

Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología

Jaume Marrugat^a y Joan Sala^b

^aUnidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM). Barcelona. ^bServicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Universitario Josep Trueta. Girona.

registros sanitarios/ morbilidad/ mortalidad/ cardiología/ estudio de cohortes/ infarto de miocardio

La efectividad de los procedimientos diagnósticos, preventivos y terapéuticos cuya eficacia se ha evaluado en los ensayos clínicos debería contrastarse en el escenario asistencial real. En particular, la de los empleados en el manejo del infarto agudo de miocardio (IAM), puede evaluarse mediante estudios de cohorte que incluyan a todos los pacientes consecutivos ingresados en uno o más hospitales. Denominamos a dichos estudios registros hospitalarios, y son más simples de organizar y económicos que los primeros. Por otro lado, los registros poblacionales de esta enfermedad permiten establecer las tasas de incidencia y mortalidad, y la letalidad al incluir aquellos pacientes que fallecen por un IAM sin llegar a entrar en contacto con el sistema hospitalario. En ambos casos se recoge un conjunto de datos sobre la comorbilidad, edad, sexo, gravedad, utilización de procedimientos y evolución de cada paciente, sistemática y estandarizadamente para garantizar la validez interna del estudio. En los registros hospitalarios, la validez externa, o generalización de los resultados, dependerá de si la muestra de hospitales seleccionada es representativa de la población a la que se desea extrapolar los resultados. Un buen registro debe incluir pacientes de una franja de edad amplia, permitir el análisis de subgrupos de pacientes (p ej., IAM transmural o primeros IAM) para facilitar la comparación con otros registros, realizar seguimientos al menos a medio plazo, respetar los aspectos éticos, estar convenientemente financiado y mantener implicado a un equipo multidisciplinario en su diseño y desarrollo.

REGISTRY OF MORBIDITY AND MORTALITY IN CARDIOLOGY: METHODOLOGY

The effectiveness of diagnostic, preventive and therapeutic procedures, whose efficacy has been assessed in clinical trials, should be tested in a real treatment scenario. The procedures used in acute myocardial infarction (AMI) management can be evaluated by means of cohort studies that include all consecutive patients admitted to one or several hospitals. Such studies are called hospital registries. They are simpler to organize and cheaper than clinical trials. On the other hand, the AMI population-based registries allow the establishment of the incidence and mortality rates, as well as case-fatality as they include those patients who die before reaching hospital facilities. In both types of registries a set of variables on co-morbidity, age, sex, severity, and the utilization of procedures along with the course of the disease are systematically recorded in each patient using standard definitions to warrant the internal validity. In hospital registries, the external validity of the results will depend on whether the sample of hospitals represents the population where it was obtained. A good registry should include patients with a wide age range, allow the analysis of specific subgroups of patients such as non-Q wave or first AMI to allow for comparison with other registries. In addition, it should also permit a mid-term follow-up, respect ethical issues, receive appropriate funding and keep a multidisciplinary team involved in its design and development.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 48-57)

Scientific genius does not manifest itself in contemptuously neglecting inductive methods; on the contrary, it shows supremacy over inferior ways of thought by better handling, by more cleverly using the methods of induction, which always remain the genuine methods of scientific discovery.

El genio científico no se manifiesta ignorando con desprecio los métodos inductivos; por el contrario, muestra su supremacía sobre las formas inferiores de razonamiento manejando mejor, usando más inteligentemente, los métodos de la inducción, que constituyen siempre los auténticos métodos del descubrimiento científico.

Hans Reichenbach. Experience and prediction.

LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los estudios experimentales proporcionan un abordaje sólido para el esclarecimiento de las relaciones causa-efecto^{1,2}. Esto se debe a que en un experimento el investigador establece las condiciones necesarias para que su resultado responda a las hipótesis de relación causa-efecto planteadas. Se ha reservado la denominación de ensayo clínico para el diseño experimental aplicado a humanos. Debe ser el método de evaluación de cualquier actuación diagnóstica o terapéutica nueva.

El único inconveniente del ensayo clínico es que, a veces, excluye subgrupos de pacientes con peor pronóstico (más graves, pacientes de edad avanzada, mujeres, etc.)^{3,4} a los que es luego arriesgado extrapolar sus resultados⁵. Su impacto sobre la actividad asistencial suele ser lento⁶. Tampoco se puede olvidar el sesgo de publicación de los ensayos con resultados positivos y no de los que los tuvieron negativos. Por lo tanto, la finalidad del ensayo clínico es constatar la *eficacia* (ver **Glosario**) de una intervención médica en condiciones ideales, a menudo bastante alejadas del medio asistencial cotidiano. Su puesta en marcha es costosa en recursos económicos, humanos y organizativos, especialmente cuando se trata de estudios multicéntricos. Estos hechos sugieren que no deben abandonarse otros diseños de investigación alternativos para evaluar el resultado de la utilización de nuevos procedimientos diagnósticos, terapéuticos o preventivos^{7,8}.

Un ejemplo excepcional del sesgo que puede llegar a ofrecer un *ensayo clínico* (ver **Glosario**) lo constituye las cifras de mortalidad precoz (o letalidad más propiamente) que se atribuyen al infarto agudo de miocardio. En efecto, los resultados de *ensayos clínicos* como el estudio GUSTO⁹ invitan a pensar que la letalidad a corto plazo de esta patología ronda el 6%, a pesar de que fueron exclusivamente diseñados para evaluar el efecto de la trombólisis. Los resultados de registros

hospitalarios sistemáticos de infartos de miocardio consecutivos indican que esta cifra puede llegar a superar el 15%^{10,11}; y no es hasta que se consideran los resultados de registros poblacionales, cuando se constata que la mayor parte de los fallecidos por esta enfermedad lo hacen sin entrar en contacto con el sistema hospitalario, llegando a la letalidad a cifras tan impresionantes como de 40%^{12,13} en pacientes de 35 a 64 años.

Las aportaciones introducidas por los estudios poblacionales en el esclarecimiento de la frecuencia, distribución, etiología, factores predisponentes y desencadenantes de muchas enfermedades, y en particular de la cardiopatía isquémica (CI)¹⁴, son, por lo tanto, relevantes.

Si circunscribimos la problemática al terreno de la CI, es necesario escoger una patología cuya definición sea precisa y cuyo diagnóstico esté exento de subjetividad. De todas las formas de presentación de la CI, la que reúne la mayor parte de estas condiciones es el infarto agudo de miocardio (IAM).

ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES

Para conocer el impacto real *—la efectividad—* (ver **Glosario**) de cualquier intervención diagnóstica, terapéutica o preventiva deberíamos determinar el resultado del manejo de todos los sujetos que presentan una patología, la reciban o no. Este tipo de estudio observacional, el más parecido al ensayo clínico, es conocido como estudio de *cohorte* (ver **Glosario**). La diferencia entre ambos radica esencialmente en que en el último no existe asignación aleatoria a una intervención u otra. Los registros hospitalarios de enfermedades son una forma de estudio de cohorte cuyo objetivo genérico es evaluar la *efectividad* de ciertos procedimientos diagnósticos, preventivos o terapéuticos (véase el capítulo correspondiente para más detalles sobre los aspectos metodológicos que caracterizan el estudio de cohorte).

Para llevar esta forma de conocimiento a una escala suficientemente amplia se deben dirigir los esfuerzos hacia la resolución de varios aspectos.

El primero de ellos es que en algunas patologías no se ha consensuado una única definición de *caso* que permita llegar siempre al mismo diagnóstico ante un mismo cuadro clínico. Por ejemplo, el infarto sin onda Q cuya prevalencia en las distintas series de la literatura oscila entre el 6 y el 42%, puede en unos centros incluir cuadros que en otros se clasificarían como *angina inestable*¹⁵.

En segundo lugar, los protocolos de utilización de las intervenciones disponibles también varían entre hospitales, y sobre todo entre zonas geográficas. El ejemplo en este caso sería la indicación de una coronariografía tras un infarto de miocardio cuya utilización parece que varía según la zona geográfica incluso dentro de un mismo país¹⁶. Su uso intenso podría aso-

ciarse a diferencias en la calidad de vida de los pacientes pero no de su mortalidad¹⁷⁻¹⁹.

El tercer aspecto a tener en cuenta es el control de las diferencias en las características de los pacientes entre hospitales participantes (básicamente factores de riesgo como la comorbilidad, el sexo, la edad o gravedad)⁷ que pueden influir en el resultado tanto o más que una intervención.

Por otro lado, a la hora de determinar qué datos deben recogerse, es difícil alcanzar un acuerdo sobre qué variables van a medir mejor los aspectos relevantes de la enfermedad, sus complicaciones y su evolución. Las variables utilizadas como medida de la gravedad, de la comorbilidad, o los intervalos de edad, difieren de forma sustancial entre registros. Esta variabilidad está muy bien representada en los recientes análisis de las diferencias en la mortalidad y en el uso de recursos asistenciales entre varones y mujeres tras un infarto de miocardio^{20,21}. La falta de uniformidad en cuanto a los factores que se controlaron en los análisis de los distintos estudios realizados ha impedido alcanzar una respuesta definitiva a este problema.

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN CAUSAL

La verificación de las relaciones de causalidad en los estudios de cohorte (y otros tipos de diseño observacional como los estudios de casos y controles) permanece como uno de los temas de debate abiertos de la epistemología moderna. A pesar de los esfuerzos realizados para determinar unos criterios estables que conduzcan a una decisión objetiva²²⁻²⁴, la conclusión final de causalidad es el resultado de un proceso de consenso de expertos que surge tras la revisión de las evidencias disponibles tanto cuantitativas como cualitativas. En la **tabla 1** se presentan los criterios básicos que deben considerarse en la evaluación de la relación causa-efecto entre un factor y un acontecimiento mórbido.

EL PAPEL DE LOS DISTINTOS TIPOS DE DISEÑO EN EL ESTUDIO DEL INFARTO DE MIOCARDIO EN LA POBLACIÓN

Estudios retrospectivos

De forma retrospectiva su estudio puede abordarse básicamente desde dos perspectivas:

Las estadísticas de *mortalidad* (ver **Glosario**) que derivan directamente de las estadísticas oficiales basadas en las causas declaradas en los boletines estadísticos de defunción. Permite reconocer qué proporción de la población muere por IAM. Sus resultados están sujetos a la fiabilidad de los diagnósticos. En general parece que en España tiende a sobrenotificarse el IAM^{25,26}. Proporciona la *tasa de mortalidad* (ver **Glosario**) por 100.000 habitantes y año generalmente.

Estadísticas de *morbilidad hospitalaria*. Consisten en el estudio de las altas de pacientes hospitalizados. Dan una idea de la tasa de hospitalización (p. ej., número de enfermos dados de alta con un diagnóstico de IAM por cada 100.000 habitantes y año) de la enfermedad si se cubre correctamente una zona bien delimitada. Depende directamente de la calidad de la información recogida rutinariamente con fines más administrativos que científicos en los hospitales. Algunos estudios dirigidos a estudiar la efectividad de algunos procedimientos médicos a partir de este tipo de datos²⁷ han sido criticados precisamente por la limitación que impone la forma en que se recoge la información^{28,29}. De hecho, en España parece que la fiabilidad de los datos de los libros de registro de altas hospitalarias es aún limitada en algunas comunidades autónomas^{30,31}.

La utilización y la interconexión informática de registros administrativos llevadas al límite se denominan *conexión médica de registros*³². Consiste en el encadenamiento de información individual ya sea médica procedente de hospitales, de atención primaria, de compañías de seguros, de servicios de medicina ocupacional, ya sea de registros oficiales de defunción, nacimiento u otros, identificada mediante un sistema único. Permite reunir datos de un mismo individuo procedentes de fuentes diversas con fines de investigación etiológica. Lógicamente su factibilidad depende de aspectos técnicos informáticos y su fiabilidad de la calidad y de si están completos los distintos ficheros empleados.

Estudios prospectivos

De forma prospectiva disponemos de los *registros* de enfermedades y de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. A pesar de que los registros de procedimientos tienen un gran interés para evaluar la efectividad y tendencias en la morbimortalidad derivadas de su uso, suelen interesar a grupos concretos de profesionales y se gestionan en general centralizadamente desde sociedades científicas o instituciones financiadoras de proyectos de investigación³³⁻³⁸. Existen ejemplos en la literatura que muestran la utilidad de mantener registros en otras especialidades médicas tales como la cirugía cardíaca³⁹, las enfermedades infecciosas y el sida⁴⁰ o la hematología⁴¹.

LOS REGISTROS DE ENFERMEDADES

Prestaremos una atención más detallada a los registros prospectivos de enfermedades, ya que proporcionan una aproximación global al estudio de la efectividad del manejo de los pacientes y la medida de la frecuencia de la enfermedad y sus características. En particular analizaremos los relacionados con el IAM ya que es, proporcionalmente, la causa de muerte más frecuente en España: en 1992 fue de 103 por 100.000

varones y de 46 por 100.000 mujeres, y representó el 11% y el 9% de la mortalidad total, respectivamente⁴².

Desde el punto de vista práctico la mejor clasificación de las estrategias empleadas habitualmente para registrar una enfermedad corresponde a la de registros hospitalarios y poblacionales.

Registros hospitalarios

Un registro hospitalario (ver **Glosario**) se caracteriza por utilizar como fuente de detección de casos un hospital o un conjunto de centros hospitalarios que cubren la población de una zona más o menos extensa pero bien delimitada. Aplicado a patologías importantes cuya letalidad inmediata sea baja (p. ej., la mayor parte de neoplasias) es el más apropiado. Sin embargo, para el IAM puede resultar insuficiente si el propósito es aproximarse a la incidencia y letalidad del mismo, ya que su letalidad prehospitalaria es muy elevada como veremos en el apartado siguiente. Se trata en realidad de *estudios de cohorte*, ya que los pacientes seleccionados son seguidos al menos hasta su alta hospitalaria. Permite establecer la *tasa de hospitalización* por esta patología por cada 100.000 habitantes de la zona estudiada. También permite estudiar la *efectividad* de ciertas estrategias de manejo de la enfermedad, la mortalidad a corto, medio y largo plazo si se realiza un seguimiento de los pacientes y el papel de algunos factores sobre la mortalidad.

Para que un registro hospitalario tenga suficiente *validez externa* (ver **Glosario**) debe incluir a todos los pacientes atendidos en un área bien delimitada de población. Es preferible estudiar una zona pequeña exhaustivamente que una amplia en la que los hospitales participantes no sean representativos de la asistencia global del paciente coronario. En este sentido, un *muestreo de conveniencia* que incluya sólo los centros hospitalarios que desean participar puede estar ocultando sesgos de selección considerables. Cuando la participación de todos los centros no es posible, debe recurrirse a un *muestreo aleatorio* (ver **Glosario**) estratificado por niveles asistenciales.

Una práctica extendida es registrar la *actividad asistencial* y los resultados de la misma mediante encuestas a los servicios. Por muy bien respondidas que estén estas encuestas jamás podrán sustituir los datos individuales de los pacientes. Imaginemos que un hospital terciario de referencia presenta, según una de estas encuestas, una letalidad hospitalaria del 15% y otro hospital de características semejantes del 7%. Si no se dispone de otra información como algún índice de gravedad, de la edad, y de la comorbilidad de los pacientes de cada hospital que permita estandarizarlas, en su lectura bruta estas cifras no son informativas.

Existen en cardiología varios ejemplos internacionales de la factibilidad de los registros hospitalarios, por ejemplo, el National Registry of Myocardial

Infarction⁴³ que, iniciado en 1994, continúa aumentando el número de hospitales participantes⁴⁴. En España existe el estudio REGICOR^{45,46} que lleva registrando en Girona todos los primeros IAM desde 1978 y, a escala interautonómica, el estudio PRIAMHO¹¹ que ha recogido los casos de todos los pacientes con IAM ingresados en las unidades de cuidados coronarios de 33 hospitales españoles durante un año completo. El estudio PREVESE también está proporcionando información sobre el manejo del IAM en España por medio de un muestreo aleatorio de pacientes con IAM en diversos hospitales españoles⁴⁷.

Registros poblacionales

Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, la letalidad por el IAM es distinta según la fuente que se consulta: los ensayos clínicos tienden a infraestimarla respecto a los registros hospitalarios, y ambos respecto de los registros poblacionales (ver **Glosario**). Este hecho justifica la existencia de registros poblacionales en el estudio del IAM.

Estos registros son más costosos de organizar (logística y económicamente) que los hospitalarios, ya que se hace necesario investigar todos los certificados de defunción que contienen determinados diagnósticos de sospecha mediante entrevista con médicos certificadores y familiares de los difuntos. Se hace igualmente necesario monitorizar todos los hospitales de la zona estudiada, y los sistemas de transporte primario y secundario que dispongan de un registro de traslados organizado. Sus características lo convierten en una colaboración multidisciplinaria que implica a cardiólogos, intensivistas y epidemiólogos.

Los registros poblacionales permiten establecer para una determinada franja de edad y sexo las tasas de *ataque*, de *incidencia*, de *mortalidad* (casos fatales por 100.000 habitantes) y la *letalidad* (ver **Glosario**). Por otro lado, el registro ininterrumpido durante una década o más, o repetido a intervalos regulares, puede informar sobre las tendencias en el tiempo de la incidencia, mortalidad y letalidad. Generalmente no se realiza el seguimiento de los pacientes a largo plazo ya que no se considera éste el propósito de este tipo de registros.

Existen varios ejemplos recientes de registros poblacionales, el más conocido de los cuales es el proyecto MONICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁸ cuyos resultados parciales se han publicado recientemente. En nuestro medio, el MONICA-Cataluña proporciona datos al proyecto general⁴⁹ sobre una zona cercana a Barcelona, y el estudio REGICOR, miembro asociado de dicho proyecto, lo hace respecto de Girona¹². En la **figura 1** se presenta la incidencia comparativa de los centros MONICA por sexos en la población de 35 a 64 años.

Gracias a los registros poblacionales de IAM sabemos, en la actualidad, que la letalidad por IAM (la que

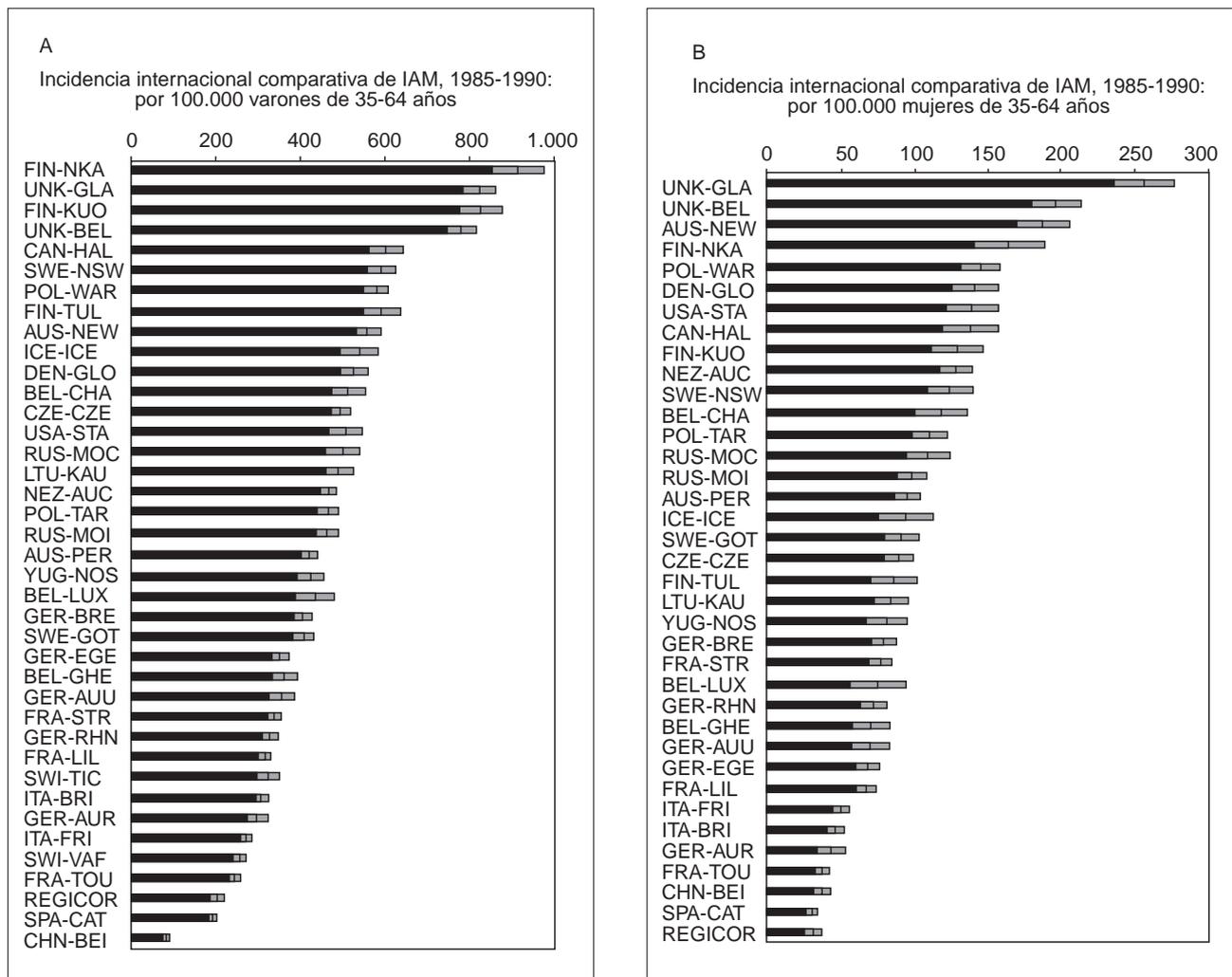


Fig. 1. A: tasa de incidencia acumulada (de ataque) de infarto de miocardio en diversas áreas del mundo incluidas la zona de Barcelona y Girona en varones de 35 a 64 años. Agregación de 3 años, generalmente 1986-1988 (En Girona: 1990-1992). B: tasa de incidencia acumulada (de ataque) de infarto de miocardio en diversas áreas del mundo incluidas la zona de Barcelona y Girona en mujeres de 35 a 64 años. Agregación de 3 años, generalmente 1986-1988 (En Girona: 1990-1992).

En el extremo derecho de las barras, la zona sombreada limita el intervalo de confianza del 95% de las tasas. Adaptado de Circulation 1994; 90: 583-612 y de J Clin Epidemiol 1993; 46: 1.173-1.179.

Centros MONICA: AUS-NEW: Newcastle (Australia), AUS-PER: Perth (Australia), BEL-CHA: Charleroi (Bélgica), BEL-GHE: Ghent (Bélgica), BEL-LUX: Luxembourg (Bélgica), CAN-HAL: Halifax County (Canadá), CHN-BEI: Beijing (China), CZE-CZE: Czech Republic (República Checa), DEN-GLO: Glostrup (Dinamarca), FIN-KUO: Kuopio Province (Finlandia), FIN-NKA: North Karelia (Finlandia), FIN-TUL: Turku/Loimaa (Finlandia), FRA-LIL: Lile (Francia), FRA-SRTR: Strasbourg (Francia), FRA-TOU: Toulouse (Francia), GER-AUR: Augsburg Rural (Alemania), GER-AUU: Augsburg Urban (Alemania), GER-BRE: Bremen (Alemania), GER-EGE: East Germany (Alemania), GER-RHN: Rhein-Neckar Region (Alemania), HUN-BUD: Budapest (Hungría), HUN-PEC: Pecs (Hungría), ICE-ICE: Iceland (Islandia), ITA-BRI: Area Brianza (Italia), ITA-FRI: Friuli (Italia), LTU-KAU: Kaunas (Lituania), NEZ-AUC: Auckland (Nueva Zelanda), POL-TAR: Tarnobrzeg Voivodship (Polonia), POL-WAR: Warsaw (Polonia), RUS-MOC: Moscow Control (Rusia), RUS-MOI: Moscow Intervention (Rusia), RUS-NOC: Novosibirsk Control (Rusia), RUS-NOI: Novosibirsk Intervention (Rusia), SPA-CAT: Cataluña (España), SWE-GOT: Gothenburg (Suecia), SWE-NSW: Northem Sweden (Suecia), SWI-TIC: Ticino (Suiza), SWI-VAF: Vaud/Fribourg (Suiza), UNK-BEL: Belfast (R.U.), UNK-GLA: Glasgow (R.U.), USA-STA: Stanford (EE.UU.), YUG-NOS: Novi-Sad (Yugoslavia).

REGICOR: Registre Gironí del COR, Ginona (España).

incluye a los pacientes fallecidos por IAM antes llegar a algún centro hospitalario) se encuentra en la mayoría de casos (incluyendo España), alrededor del 40% en los pacientes de 35 a 64 años^{12,13}.

EL REGISTRO IDEAL DE IAM

Dependerá de la escala a la que se desee realizar el registro y de si va a ser hospitalario o poblacional.

Para simplificar vamos a asumir que los registros poblacionales deberían seguir la metodología establecida por el proyecto MONICA de la OMS⁵⁰. Esta metodología ha sufrido varias adaptaciones y modificaciones desde que fue diseñada hace más de diez años. La edad es uno de los factores que inicialmente se limitó a 64 años, y posteriormente se amplió en varios centros a 74 años⁵¹. Tanto en los registros poblacionales como en los hospitalarios, la multidisciplinariedad de los equipos investigadores durante el diseño y el desarrollo de los estudios es fundamental. Vale la pena tener en cuenta que en algún momento del desarrollo del proyecto serán necesarios profesionales de la cardiología, la medicina intensiva, la epidemiología, la salud pública, la bioestadística y la informática. Si se decide organizar un registro nuevo, el contacto con otros investigadores que ya tengan registros en marcha puede ayudar considerablemente. La finalidad de este contacto es doble: por un lado, conocer el resultado de experiencias previas y, por otro, intentar diseñar el nuevo registro de forma que pueda compararse con los ya existentes y, si es posible, pueda considerarse una extensión de éstos. Esta estrategia ahorra energía y permite ampliar y consolidar grupos de trabajo con intereses afines a la vez que amplía la dimensión y la cobertura de los registros.

La creación de un registro hospitalario no debería constituir un objetivo en sí. Por lo tanto, en el momento de su diseño debe dejarse claro qué procedimientos utilizados en el manejo de los pacientes van a evaluarse. En función de las hipótesis de trabajo se debería prever un tamaño de la muestra suficiente para responderlas, y calcular el tiempo necesario para alcanzarlo.

En los registros hospitalarios el límite de edad inferior puede estar sobre los 25 años, pero dadas las características de nuestra sociedad, que envejecerá irremediablemente en los próximos decenios, no es descabellado incluir un límite superior alto (p. ej., 80 u 85 años).

Especialmente cuando el área a cubrir sea extensa y se requiera la presencia de muchos hospitales, puede ser útil para homogeneizar el pronóstico y el diagnóstico, garantizar que la recogida de datos permita el subanálisis de los primeros IAM y/o los transmurales exclusivamente. El motivo para el primero es eliminar la dificultad de interpretación del pronóstico que implica la inclusión de pacientes con antecedentes de IAM previos, ya que no se puede ajustar eficazmente el efecto de factores como el número de IAM previos, su extensión o el tiempo desde que se produjeron. La razón para lo segundo es que, a pesar de muchos esfuerzos, existen dificultades para lograr una concordancia en el diagnóstico de los IAM no Q¹⁵. Existen algunos algoritmos de diagnóstico del IAM no Q, uno está basado en la codificación por el procedimiento de Minnesota⁵⁰, y otro es el empleado en el proyecto

PRIAMHO¹¹ que es, en realidad, una adaptación del anterior a estudios clínicos.

Es recomendable incluir en el registro sólo a los residentes en la zona estudiada (excluyendo, por lo tanto, a los extranjeros, a los pacientes remitidos de otras comunidades autónomas o regiones y a los viajeros). Esta fórmula tropieza, sin embargo, con el problema de la definición de *residente*. En zonas con mucho turismo puede utilizarse la definición operativa según la cual una persona es residente en una población cuando vive allí más de 6 meses al año, por ejemplo.

El registro debería cubrir un período de al menos un año, y una zona lo más extensa posible. En los registros poblacionales la continuidad es un factor necesario. En los hospitalarios puede interesar acotar el tiempo de registro y repetirlo a intervalos de 3 a 5 años, por ejemplo, si se desean conocer las tendencias en el manejo de los pacientes o en la letalidad hospitalaria. El estudio MONICA sugería que la población cubierta por cada registro generará al menos 200 casos fatales anuales entre los varones en la franja de edad estudiada. En nuestro medio, esto representaría una población masculina de referencia de unos 230.000 habitantes como mínimo. Sin embargo, en la práctica, varias de las zonas participantes tenían una población inferior a la recomendada⁵².

Las variables a medir deben incluir la forma de presentación de la enfermedad, el resultado a 28 días, datos de gravedad, comorbilidad, evolutivos (retraso en la asistencia, complicaciones, tiempo de hospitalización, etc.) y terapéuticos de interés. También puede incluirse alguna medida de la calidad de vida, de la alimentación, o de la actividad física previas y previstas para después del alta. Si va existir un seguimiento en estudios deben determinarse cuáles son los acontecimientos de interés en estudios, como muerte cardíaca o de otras causas, reingresos por IAM, ángor inestable, insuficiencia cardíaca, etc., y las medidas de prevención secundaria que se deseen evaluar. En este caso, es conveniente también anotar la información que facilite la localización posterior (p. ej., teléfono de un familiar o amigo, además de la del paciente).

Los aspectos éticos que deben tenerse en cuenta incluyen pedir el consentimiento a los participantes para seguirles a largo plazo, si es el caso, y para registrar sus datos personales informáticamente con este fin exclusivo. Cada paciente debe recibir una hoja informativa en la que se le exponga que puede pedir examinar dichos datos y modificarlos o eliminarlos de la base de datos cuando quiera sin que ello afecte la atención médica que recibirá en el futuro. Se le puede pedir al paciente que informe de futuros cambios de domicilio y/o teléfono. Si se crean ficheros informatizados con datos identificativos no hay que olvidar declararlos a la Agencia de Protección de Datos⁵³.

Todo registro largo debería ser lo suficientemente flexible y dinámico para iniciar la recogida de datos

TABLA 1
Criterios básicos para la evaluación de la relación causa-efecto en estudios de cohorte

Prerrequisitos	Descartar el azar Validez externa* Validez interna*	La asociación no tiene que ser debida a un hallazgo fortuito (la significación estadística es apropiada, p. ej., $p < 0,05$). No existen sesgos de selección de sujetos u otros, y la medidas realizadas son pertinentes y válidas (precisas y exactas)*
Temporalidad		La causa precede al efecto
Fuerza		Intensidad de la relación medida con el riesgo relativo
Gradiente biológico		Es una forma de relación dosis-respuesta. Cuando existe, refuerza el criterio de la fuerza de la asociación
Especificidad		Un factor se relaciona con la aparición de un conjunto de síntomas y signos que aparecen en presencia del mismo (especificidad manifestacional). La exposición a un factor produce una tasa determinada de enfermedad que, comparada con la tasa entre los no expuestos, permite establecer el riesgo atribuible: cuanto mayor sea éste, más específica es la relación causal.
Consistencia		Varios estudios independientes entre sí obtienen resultados en la misma dirección
Plausibilidad biológica		Existen mecanismos funcionales, morfológicos y/o fisiopatológicos que permiten explicar razonablemente la relación entre el factor y el efecto observado
Soporte complementario		Los siguientes criterios no son en esencia necesarios pero contribuyen a reforzar la hipótesis causal
	Coherencia con el conocimiento previo	Las asociaciones halladas no entran en conflicto con los conocimientos previos de fisiopatología y curso clínico de la enfermedad
	Analogía	El hallazgo de asociaciones parecidas en enfermedades afines (p. ej., exposición a elementos cancerígenos en distintos tipos de neoplasia)
	Confirmación experimental	Cuando es posible realizar un estudio experimental ya sea en animales, ya sea, si es éticamente aceptable, en humanos, la hipótesis de causalidad puede confirmarse por este procedimiento. Alternativamente pueden plantearse estudios de cesación (p. ej., en el caso del tabaco)

Adaptada de Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Nueva York: Little Brown and Co., 1986; de Hill AB. Observation and experiment. *N Engl J Med* 1953; 248: 995-1.001, y de Jenicek M. *Epidemiología. La lógica de la medicina moderna*. Barcelona: Masson, 1996; 158. *Ver **Glosario**.

sobre el empleo de nuevas tecnologías o procedimientos en cuanto aparecieran. Los métodos y definiciones deberían ser homogéneos a lo largo del tiempo con buenos manuales actualizados, control de calidad estandarizada, coordinación y centro de datos centralizados (especialmente si participan varias instituciones).

El seguimiento mínimo aconsejable es el del tiempo de hospitalización. Sin embargo, es mejor garantizar un seguimiento a 28 días, ya que ofrece resultados similares a los de 6 meses⁵⁴ y facilita la comparación con otros estudios. Para el estudio del impacto de la actividad asistencial sobre el pronóstico de los pacientes ingresados por IAM suele ser suficiente este período ya que subsiguientemente no se aprecian cambios significativos⁴⁶. Para estudiar el efecto de la prevención secundaria es necesario realizar el seguimiento de más de un año de los pacientes dados de alta vivos. Por ejemplo, los estudios que evalúan el efecto del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia han requerido seguimientos de 5 años para detectar diferencias estadísticamente significativas^{55,56}.

Un factor a tener en cuenta en los registros hospitalarios en los que los casos son declarados por los investigadores es el de los pacientes no detectados por haber sido ingresados en otros servicios distintos del participante. En los registros hospitalarios es impres-

cindible examinar los listados de altas hospitalarias en busca de este tipo de casos: es decir, de pacientes que aparezcan en los listados de altas con el diagnóstico en estudio y no hayan sido detectados por los investigadores. Debe examinarse la documentación clínica en estos casos con el fin de incluirlos en el registro si procede.

Los registros son más sencillos y económicos de organizar que los ensayos clínicos; pero la contrapartida es que la relación causa-efecto es difícil de sugerir (véanse el apartado anterior y la **tabla 1**) y, si existe un seguimiento a largo plazo, suele ser complicado de organizar, ya que la localización de los participantes no es siempre fácil.

La financiación de los registros debe ser adecuada, en particular cuando tiene carácter multicéntrico. A pesar de que no requiere tanta dedicación como un ensayo clínico, su prolongación durante períodos largos crea desaliento y pérdida de entusiasmo entre los investigadores. Es, por lo tanto, aconsejable profesionalizar en alguna medida la recogida de datos y garantizar el pago del personal que lo lleve a cabo, así como del soporte administrativo (sobre todo en el centro coordinador), informático y estadístico necesarios. Tienen que preverse los gastos de reuniones y de control de calidad; en general, los gastos de material inventariable son escasos, así como los de fungible. Esta ne-

cesidad, que es opinable en los registros hospitalarios, se convierte en ineludible en los registros poblacionales. Es raro que las instituciones financiadoras de proyectos de investigación como el *Fondo de Investigación Sanitaria* o la *Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología* puedan tener interés en subvencionar registros hospitalarios o poblacionales. Probablemente las fuentes de financiación más apropiadas sean la Administración sanitaria estatal o autonómica, las sociedades científicas que dispongan de recursos suficientes y, finalmente, la propia industria farmacéutica, que puede encontrar intereses indirectos en este tipo de estudios.

Cuando surge la pregunta: *¿Es mejor disponer de «algún registro» obtenido a escala menor (p. ej., un solo hospital) que abstenerse de poner en marcha estudio alguno en caso de que no se pueda obtener el registro «ideal» descrito?*, la respuesta tiene que ser otra pregunta: *¿Tiene alguien algo mejor?* Mientras no exista una respuesta afirmativa no quedará más remedio que manejar la información disponible aplicando las reservas oportunas en cuanto a su generalización. Simplemente hay que tener en cuenta que su alcance y su dimensión pueden ser tan modestos como el presupuesto lo exija, pero que sólo es ético poner en marcha estudios cuyos objetivos, diseño y métodos sean incuestionables. Finalmente, sólo cabe recordar que la puesta en marcha y la supervivencia de los registros de enfermedades dependen de la tenacidad de los investigadores que los han promovido y de que su utilidad se haga manifiesta a través de las correspondientes publicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Rothman KJ. Modern epidemiology. Nueva York: Little Brown and Co., 1986.
- Álvarez-Dardet C, Bolumar F, Porta Serra M. Tipos de estudios. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 296-301.
- Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, Jaiyesimi IA, Ramos RG, Timmis GC et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 172-177.
- Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-256.
- From research to practice [editorial]. *Lancet* 1994; 344: 417-418.
- Haines A, Jones R. Implementing findings of research. *Br Med J* 1994; 308: 1.488-1.492.
- Rogers WJ. What is the optimal tool to define appropriate therapy: the randomized clinical trial, meta-analysis, or outcomes research? *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 401-403.
- Herman J. Experiment and observation. *Lancet* 1994; 344: 1.209-1.211.
- GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
- Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hobbs MST, Stewart A et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. *Circulation* 1993; 88: 2.524-2.531.
- Cabades A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, De Los Reyes M et al, en nombre del grupo de estudio PRIAMHO. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. *El Estudio PRIAMHO. Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.
- Pérez G, Marrugat J, Sala J and the REGICOR Study Group. Myocardial infarction in Girona, Spain: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1.173-1.179.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
- Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiologic research. *Circulation* 1995; 92: 3.350-3.360.
- Gibson RS. Non-Q-wave myocardial infarction: pathophysiology, prognosis, and therapeutic strategy. *Ann Rev Med* 1989; 40: 395-410.
- Pilote L, Califf RM, Sapp S, Miller DP, Mark DB, Weaver WD et al, for the GUSTO Investigators. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 564-572.
- Rouleau JL, Moye LA, Pfeffer MA, Arnold JM, Bernstein V, Cuddy TE et al, and the SAVE investigators. A comparison of management patterns after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1993; 328: 779-784.
- Mark DB, Naylor CD, Hlatky MA, Califf RM, Topol EJ, Granger CB et al. Use of medical resources and quality of life after acute myocardial infarction in Canada and the United States. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.130-1.135.
- Kulbertus HE, Wellens HJJ. The first year after a myocardial infarction. Nueva York: Futura Publishers Company, 1983.
- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant, Winston M. Cardiovascular disease in women. A special report. Dallas: Scientific Statement of the American Heart Association, 1993.
- Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91: 1.861-1.871.
- Porta M, Álvarez-Dardet C, Bolumar F, Plasencia A, Velilla E. La calidad de la información clínica (I): validez. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 741-647.
- Hill AB. Observation and experiment. *N Engl J Med* 1953; 248: 995-1.001.
- Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
- García Benavides F. Fiabilidad de las estadísticas de mortalidad. *Conselleria de Sanitat i Consum. Valencia: Generalitat Valenciana serie A (estudios) 2*, 1986.
- Pañella-Noguera H, Borrell-Thió C, Rodríguez-Sarmiento C, Roca-Antonio J. Validación de la causa básica de defunción en Barcelona, 1985. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 129-134.
- Pryor DB, DeLong ER. Programmed outcome research teams (PORTs) and implications for clinical practice. *Am J Cardiol* 1994; 73 (Supl): 34B-38B.
- Anderson C. Measuring what works in health care. *Science* 1994; 263: 1.080-1.081.
- Sledon TA. Please bypass the PORT. *Br Med J* 1994; 142-143.
- García-Benavides F, Alen-Fidalgo M, Escandón-Moret C. Estadísticas de morbilidad hospitalaria: cumplimentación del libro de registro. *Gaceta Sanitaria* 1987; 1: 49-52.
- Martínez Jiménez R, García Benavides F. Estadísticas de morbilidad hospitalaria: exactitud del diagnóstico notificado en el libro de registro de altas. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 765-768.
- Jenicek M. *Epidemiología. La lógica de la medicina moderna*. Barcelona: Masson, 1996; 158.
- Kimmel SE, Berlin JA, Strom BL, Laskey WK. Development and validation of simplified predictive index for major complications in contemporary percutaneous transluminal coronary angio-

plasty practice. The Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 931-938.

34. Mark DB, O'Neill WW, Brodie B, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G et al. Baseline and 6-month costs of primary angioplasty therapy for acute myocardial infarction: results from the primary angioplasty registry. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 688-695.

35. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-661.

36. Bentivoglio LG, Detre K, Yeh W, Williams DO, Kelsey SF, Faxon DP. Outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in subsets of unstable angina pectoris. A report of the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.195-1.206.

37. Gómez-Recio M, Martínez-Elbal L, Pan M, Mainar-Tello V. Registro de actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 1993. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 783-790.

38. Arizón del Prado JM. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 791-795.

39. Treasure T. Where did I go wrong? *Lancet* 1994; 344: 419-420.

40. Blanch Mur C, Vall Mayans M, Mompert Penina A, Pérez Albaracín G, Casabona Bárbara J. Impacto del sida en la mortalidad global de Cataluña, 1981-1993. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 528-531.

41. Gorst D, Clough V, Taylor P, Proctor S, Gilbert M, Ross J. Leukemia survival in an unselected cohort of 2304 patients: the Four Regions Leukaemia Register. *Br Haematol* 1994; 86: 45.

42. Martínez de Aragón MV, Llàcer A. Mortalidad en España en 1992. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1995; 3: 153-158.

43. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Lambrew CT et al, for the participants in the National Registry of Myocardial Infarction. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990-1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90: 2.103-2.114.

44. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Rubison M, Rogers WJ. Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 1996; 124: 283-291.

45. Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masiá R, and the REGICOR Investigators. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 111-119.

46. Sala J, Marrugat J, Masiá R, Porta M. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-86 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995; 16: 779-784.

47. López-Sendón JL, Oya M, De Teresa E, Velasco Rami J, Navarro A, y los investigadores del estudio PREVESE. Prevención secundaria en pacientes postinfarto agudo de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (Supl 6): 8.

48. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.

49. Tunstall-Pedoe H, Kuuslasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.

50. World Health Organization. MONICA Project: MONICA Manual (1990 update). Ginebra: World Health Organisation, 1990.

51. Löwel H, Keil U, Koenig W, Hörmann A, Lewis M, Heinz-Dieter B, WHO-MONICA Project. Morbidity and mortality of myocardial infarction in the MONICA study area Augsburg in 1985. *Sozial Präventiv Medizin* 1988; 33: 17-21.

52. The Principal Investigators of the MONICA Project. WHO MONICA Project: geographic variation in mortality from cardiovascular diseases. Baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality. *World Health Statist Quart* 1987; 40: 171-184.

53. Desarrollo de la Ley orgánica 5/1992 de 29 de octubre sobre tratamiento autorizado de datos de carácter personal (LORTAD): Real Decreto 1332/1994. Madrid: Boletín Oficial del Estado, 20 de junio 1994.

54. Garnick DW, DeLong ER, Luft HS, for the Ischemic Heart Disease Patient Outcomes Research Team. Measuring hospital mortality rates: are 30 days data enough? *Health Serv Res* 1995; 29: 679-695.

55. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1.383-1.389.

56. Shepherd J, Codde SM, Ford I, Isles C, Lorimer AM, McFarlane PW et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.301-1.307.

GLOSARIO

Cohortes, estudio de: estudio observacional, generalmente prospectivo, en el que un conjunto de sujetos, algunos de los cuales están expuestos a un factor (de riesgo o protector) son seguidos durante el período de tiempo necesario para que ocurra un acontecimiento de interés (curación o aparición de una enfermedad, etc.). Su objeto es evaluar la relación entre el factor y el acontecimiento de interés.

Efectividad: grado de rendimiento o utilidad de una intervención diagnóstica o terapéutica en condiciones asistenciales habituales.

Eficacia: grado de rendimiento o utilidad de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica en condiciones asistenciales ideales (experimentales).

Ensayo clínico: procedimiento experimental en que se asigna aleatoriamente a los pacientes a un tratamiento o tratamientos cuya eficacia se desea comparar con la un tratamiento estándar o con la administración de placebo.

Exactitud: capacidad de una técnica de medición de reflejar el valor real de lo medido. Debe estar exenta, por lo tanto, de sesgos de medida o de observación.

Incidencia acumulada (o de ataque), tasa de: proporción (por 100.000 habitantes y año generalmente) de una población que presenta una enfermedad. También llamada tasa de ataque.

Incidencia, tasa de: proporción (por 100.000 habitantes y año generalmente) de una población que presenta por primera vez una enfermedad.

Letalidad: proporción (en porcentaje) de sujetos que fallecen entre los que presentan una enfermedad (generalmente dentro de los 28 días desde el inicio de los síntomas en el infarto de miocardio).

Mortalidad, tasa de: proporción (por 100.000 habitantes y año generalmente) de una población que muer-

re a consecuencia de una enfermedad o conjunto de enfermedades.

Muestreo aleatorio: método de selección de participantes en un estudio que garantiza que cada individuo candidato tenga exactamente la misma probabilidad de ser escogido.

Muestreo de conveniencia: método de selección de participantes en un estudio que aprovecha determinadas circunstancias que facilitan el acceso a los sujetos.

Precisión: capacidad de un método de medición de obtener resultados similares cada vez que se repite la medida de un valor de referencia. Se contrapone a la *dispersión*.

Registro poblacional: proceso en el que se recogen de forma sistemática y organizada un conjunto de datos de todos los casos de una determinada enfermedad

(o que presenten un acontecimiento de interés) ocurridos entre los residentes en una zona geográfica bien delimitada.

Registro hospitalario: proceso en el que se recoge de forma sistemática y organizada un conjunto de datos de todos los casos de una determinada enfermedad ingresados en uno o varios hospitales.

Validez interna: grado de precisión y de exactitud de las mediciones efectuadas en un estudio.

Validez externa: grado de representatividad de la muestra de sujetos empleada en un estudio respecto de la población a la que se desea extrapolar sus resultados.

Validez de un estudio: conjunto de cualidades metodológicas de un estudio que permiten reconocer la fiabilidad de sus resultados. Se compone de la *validez interna* y de la *validez externa*.