pronóstico	Tasa de sobrevida para pacientes con CA mama
Intervención preventiva	Prevención	Reducción en la incidencia de neumonía post vacunación estreptococo
Intervención terapéutica	Tratamiento	Mejoría en la sobrevida para pacientes con linfoma Hodgkin en QT combinada

Tabla n. 2. Aplicaciones de los estudios de cohorte.
Tomado y adaptado de *Clinical Epidemiology, The Essentials*. 4 ed. Robert Flescher. 2005.

Investigación de brotes epidemiológicos

En estos casos, los estudios de cohorte suelen ser retrospectivos porque tanto el brote como la posible exposición ya ocurrieron. El objetivo es determinar qué exposiciones ocurrieron en las cohortes en el pasado para explicar los casos de enfermedad⁵.

Estudios de causalidad

En estos casos, los estudios suelen ser prospectivos. Por ejemplo, el estudio de asociación entre psicopatología y migraña⁵.

Evaluación de intervenciones en educación

Se pueden conducir estudios prospectivos y bidireccionales. Cobran especial interés cuando se desea evaluar el efecto de intervenciones educativas⁵.

Otras aplicaciones

Es interesante mencionar el uso de bases de datos a gran escala, también denominadas "Big-Data", que permite realizar investigación biomédica y de gestión en salud, con un alto volumen de datos respecto de diversidad biológica, clínica, ambiental y de estilos de vida de grandes grupos de sujetos, en uno o diversos puntos temporales. Estos datos provienen de diversas fuentes, como registros electrónicos de salud, registros de pacientes y bases de datos de mediciones, estudios clínicos publicados, indicadores socioeconómicos, información ocupacional, aplicaciones móviles o monitoreo ambiental⁵.

Ventajas de los estudios de cohorte²

- Es el único método para establecer directamente la incidencia.
- La exposición puede determinarse sin el sesgo que se produciría si ya se conociera el resultado; es decir, existe una clara secuencia temporal de exposición y enfermedad.

- Brinda la oportunidad para estudiar exposiciones poco frecuentes.
- Permite evaluar resultados múltiples (riesgos y beneficios) que podrían estar relacionados con una exposición.
- La incidencia de la enfermedad puede determinarse para los grupos de expuestos y no expuestos.
- No es necesario dejar de tratar a un grupo, como sucede con el ensayo clínico aleatorizado.

Desventajas de los estudios de cohorte ²

- Pueden ser muy costosos y requerir mucho tiempo, particularmente cuando se realizan de manera prospectiva.
- El seguimiento puede ser difícil y las pérdidas durante ese periodo pueden influir sobre los resultados del estudio.
- Los cambios de la exposición en el tiempo y los criterios de diagnóstico pueden afectar a la clasificación de los individuos.
- Las pérdidas en el seguimiento pueden introducir sesgos de selección.
- Se puede introducir sesgos de información, si la identificación de la enfermedad puede estar influenciada por el conocimiento del estado de exposición del sujeto.
- No son útiles para enfermedades poco frecuentes porque se necesitaría un gran número de sujetos.
- Durante mucho tiempo no se dispone de resultados.
- Evalúan la relación entre evento del estudio y la exposición a sólo un número relativamente pequeño de factores cuantificados al inicio del estudio.

Tipos de estudio

Dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la ocurrencia del evento, los estudios de cohorte se han clasificado como: prospectivos o concurrentes, retrospectivos (o históricos), y ambiespectivos³. Los estudios de cohorte histórica reconstruyen la experiencia de la cohorte en el tiempo, por esta razón dependen de la disponibilidad de registros para establecer exposición y resultado.

La validez del estudio dependerá en gran medida de la calidad de los registros utilizados³ (gráfica n. 1); las diferencias principales con los estudios prospectivos o concurrentes, son que la identificación de la cohorte, las mediciones basales, el seguimiento y los desenlaces ya se han producido cuando se inicia el estudio⁵.

En contraste, en las cohortes prospectivas es el investigador quien documenta la ocurrencia del evento en tiempo venidero en la población en estudio, por lo que la exposición y el resultado se valoran de manera concurrente, y la calidad de las mediciones puede ser controlada por los investigadores³ (gráfica n. 2); en ellos se puede obtener información detallada, precisa y objetiva de la exposición, lo que permite estudiar el efecto en un subgrupo de sujetos sometidos a un determinado grado de exposición, incluso clasificar la exposición en diferentes grados para evaluar una posible relación causa-efecto⁵; el seguimiento de este subtipo de estudio es el mayor desafío debido a que se emplea a un número importante de sujetos y durante períodos habitualmente prolongados de tiempo en ambas cohortes involucradas, es por esto, que se considera que los estudios de cohorte prospectivas son poco eficientes para el estudio de exposición o eventos de interés que

tienen períodos de latencia prolongados, pues requieren de seguimientos muy largos lo cual incrementa de forma notable los costos y el riesgo de pérdida tanto del sujeto como del investigador⁵.

En el tipo de estudio ambispectivo, la exposición se toma de datos ocurridos en el pasado (estudio de cohorte retrospectivo) y el seguimiento y la medición del resultado se mira hacia el futuro ⁶(gráfica n. 3). En el estudio anidado de casos y controles, es necesario tener disponible la información pertinente de exposición y enfermedades presentes en el momento de inicio del estudio y tener en cuenta que la Información secundaria no prediseñada es una fuente de sesgos, por ello, la disponibilidad y la calidad de esta información es de relevancia para la selección del tipo de estudio; por ejemplo: existe una base de datos disponible de un grupo de pacientes ingresados a UCI con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y cuyos datos de ingreso, tratamiento, pronóstico y desenlaces fueron cuidadosamente registrados. ¿El uso de estreptoquinasa se asoció con mayor mortalidad?, se parte la base de datos en expuestos y no expuestos y se compara la frecuencia de aparición del desenlace muerte^{3,6}.



Figura 1. Estudio de cohorte retrospectivo.



Figura 2. Estudios de cohorte prospectiva o concurrente.

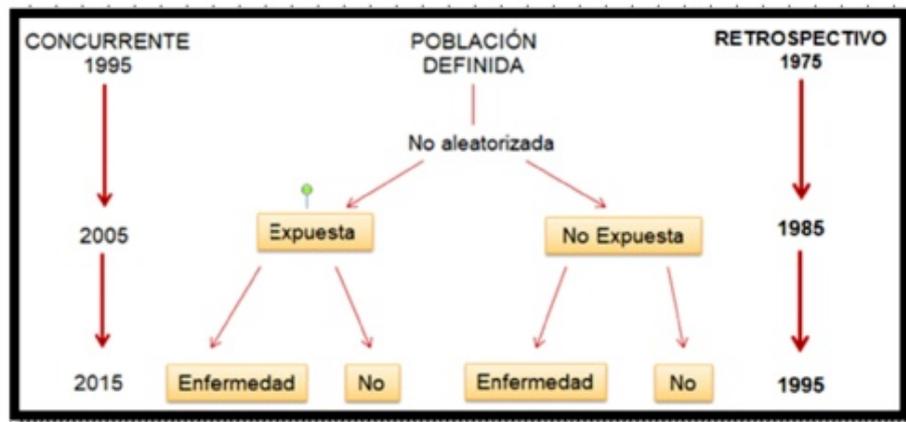


Figura 3. Estudios de cohorte ambiespectiva.

Con relación al tipo de población, las cohortes construidas pueden ser fijas, también llamadas cerradas, y dinámicas. Cerradas o fijas son las cohortes que por diseño de estudio no consideran la inclusión de población en estudio más allá del periodo de reclutamiento fijado por los investigadores, y dinámicas son aquellas cohortes que consideran la entrada y salida de nuevos sujetos de estudio durante la fase de seguimiento, por lo que el número de miembros puede variar a través del tiempo. Los participantes entran o salen de la cohorte cuando cumplen criterios de elegibilidad, incorporando la aportación años-persona desde el momento de inclusión en el estudio².

Diseño de un estudio de cohorte

De una población general con características similares se selecciona un grupo de personas, las cuales conocen desde el inicio la información acerca del factor de exposición o de estudio. Este grupo cohorte se divide no aleatoriamente entre expuestos y no expuestos y partir de este momento se hace un seguimiento por un tiempo determinado, para definir al final quienes de esos grupos si desarrollaron enfermedad o evento de interés y quiénes no⁴(figura 4).

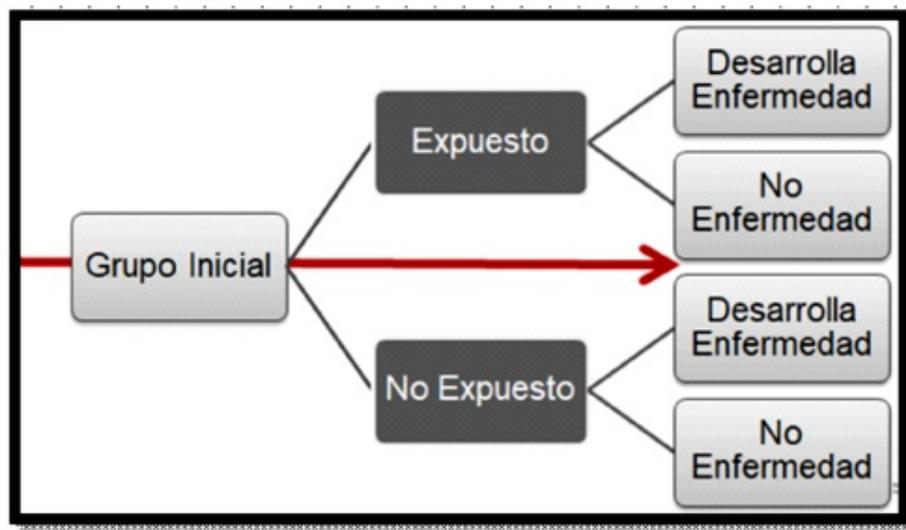


Figura 4. Diseño de un estudio de cohorte.

Pasos y estructura

1. La selección

Un grupo de cohorte debe tener características similares entre sí, que no tenga la enfermedad o condición de interés y que esté expuesto de manera estable al factor que se desea investigar. Con respecto a las fuentes de datos potenciales debe tenerse en cuenta el grado de exposición, la disponibilidad de la información acerca de la exposición, el grado de representatividad de la población de interés y la posibilidad de detectar el evento de interés. Debe además tenerse en cuenta que sea una cohorte susceptible de seguirse y con posibilidad de ampliar información si se requiere y debe poderse detectar el inicio de la exposición y sus cambios. Para asegurar una buena elección del grupo los criterios de inclusión y exclusión deben ser definidos con precisión⁶.

El muestreo consiste en incluir a todos los miembros o una fracción de los sujetos integrantes de la población fuente, si la fracción de muestreo es de 1 (100% población fuente) tanto la precisión (error aleatorio o precisión de muestreo) como la validez (ausencia de sesgo) serán perfectas y cuando la fracción de muestreo es < 1 indica que no es factible o que es ineficiente incluir toda la población fuente; la cantidad de sujetos incluidos y la forma de muestreo influyen en la precisión de sus estimadores y en su validez, para asegurar que los sujetos sean una representación estadística no sesgada de la distribución de los atributos y características se debe hacer un proceso de muestreo aleatorio, y en otros casos, solo se requiere una muestra de sujetos que incluya el rango de características de interés para lo cual se hace una un muestreo no probabilístico por conveniencia ⁷.

2. Selección del grupo control o no expuesto

Debe tener características muy similares entre si y también en relación con la primera cohorte seleccionada; se debe asegurar que este grupo no tenga la enfermedad o condición de interés y que no esté expuesto al factor en estudio, ni se prevea razonablemente que lo vaya a estar. Debe existir un formato especial diseñado para llevar a cabo el estudio y las fuentes de información pueden ser tomadas de historias clínicas o médicas, certificados de defunción, registros nacionales, cuestionarios locales, seguros médicos, documentos de empleo⁶. Esta cohorte no expuesta puede dividirse para el análisis según los grados de exposición al factor de estudio, en éste caso se configuran varias cohortes definidas por diferentes grados de exposición y que permitan evaluar las relaciones entre dosis de exposición y respuesta (riesgo del evento)⁷.

3. Medición de evento resultado.

Los eventos de estudio pueden ser:

- a) evento simple (fijo en el tiempo) o evento raro (muerte o incidencia de enfermedad). En ambos casos, al observar el evento en cada unidad de análisis el seguimiento termina;
- b) eventos múltiples o raros (enfermedades recurrentes, sintomatología o eventos fisiológicos). Al presentar el evento el individuo deja de estar en riesgo por lo que ya no cumple con el criterio de permanencia en la cohorte. Se puede reiniciar el seguimiento cuando se restablece el riesgo, es decir, cuando hay curación y el individuo vuelve a estar en riesgo de presentar el evento;
- c) modificación de medida eje (por ejemplo la función broncopulmonar en el tiempo,

modificación de la función pulmonar hacia un aumento o disminución), que son evaluados mediante tasa de cambio, y

d) marcadores intermedios del evento (cuenta de apolipoproteínas A y B como marcadores de predisposición a enfermedad cardiovascular)².

El seguimiento de los grupos se hace por el tiempo que sea razonable, esto depende de la fisiopatología de la enfermedad, tiempos de latencia y preclínicos, y métodos empleados para la detección⁶. El periodo de seguimiento puede abarcar años, meses, semanas o días, dependiendo de la frecuencia del evento estudiado, en ocasiones los sujetos entran a la cohorte en diferentes fechas y la cohorte se considera ensamblada no en una fecha determinada, sino en un momento definido del curso clínico del evento de interés, por ejemplo un investigador está interesado en evaluar si la edad al momento de hacerse el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en niños menores de 15 años es un factor que afecta el curso clínico de la enfermedad, en este caso el punto de partida ocurre cuando, después de confirmado el diagnóstico, cada paciente inicia el tratamiento⁷.

Dos momentos definen el periodo de seguimiento: el examen inicial (medición basal) y el final del seguimiento, el tiempo transcurrido entre el inicio o momento del ensamble y la ocurrencia del evento de interés se denomina tiempo de incidencia y si el evento es la muerte el tiempo de incidencia corresponde a la duración del tiempo de supervivencia y si el evento es una recaída o una complicación, el tiempo de incidencia recibe el nombre de tiempo libre de recaída⁷.

El inicio del seguimiento depende del tipo de cohorte: si es cerrada o dinámica, ya que en el caso de esta última, el inicio del seguimiento se define para cada participante a través de un largo periodo de tiempo². El seguimiento, dependiendo del evento de interés, puede ser activo o pasivo. Activo es aquel en el que se utilizan contactos repetidos por diversos medios; nueva entrevista y obtención de muestras, como cuestionarios auto aplicables o llamadas telefónicas. El seguimiento pasivo es el que se realiza mediante búsqueda sistemática en sistemas de información de registros preestablecidos (registros de cáncer, hospitalarios, registro civil, entre otros)².

4. Análisis.

Una de las fortalezas de los estudios de cohorte es la posibilidad de calcular medidas de asociación; son indicadores epidemiológicos que evalúan la fuerza con la que una determinada enfermedad o evento de interés se asocia con un determinado factor de exposición, que se presume como su causa, también se pueden considerar como comparaciones de incidencias: incidencia del evento de interés (EI) en expuestos al factor en estudio vs incidencia del EI en sujetos no expuestos al factor en estudio⁵.

Las medidas de asociación e impacto cuantifican la relación entre variables de exposición o factores de riesgo y la enfermedad o EI; es decir, la magnitud de la diferencia observada. Las medidas de asociación más sólidas se calculan utilizando la incidencia, ya que ésta, permite establecer que el efecto del EI es posterior a la exposición. Para ello, se ha de construir una tabla de contingencia o tetracórica, en la que se detallen los datos del desarrollo o manifestación del EI en las cohortes de expuestos y no expuestos⁵ (figura 5).

		Presente	Ausente
Factor de interés	Expuestos	a	b
	No expuestos	c	d

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Figura 5. Tabla tetracórica en estudios de cohorte.

RR: riesgo relativo, se calcula la incidencia en el grupo expuesto, que es la proporción de eventos en los expuestos y la incidencia en el grupo control en los no expuestos; una vez se hace la razón entre ellos, permite conocer el impacto de la exposición en la probabilidad de desenlace. Por ejemplo si esto es igual a 1,0 debe interpretarse como que la exposición no tiene impacto en el desenlace y que la frecuencia de la enfermedad estudiada es igual en los grupos expuestos y no expuestos.

De este modo, existen medidas de efecto y medidas de impacto. Ambas, permiten conocer la magnitud cuantitativa de la fuerza de asociación entre dos variables. Se entiende como medidas de efecto, como aquellos que se basan en el cálculo de un cociente; por lo que permiten cuantificar discrepancias en la ocurrencia de un EI en grupos que difieren en la existencia de cierta variable. Estas son: la razón de tasas de incidencia o riesgo absoluto (RA) y el riesgo relativo (RR)⁵ (tabla 3).

Causa	Efecto Enfermedad		Riesgo Absoluto RA	Riesgo Relativo RR	Riesgo Atribuible o reducción absoluta del riesgo RAR	Reducción relativa del riesgo RRR
	Si	No				
Expuesto	a	b	Tasa incidencia de los xpuestos $le = a/a+b$	Tasa incidencia de los expuestos dividida la tasa de incidencia de los no expuestos $RR = le/ine$	Tasa incidencia de los expuestos menos la incidencia de los no expuestos $RAR = le - ine$	RRR/ine
No expuesto	c	d	Tasa de incidencia de los no expuestos $ine = c/c+d$			
Total	Te	Tne				

Tabla 3. Cálculo de razón de riesgo en un estudio de cohortes.

a: Sujetos expuestos que desarrollan el EI; b: Sujetos no- expuestos que desarrollan el EI; c: Sujetos expuestos que NO desarrollan el EI; d: Sujetos no-expuestos que NO desarrollan el EI; Te: Total de expuestos; Tne: Total de no-expuestos; le: Riesgo absoluto o incidencia de expuestos; ine: Riesgo absoluto o incidencia de no-expuestos; RR: Riesgo relativo; RRR: Reducción relativa del riesgo; RAR: Reducción absoluta del riesgo.

Se entiende como medidas de impacto, a aquellas que se basan en las diferencias. En general, indican la contribución de un determinado factor en la producción del EI entre los que están expuestos a él. Por este motivo, se dice que las medidas de impacto indican el riesgo de enfermar que podría evitarse si se eliminara la exposición, y están representadas por: la reducción absoluta de riesgo (RAR), la reducción relativa de riesgo (RRR), el número necesario a tratar (NNT) o a dañar (NND)⁵ (tabla 3).

Riesgo relativo (RR). Representa la fuerza de la asociación entre exposición y EI. Revela la probabilidad que se desarrolle el EI en los expuestos a un factor de riesgo (FR) respecto de los no expuestos. Si la razón RR es mayor de 1,0 debe interpretarse como que la exposición aumenta el riesgo de desenlace, un RR de 4,0 significa que el desenlace es cuatro veces más frecuente en aquellos expuestos cuando se los compara con los no expuestos. El RR puede ser menor de 1,0, lo que ocurre cuando la exposición tiene un efecto protector. Siempre es recomendable presentar un RR con su respectivo intervalo de confianza del 95%, ya que esto permite conocer el intervalo en que se encuentra la verdadera magnitud del efecto estudiada y medida en el 95% los casos (determina el nivel de precisión)⁶.

Reducción absoluta de riesgo (RAR). O Reducción Atribuible del Riesgo, o Riesgo Atribuible. Corresponde a la diferencia entre el riesgo en el grupo sin FR en estudio y el riesgo en el grupo con FR en estudio. Es decir, expresa la reducción del riesgo de aparición del EI en el grupo de sujetos con la intervención en estudio respecto de los sujetos que no reciben esta intervención, que reciben un placebo o una intervención diferente. Un RAR = 0, significa que no hay asociación entre el FR y el EI, un RAR < 0, significa asociación, es decir que el FR se asocia a mayor ocurrencia del EI. Por último, un RAR > 0, significa asociación negativa, es decir que el FR se asocia a menor ocurrencia del EI⁸.

Reducción relativa de riesgo (RRR). O fracción atribuible o diferencia relativa de riesgo. Útil para expresar la efectividad de una intervención. Corresponde al cociente entre la RAR y el riesgo del grupo no expuesto. Indica así que el riesgo del grupo tratado se reduce en un porcentaje del riesgo del grupo no expuesto⁸.

Proporción de incidencia y tasa de incidencia

Cuando el tiempo incidente hasta un evento no puede ser determinado en todos los sujetos del estudio (pérdida, muerte por otra causa, terminación del tiempo de seguimiento), se debe analizar la información de una manera diferente.

Una forma consiste en calcular la proporción de sujetos en riesgo que presentaron el desenlace en algún momento del intervalo observado, en el numerador se cuentan los sujetos con el desenlace y en el denominador, todos los sujetos en riesgo al comienzo del período y cuyo destino se conoce al final del intervalo observado, esta medida es la proporción de incidencia o incidencia acumulada, solo se puede calcular en los sujetos de quienes se conoce cómo están al final del período de observación⁷.

Si el destino de algunos de los miembros de la cohorte no es conocido al final del intervalo de observación, en vez de excluir a quienes tienen seguimiento inferior al periodo estipulado se puede calcular la tasa de incidencia la cual es el cociente o la razón entre el número de eventos de interés y la cantidad de tiempo-persona en riesgo acumulada durante el intervalo observado

Por ejemplo, un total de 24 niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda se les hace seguimiento hasta por 5 años (60 meses), 19 de ellos no fallecen a lo largo de los primeros 6 meses y entran en remisión, 2 (uno a los 24 meses que fallece y otro a los 37 meses recae) presentan recaída durante el tiempo de seguimiento y 17 completan seguimiento sin

evidencia de actividad de la enfermedad; entonces, cada uno de los 17 sujetos sin evidencia de actividad de la enfermedad contribuye con 60 meses en riesgo y la sumatoria de todos los tiempos en riesgo aportados por la cohorte es: 16 meses (de los 5 niños fallecidos antes de 6 meses) + 24 meses (1 fallecido) + 37 meses (recae) + 1020 (17 sin recaída x 60 meses de seguimiento)= 1097 meses/persona.

La tasa de incidencia de muerte o de mortalidad durante los primeros 5 años después del diagnóstico es: 6 fallecimientos/ 1097 meses-persona= 5,47 muertes por 1000 persona/mes⁷.

Fuentes de error sistemático en el ensamblaje de la cohorte

Los estudios que afecten el ensamblaje de una cohorte pueden afectar la validez interna del estudio o comprometer solo la validez externa de los resultados⁷.

Sesgo de selección

Cuando se define la población fuente, las distribuciones de las características de este subconjunto pueden diferir sistemáticamente de las distribuciones en la población en la que se quiere estudiar; esto ocurre cuando la población accesible es solo un subconjunto específico de la población elegible. Ejemplo: se quiere estudiar el riesgo de enfermedad de transmisión sexual (ETS), la fuente de participantes es la consulta de vida sexual activa y segura de una empresa promotora de salud (EPS) particular de una zona o localidad específica, caracterizada por alta prevalencia de ETS genital anal. No todas las personas de esa EPS que tienen vida sexual activa acuden a la consulta, quienes asisten a esta consulta son más cuidadosos con las prácticas sexuales y su riesgo de presentar ETS es menor.

Este sesgo de selección causa dos efectos: a) la población fuente es una subrepresentación sistemática del riesgo de enfermedad de transmisión sexual en la población real de interés, lo cual hace que la extrapolación de los hallazgos a esa población de la consulta especial de la EPS sea apropiada solo para el subconjunto de los que asisten a una consulta o programa y b) debido a que el factor de riesgo más importante para enfermedad de transmisión sexual genital anal es el uso o no de preservativo, al hacer que todos usen preservativo independientemente del lugar de procedencia, atenúa o elimina la asociación entre procedencia y riesgo de ETS.

Esto ocurre porque el factor de riesgo de interés (procedencia) tiene una asociación causal al desenlace, que no es directa sino mediada, por el patrón de uso de preservativo (se espera que esta conducta sea diferente de acuerdo al lugar de procedencia). Al seleccionar como población fuente a los pacientes de esta consulta específica, se elimina el uso diferencial de preservativo según su zona de procedencia, esto produce un tipo especial de sesgo, llamado sesgo de sobreapareamiento y su efecto es desviar sistemáticamente los estimativos de asociación hacia la no diferencia entre los diferentes niveles de exposición⁷.

Sesgos en el muestreo

El investigador a través del muestreo y aplicación de criterios de inclusión y exclusión, invita a los sujetos a participar, los sujetos son libres de aceptar o no. Existe evidencia empírica de que los sujetos que aceptan participar pertenecen a subpoblaciones sistemáticas diferentes de las poblaciones que no aceptan, relacionado con hábitos de vida saludables, patrones de uso de servicios de salud y cumplimiento de recomendaciones médicas.

La aceptación diferencial (autoaceptación) puede comprometer la validez externa y en ocasiones la validez interna. Por esto es aconsejable medir y comparar las características generales de quienes sí y no aceptan⁷.

Sesgos en la asignación

Los sesgos que ocurren en la asignación pueden afectar de forma significativa la estimación de las asociaciones estudiadas. Clasificar correctamente la exposición es uno de los pasos críticos y vulnerables en la planeación y conducción de los estudios de cohorte. Hay dos tipos de error sistemático que afectan la asignación:

a) mala clasificación. La mala clasificación diferencial consiste en clasificar como pacientes expuestos a un subgrupo de personas no expuestas, o viceversa. Esto es, el uso de criterios diferentes para definir la exposición produce una mala clasificación, por ejemplo al definir una exposición a tabaco, en la categoría de fumador, la cual resulta ser muy sensible porque no se escapa ningún verdadero fumador pero es muy poco específica porque tiene falsos positivos; por el contrario la definición de no fumador es muy específica pero poco sensible, muchas personas que en realidad solo han tenido una exposición mínima y no significativa al consumo de cigarrillo son clasificadas como fumadoras y agrupadas junto con verdaderos fumadores de exposición significativa. Esto diluye el efecto del cigarrillo en el riesgo de aparición del cáncer de vejiga y lleva a subestimar la verdadera magnitud de la asociación⁷.

La mala clasificación no diferencial es ineludible debido a que ningún sistema de medición está exento de error de clasificación, el investigador debe escoger una prueba con la mejor capacidad discriminativa posible, pero siempre en todos los casos anticipar que éste tipo de mala clasificación sesga los resultados hacia la atenuación o la desaparición de la asociación.

Un ejemplo claro que aparece en la literatura de referencia es clasificar una cohorte de fumadores y no fumadores a través de pregunta con habilidad discriminativa: ¿considera usted que ha sido fumador alguna vez en su vida?, revisión de la historia clínica y pregunta a un amigo, se clasificaron 2000 sujetos en total, 1500 como fumador y 500 como no fumador; al hacer una validación de la exposición por medio de entrevista estructurada, se halló, que en realidad, había 500 no fumadores que habían sido erróneamente clasificados como fumadores⁷.

Cuando el estudio encuentra una diferencia entre las incidencias del desenlace entre grupo expuesto y no expuesto, se puede afirmar que la diferencia si existe, pero que la magnitud podría ser mayor que la hallada en el estudio, por el sesgo (pese a tener un sesgo en su contra); la mayor dificultad aparece cuando el estudio no encuentra diferencias, porque podría ser que en verdad no las hay, o que si las hay no pueden ser evidenciadas debido al sesgo hacia la no diferencia producido por la mala clasificación no diferencial;

b) desbalance de la distribución de potenciales factores de confusión. En los estudios de cohorte el investigador debe anticipar la probabilidad de confusión y controlar sus efectos en el diseño, por lo tanto el factor de confusión debe ser identificado desde el diseño del estudio y medirlo en los sujetos del estudio ya sea para excluir o controlar. Otro ejemplo tomado y adaptado de la literatura de referencia para dar mayor claridad a este sesgo es estudiar de la consulta de pacientes crónicos de una EPS la asociación

proporcional entre diagnóstico de bronquitis crónica y consumo de café, al ensamblar la cohorte se encuentra que los sujetos clasificados como tomadores de café reportan que fuman mucho más que lo que reportan los no consumidores de café; por lo tanto la conclusión es que la observación de bronquitis entre consumidores de café es producto de la confusión con el tabaquismo, donde los tomadores de café fuman mucho más⁷.

Instrumentos para reportar resultados y evaluar los Estudios de Cohorte

Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Es una guía que fue creada con el objetivo de ser una ayuda de utilidad en la conducción de estudios observacionales y en la presentación de los reportes (cómo fue planeado, diseño, resultados, conclusiones), así como debilidades y fortalezas; estas guías le permiten a editores de revistas, revisores, pares académicos, lectores hacer una evaluación crítica de la literatura, es además de vital importancia esta guía de evaluación, pues al cumplir a cabalidad con la lista de chequeo, un artículo que puede ser incluido en revisiones sistemáticas a futuro⁹.

Se publicó en 2007 y fue actualizado en 2008. Es una lista de chequeo compuesta por 22 ítems distribuidos en 6 dimensiones (título, resumen, introducción, metodología, resultados y discusión), que deben ser consideradas en la comunicación de resultados de diseños observacionales (estudios transversales, estudios de casos y controles y estudios de cohorte)¹⁰.

Propuesta MOOSE (Meta-analysis of observational studies in epidemiology). Se publicó en 2000. Es una propuesta de la asociación médica americana para el reporte de meta-análisis de estudios observacionales, que consiste en una lista de comprobación de datos específicos que incluyen estrategia de búsqueda, métodos, resultados, discusión y conclusión y que puede ser usada por editores, revisores y lectores¹¹.

Escala MInCir-terapia (Metodología de Investigación en Cirugía). El grupo MInCir, publicó en 2009, una propuesta válida y confiable, para la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis en escenarios de terapia, prevención, etiología y daño; con diferentes tipos de diseños (incluidos los Estudios de Cohorte). Permite evaluar calidad metodológica. Está compuesta por 3 dominios (diseño del estudio, tamaño de la población estudiada y metodología empleada en el estudio) y 7 ítems⁵.

Escala MInCir-pronóstico (Metodología de Investigación en Cirugía). El grupo MInCir, publicó en 2009, una propuesta válida y confiable, para la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis en escenarios de pronóstico, historia natural y curso clínico; con diferentes tipos de diseños (incluidos los Estudios de Cohorte). Permite evaluar calidad metodológica. Está compuesta por 4 dominios (diseño del estudio; tamaño de la población estudiada; metodología empleada en el estudio; y análisis y conclusiones) y 11 ítems⁵.

CONCLUSIONES

Los estudios de cohorte son una herramienta de gran utilidad para evaluar hipótesis de asociación en los casos donde una asignación experimental en seres humanos es imposible o antiética. El diseño del estudio permite establecer si la exposición precede al desenlace y si la aparición del desenlace es diferencial entre grupos con diferentes niveles de exposición.

Es un estudio eficiente para estudiar condiciones en salud comunes y con períodos de latencia cortos. La principal utilidad de los estudios de cohorte es la evaluación de causalidad, es encontrar la evidencia de asociación causal entre factores de riesgo y muchas de las enfermedades crónicas no transmisibles; permite además, estimar de forma válida riesgos de aparición de eventos (proporciones de incidencias), tiempos de supervivencia, tasas y densidades de incidencias.

El problema de los estudios de cohorte es su alto costo y periodos de seguimiento prolongados para observar el evento de interés especialmente en estudios de diseño prospectivo, una forma de mitigar esta falencia es realizar un tipo de diseño retrospectivo o ambispectivo controlando los sesgos al máximo para mejorar la validez de los resultados.

Existen herramientas recientemente disponibles para evaluar de manera crítica la conducción, diseño, resultados y conclusiones de los estudios de cohortes como las guías STROBE y la propuesta MOOSE. El presente es una revisión de la literatura clásica y actual accesible en el tema de estudios de cohorte que permite al lector de cualquier nivel de aprendizaje entender de forma clara y precisa las características, aplicaciones, ventajas, desventajas, diseño y análisis de estudios de cohorte.

REFERENCIAS

- 1.- Vallejo M. El diseño de investigación: una breve revisión metodológica. Arch Cardiol Mex. 2002:8-12.
- 2.- Ponce EL. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. salud pública de méxico. 2000:mayo-junio.
- 3.- Gordis L. Epidemiology. Third Edition. Baltimore, Maryland: Elsevier Saunders; 2004.
- 4.- Fletcher R. Clinical Epidemiology. The Essentials. Fourth Edition. Baltimore: Lippincott Williams & Willkins; 2005.
- 5.- Salazar P. Estudios de cohortes. 1ª parte. Descripción, metodología y aplicaciones. Rev cir. 2019:482-93.
- 6.- Ruiz A. Epidemiología Clínica. Bogotá, Colombia: Médica Panamericana; 2004.
- 7.- Ruiz A. Epidemiología Clínica. 2da edición. Bogotá, Colombia: Médica Panamericana; 2015.
- 8.- Pública. FdCMÁdS. Curso de Epidemiología Clínica. Cuyo, Argentina: Universidad Nacional de Cuyo; 2005.
- 9.- Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31-s4. PubMed PMID: 30930717. PMCID: PMC6398292. Epub 2019/04/02. eng.
- 10.- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Surg. 2014

Dec;12(12):1495-9. PubMed PMID: 25046131. Epub 2014/07/22. eng.

11.- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000 Apr 19;283(15):2008-12. PubMed PMID: 10789670. Epub 2000/05/02. eng.

CORRESPONDENCIA:

Ángela María Benjumea Salgado MD

Universidad de Caldas.

Manizales (Caldas). Colombia.

Email: [ambSCO4 @ gmail.com](mailto:ambSCO4@gmail.com)

Comentario del revisor Dr. Sergio Terrasa Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Celebramos la publicación de este nuevo artículo que ayuda a transmitir los elementos fundamentales de los estudios de cohortes, uno de los diseños principales que a través de datos cuantitativos son capaces de contestar tres tipos básicos de preguntas de investigación¹: descriptivas (¿qué estuvo sucediendo?), predictivas (¿cuál es la probabilidad de que suceda algo mañana dado lo que sucedió en el pasado?) y de inferencia causal (¿cuál sería la influencia de cierto curso de acción?).

Este artículo explica en forma sencilla y en español las principales fortalezas y debilidades de este tipo de diseño, lo que lo vuelve un valioso material de consulta para la lectura crítica de artículos de cohortes.

Referencia: Hernán, MA, Hsu J, Healy B. A Second Chance to Get Causal Inference Right: A Classification of Data Science Tasks. *CHANCE* 2019;32: 42-49.

Comentario del revisor Raúl Martín Chaparro, MD. MSc. Especialista en Epidemiología. Cátedra de Salud Pública. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Cada vez mas se observan exposiciones que no son factibles de aleatorizar, los estudios observacionales como los de cohorte ofrecen la oportunidad de brindar información valiosa para la causalidad. L

a principal limitación es el control de los factores de confusión entre los grupos a comparar, sin embargo existen métodos robustos que se vienen utilizando con mayor frecuencia como el Puntaje de Propensión (Propensity score) y la Ponderación probabilidad inversa (Inverse probability weighting) que permiten emular la asignación



aleatoria de los factores de confusión y poder aproximarse de manera más válida a la causalidad.
