

racterísticas fenotípicas a partir de los resultados de investigaciones científicas constituye un reto creciente. En los últimos años se ha avivado la esperanza de que la genómica permita establecer la etiología de algunas enfermedades sin el efecto de factores de confusión o sesgos, más frecuentes en estudios epidemiológicos. En la década de 1960 se establecieron lineamientos específicos para inferir el efecto causal de las asociaciones a partir de investigaciones observacionales. Sin embargo, esos lineamientos no responden a las necesidades de la epidemiología genética.

En este artículo se presentan las guías consensuadas de los criterios para evaluar los datos epidemiológicos relacionados con asociaciones genéticas y se proponen directivas temporales para analizar el rigor de los datos recopilados mediante las técnicas de epidemiología genética.

Se propone un índice semicuantitativo para evaluar la cantidad de información según tres parámetros (volumen de información, grado de replicación y protección de sesgos) y un sistema de evaluación de la credibilidad epidemiológica en tres niveles (fuerte, moderado y débil).

El volumen de información (grande, moderado o pequeño) se define a partir del tamaño de la muestra, el poder o la tasa de hallazgos falsos. La fortaleza variará según el tamaño de la muestra del grupo genético de interés menos frecuente: a) una muestra mayor de 1 000 individuos (número total de casos y controles con una relación de 1:1); b) una muestra de 100 a 1 000 individuos; y c) una muestra menor de 100.

El grado de replicación (amplio: al menos un metaanálisis bien realizado con poca inconsistencia entre estudios; moderado: un metaanálisis bien realizado con algunas limitaciones metodológicas o inconsistencias moderadas entre estudios; y sin asociación: no hay réplicas independientes, las réplicas no funcionaron, estudios dispersos, metaanálisis deficiente o inconsistencias mayores). Las inconsistencias entre estudios implican consideraciones estadísticas (como las definidas por los valores de α^2 , en los que valores de 50% o más se consideran inconsistencias grandes y de 25–50% se consideran moderadas) y epidemiológicas por la similitud/ estandarización o al menos la armonización del fenotipaje, el genotipaje y los modelos analíticos de los estudios.

En cuanto a la protección de sesgos, se debe tener en cuenta si: a) en caso de haberlos, pueden afectar la magnitud de la asociación pero no su existencia misma; b) no es evidente que haya sesgos capaces de afectar la asociación en sí, pero hay una considerable falta de información; y c) hay considerables sesgos posibles o demostrables que pueden determinar la presencia o ausencia de la asociación. Una buena protección es cuando los sesgos en las mediciones fenotípicas, genotípicas, de factores de

Lineamientos para evaluar la verosimilitud de las asociaciones genéticas

Evaluar la verosimilitud de la asociación entre variaciones genéticas y algunas enfermedades o ca-

confusión y de selección no son elevados y no hay otros sesgos demostrables en el diseño, el análisis o la recopilación de datos que puedan invalidar la asociación establecida. Una protección media sería cuando no se observan sesgos fuertes, pero no hay certeza de que se hayan minimizado otras fuentes de sesgos, debido a falta de información sobre el fenotipaje, el genotipaje o los factores de confusión. Teniendo en cuenta que no es posible descartar por completo la presencia de sesgos ocultos, en todos los casos se debe utilizar el calificativo de “probable”.

Aunque el panel alcanzó consenso sobre el esquema de valoración de los datos epidemiológicos, no llegó a un acuerdo en cuanto a establecer una guía con este mismo grado de detalle para evaluar la plausibilidad biológica y la relevancia clínica. Se necesitarán investigaciones empíricas y lograr el consenso necesario para desarrollar un modelo integrado que combine los datos epidemiológicos y biológicos. Esto es de la mayor importancia en la situación actual de rápido desarrollo de las investigaciones de los factores genéticos en el mundo. (Ioannidis JPA, Boffetta P, Little J, O'Brien TR, Uitterlinden AG, Vineis P, et al. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. *Intl J Epidemiol.* 2008;37:120–32.)