

Estudios epidemiológicos analíticos: Cohortes y casos-controles

En el tema anterior abordamos la aproximación metodológica descriptiva. En este tema abordaremos otra de las aproximaciones mencionada en el capítulo anterior, la analítica. Recordamos que la **aproximación analítica** va más allá de la descripción del fenómeno, en términos de la distribución y patrones de ocurrencia de ese fenómeno.

Generalmente los estudios analíticos surgen como respuesta a preguntas o "hipótesis" que se formulan a partir de las informaciones obtenidas con estudios de tipo descriptivo, e intentarán analizar las posibles razones (a veces causas) que están en el origen de esos patrones, teniendo en cuenta que siempre deben partir y formular una hipótesis, siendo fundamental contrastar la hipótesis de partida.

Los estudios analíticos pueden clasificarse a su vez en:

- Estudios de Cohortes.
- Estudios de Casos-Control.

Vamos a profundizar en cada uno de ellos.

Estudios de Cohortes.

Características definitorias.

Son estudios observacionales, en el que se no se manipula el factor o variable de estudio, sino que se observa lo que ocurre con ese factor en la realidad. Son a la vez estudios longitudinales, ya que no dan un corte en el tiempo, sino que se observa el fenómeno a lo largo de un periodo de tiempo, generalmente largo.

También se les denomina estudios de seguimiento, "FOLLOW-UP", prospectivos, o de incidencia.

A pesar de que con frecuencia son también denominados estudios prospectivos, los estudios de cohortes pueden ser prospectivos y retrospectivos dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la presencia de la enfermedad. En los retrospectivos tanto la exposición como la enfermedad ya han sucedido cuando el estudio se inició. En los prospectivos la exposición pudo haber ocurrido o no, pero desde luego lo que aún no ha sucedido es la presencia de la enfermedad. Por tanto se requiere un período de seguimiento en el futuro para determinar la frecuencia de la misma.

Antes de proceder a definir las características básicas de este tipo de estudios definiremos lo que es una cohorte.

Una cohorte es un grupo, en nuestro caso un grupo de personas, que a pesar de las diferencias que puedan existir, presentan al menos una característica común. Las mujeres, los nacidos en el año 1957, el colectivo de enfermería de un hospital, los fumadores, las mujeres seropositivas, los trabajadores sometidos a asbestos, los supervivientes de Chernobyl, etc. son algunos ejemplos de cohortes.

Aproximación al diseño de los estudios de cohortes

El muestro o selección de los sujetos se hace en relación a la exposición o no al factor de estudio. En este tipo de estudio los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor. Se parte de un grupo de sujetos (o dos grupos), que al inicio del estudio todos están libres de la enfermedad de interés (no quiere decir libres de toda enfermedad o sanos) y son seguidos durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa, es decir, el número de personas que en cada uno de los grupos contrae la enfermedad en estudio.

Cuando partimos de dos grupos de sujetos o dos cohortes, todos ellos libres de la enfermedad en estudio, un grupo será el expuesto al presunto factor de riesgo y el otro estará libre de tal exposición (no expuesto)

Para la selección de la cohorte expuesta se suelen utilizar grupos:

- Con riesgos especiales (descendientes de Hiroshima, Chernobyl, pacientes con el síndrome tóxico, etc.)
- Que presentan condiciones o recursos especiales como por ejemplo médicos (estudio de Doll y Hill con aproximadamente 41.000 médicos de ambos sexos en el Reino Unido, entre los años 1951 y 1961 sobre la mortalidad y el hábito de fumar)
- Cohortes geográficas (ejemplo el estudio realizado por Dawber y Kannel en la comunidad de Framingham, Massachussets (EEUU) con 28.000 habitantes para estudiar la mortalidad por patología coronaria.)

En cuanto a la selección de la cohorte no expuesta podemos pensar en población general o bien población de las mismas características que la expuesta pero realizando comparaciones internas y externas.

Podemos decir que es como ver una película desde que comienza hasta el final. Los sesgos más frecuentes en este tipo de estudios suelen ser debidos al observador, al diseño a o las sujetos del estudio. Este tipo de estudios son de la suficiente complejidad para requerir, no sólo un equipo multidisciplinario que los aborde sino una cantidad de recursos suficientes para mantenerlos a lo largo del tiempo. Las ventajas y limitaciones de este tipo de estudio se presentan en la tabla nº I.

Ventajas estudios de cohortes	Desventajas estudios de cohortes
Son más fáciles de planificar	Coste elevado. Necesitan muchos recursos (son caros).
Permiten el estudio de varios efectos de una misma "causa" o factor de riesgo. (multiefectividad)	Son largos en el tiempo, lo cual afecta el consumo de recursos.
Son muy útiles para verificar asociaciones de causalidad, formular hipótesis de prevención	Hay que tener en cuenta los cambios que se puedan producir en los criterios y métodos diagnósticos a lo largo del tiempo
Permiten el cálculo de la incidencia en los expuestos y los no expuestos.	Presentan gran dificultad en la ejecución
Permiten estimar con mayor facilidad el riesgo relativo (y el atribuible).	Son difícilmente repetibles
Las relaciones que se descubren pueden ser consideradas como causales	No son útiles (realmente son ineficientes) en enfermedades raras, de poca incidencia
Se puede obtener información, incluso de los muertos.	Son problemáticos en enfermedades con un periodo de inducción largo.
Permiten un mayor control de los sesgos en general y en particular en la medición de la exposición.	Requieren grandes poblaciones por la posibilidad de pérdidas en el seguimiento de los sujetos de estudio
Podríamos decir que es como realizar "experimentos" en condiciones naturales.	

Para hacer más comprensible este tema vamos a pensar en algunos casos concretos que guarden relación con algún problema de salud frecuente en nuestro medio.

Pensemos por ejemplo en la osteoporosis, como sabemos, un problema de salud más frecuente en mujeres. Desearíamos conocer que factores pueden favorecer o prevenir la aparición de esta enfermedad. Hemos escuchado que el consumo de calcio en una determinada edad parece ser un factor protector frente a este problema, pero consideramos que deben existir otros factores, más ligados al estilo de vida y que puedan influir en la prevención o aparición del problema, entre ellos la realización de ejercicio físico de manera sistemática.

Para valorar la incidencia de osteoporosis y la asociación de la misma con la realización o no de ejercicio físico deberíamos llevar a cabo un estudio de cohortes.

Pensemos en otro ejemplo. Deseamos realizar un estudio sobre enfermedades cardiovasculares en mujeres de una determinada zona de salud y sabemos por estudios de prevalencia anteriormente realizados en nuestra zona, que parece existir correlación positiva entre la enfermedad cardiovascular y la anticoncepción hormonal.

Se deciden destinar recursos suficientes y prolongados en el tiempo para realizar un estudio de cohortes en nuestra zona de salud.

Tomamos como población total del estudio al grupo de mujeres de entre 30 y 45 años, registradas en los diferentes centros de salud, que existen en el área de salud y que de forma voluntaria deseen participar. Para no extendernos mucho, no explicaremos aquí el proceso de contacto y selección de las mismas, dando por supuesto que se realiza de acuerdo a un método adecuado. Este gran grupo de mujeres lo dividimos a su vez en dos grupos:

La cohorte expuesta: constituida por las mujeres que utilicen como método de planificación familiar los anticonceptivos hormonales.

La cohorte no expuesta: constituida por las mujeres que no utilicen este método de planificación familiar o no utilicen ninguno.

Decidimos seguir a este grupo durante cuarenta años. Al concluir el estudio procedemos a realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos y a encontrar cuantas asociaciones estimemos convenientes. Calcularemos cuantas de ellas han desarrollado la enfermedad en los dos grupos, es decir, conoceremos la incidencia en las expuestas y en la no expuestas; también podremos calcular el riesgo relativo, el riesgo atribuible, el exceso de riesgo, etc.

Dado que dedicaremos varios temas al análisis de datos epidemiológicos, volveremos a retomar el tema en esos apartados.

Como podemos imaginar las dificultades de seguimiento de este tipo de mujeres es compleja y presenta problemas, ya que a pesar de que todas ellas decidan participar en el estudio al inicio, puede ocurrir que abandonen el estudio por cansancio, cambio de domicilio, etc. También puede ocurrir que las mujeres que tomaban anticoncepción hormonal al inicio la abandonen por cualquier motivo, lo cual no importa ya que se anotará el tiempo en que esa persona ha participado en el estudio dentro del grupo de expuestas.

Puede darse el caso contrario, personas que al inicio del estudio no utilizan anticoncepción oral y deciden optar por ella a lo largo del estudio, en este caso dejaría de pertenecer al grupo de no expuestas y debemos pensar si se incorpora al grupo de expuestas.

En este tipo de estudio debe ser muy riguroso el control de los diferentes factores que pudieran influir en la aparición o no de enfermedad cardiovascular. La edad, la alimentación, el ejercicio, los hábitos nocivos, consumo de fármacos, tipo de trabajo y vida, otras patologías, etc., son variables importantes a tener en cuenta, ya que no debemos olvidar que lo que pretendemos es demostrar que la anticoncepción hormonal es un factor de riesgo (algunas personas lo denominarían causa) de la enfermedad cardiovascular o que es un factor de riesgo mayor que el resto de las variables anteriormente descritas.

Algunas preguntas que nos pueden surgir frente a este tipo de estudio:

- ¿Se pueden ir incorporando nuevas personas a medida que avanza el estudio? Sí, es posible, dejando muy claro el inicio de la participación y el tiempo de participación en la misma.
- ¿La cantidad de gente que participa en la cohorte expuesta debe ser la misma que la de la cohorte no expuesta? No, no es necesario, aunque es conveniente contar con poblaciones similares.
- ¿Que ocurre con la gente que abandona el estudio? Se indicará el tiempo en que participó en el mismo.

Estudios de casos y controles

Características definitorias

Son estudios observacionales, en el que no se manipula el factor o variable de estudio, sino que se observa lo que ocurre con ese factor en la realidad. Son analíticos ya que van más allá de la búsqueda de patrones.

Son a la vez estudios longitudinales, ya que no dan un corte en el tiempo, sino que analizan un periodo más o menos largo de la enfermedad del sujeto y la dirección de este análisis es hacia atrás (retrospectivos).

Se conocen también como estudios de casos-testigo, casos-comparación, retrospectivos, o trhoc (cohort al revés).

Este tipo de estudio identifica a personas con una enfermedad (u otra variable de interés) que estudiemos y los compara con un grupo control apropiado que no tenga la enfermedad. La relación entre uno o varios factores relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles. A este tipo de estudio, que es de los más utilizados en la investigación, se le podría describir como un procedimiento epidemiológico analítico, no experimental, con un sentido retrospectivo, ya que partiendo del efecto se estudian sus antecedentes, en el que se seleccionan dos grupos de sujetos llamados casos y controles según tengan o no la enfermedad.

Aproximación al diseño de los estudios de casos-control.

El muestreo o selección de los sujetos se hace en relación con la enfermedad o efecto. En este tipo de estudio los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de enfermedad. Se parte de dos grupos de sujetos unos padecen la enfermedad (son los casos) y otros carecen de ella (son los controles). A partir de aquí investigamos hacia atrás sobre las características que en principio puedan guardar relación con la enfermedad. Los grandes temas que se deben abordar al realizar un estudio de casos y controles son: la correcta selección de los casos y más en concreto de los controles, así como las fuentes de información sobre la exposición y la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que:

- a. La función del grupo control es estimar la proporción de exposición esperada en un grupo que no tiene la enfermedad.
- b. Los controles deben ser representativos de la población de donde provienen los casos. Los casos y los controles no deben entenderse como dos grupos representativos de dos poblaciones distintas, sino como dos grupos que proceden de una misma población.

Para la selección de los casos tenemos que tener en cuenta algunos elementos:

- a. Establecer de forma clara y explícita la definición de la enfermedad y los criterios de inclusión.
 - Definición de caso: por criterios clínicos, de laboratorio, epidemiológicos, etc.
 - Clasificación de casos: sospechosos, probable, confirmado.
 - Se pueden incluir: formas leves, severas o ambas.
- b. Los casos deben ser incidentes ya que los casos prevalentes cambian sus hábitos en relación con la exposición. Los casos prevalentes pueden ser los sobrevivientes de casos incidentes y la supervivencia puede estar relacionada con la exposición.

Para la selección de los controles hay que tener en cuenta algunas características:

- Deben presentar las mismas características que los casos, excepto que no padecen la enfermedad o problema de salud en estudio.
- Los controles deben ser comparables a los casos en el sentido de haber tenido la misma probabilidad de haber estado expuestos.
- Debemos obtener las mismas informaciones, con la misma metodología, que los casos.
- En ambos grupos (caso y controles) debemos eliminar el efecto posible de otros factores diferentes.
- Es importante (si es posible) ignorar la identidad de los casos y los controles, con el objetivo de eliminar los sesgos.
- Es importante tener en cuenta que las limitaciones económicas no deberían obligarnos a reducir el número de exámenes realizados en los controles.

Para seleccionar casos y controles se utilizan diversas fuentes: fuentes hospitalarias, consultas médicas, población general, población de zonas geográficas concretas. Registros diversos, grupos con características especiales, etc.

Los sesgos más frecuentes en este tipo de estudios suelen ser debidos al observador, fundamentalmente en la selección de los sujetos de estudio.

Son, a diferencia de los estudios de cohortes, como una película que vemos el final y desde este final vamos viendo la película hacia adelante.

Las ventajas y limitaciones de este tipo de estudio se pueden ver en la tabla nº II

Ventajas de los estudios casos- controles	Desventajas de los estudios casos-controles
<ul style="list-style-type: none"> -Son más fáciles de ejecutar. -Son cortos en el tiempo -Son relativamente menos costosos que los estudios de seguimiento. -Son útiles (y eficientes) en enfermedades raras (de baja incidencia) -Son más fácilmente repetibles -Permiten la exploración simultánea de varios factores de riesgo para una determinada enfermedad (multicausalidad) 	<ul style="list-style-type: none"> -Es difícil constituir un buen grupo de controles -No permiten una estimación directa de la incidencia en los expuestos y en los no expuestos. -La estimación del riesgo es más deficiente que en los estudios de cohortes. -Las relaciones que se descubren difícilmente pueden ser catalogadas de causales. -Son poco útiles cuando la frecuencia de exposición al factor investigado es muy baja. -La secuencia temporal entre exposición y enfermedad no siempre es fácil de establecer. -Es difícil delimitar de forma clara el tiempo de exposición etiológica -La supervivencia de los casos es un aspecto a tener en cuenta. Puede ocurrir que el estudio se inicie y la persona ya esté muerta. -La documentación utilizada (generalmente historia clínica) suele ser incompleta y haya que recurrir con frecuencia a realizar otras técnicas (entrevistas) para investigar sobre ciertos aspectos del pasado y con frecuencia el sujeto se olvida. -Es más fácil la introducción de sesgos de selección y/o información.

Para hacer más comprensible este tema y tal como hicimos en los estudios de cohortes vamos a pensar en algunos casos concretos, de hecho vamos a reflexionar sobre los mismos supuestos.

Pensemos en las enfermedades cardiovasculares en mujeres de una determinada zona de salud, conociendo, como en el caso anterior, que estudios anteriores indican que parece existir correlación positiva entre la enfermedad cardiovascular y la anticoncepción hormonal.

No es posible destinar recursos suficientes y prolongados en el tiempo para realizar un estudio de cohortes en nuestra zona de salud por lo que decidimos optar por un estudio de casos-control.

Tomamos como población total del estudio al grupo de mujeres de entre 45 y 70 años, registradas en los diferentes centros de salud, que existen en el área de salud. Como base de información tenemos las historias clínicas de estas mujeres.

Si la población es muy grande y el estudio no permite abordar la totalidad procederemos a un muestreo probabilístico.

Se analizarán dichas historias y con ellas se diferenciarán dos grupos.

El grupo de casos: constituido por las mujeres que estén diagnosticadas de patología cardiovascular. Evidentemente antes habrá que haber definido con claridad lo que se entiende por caso, tal y como se indicó anteriormente.

El grupo de controles: constituido por las mujeres que no estén diagnosticadas de patología cardiovascular.

Procedemos a analizar las historias clínicas de ambos grupos de mujeres. Es fundamental definir con claridad el factor de estudio, en nuestro caso la anticoncepción hormonal. Debemos definir también otros factores que consideremos relevantes para la asociación que pretendemos encontrar: edad, hábitos nocivos, alimentación, ejercicio, otras patologías, etc.

Al concluir el estudio procedemos a realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos y a encontrar cuantas asociaciones estimemos convenientes. Calcularemos frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y cuantas asociaciones estimemos convenientes, también podremos calcular la *od ratio*, la proporción atribuible, etc.

Dado que dedicaremos varios temas al análisis de datos epidemiológicos, volveremos a retomar el tema en esos apartados.

Como podemos observar, y frente al estudio de cohortes, las dificultades de ejecución de este estudio son menores, no necesitamos seguirlos en el tiempo, necesitamos menos recursos, etc.

Las dificultades fundamentales estarán en una buena definición y selección de los casos y los controles y, sobre todo, nos podemos encontrar que las historias clínicas seleccionadas no dispongan de suficiente información sobre las variables o características que nos hemos planteado abordar, con lo cual quizás sea necesario definir algún otro método de recogida de esa información, lo cual evidentemente complica el estudio y lo prolonga.

Algunas preguntas que nos pueden surgir frente a este tipo de estudio:

¿Se pueden ir incorporando nuevas personas a medida que avanza el estudio? No, no tiene sentido, excepto en el caso de que en el análisis de historias clínicas nos encontremos que hay muy pocas mujeres que presentan el factor de estudio, es decir muy pocas utilizadoras de anticoncepción hormonal

¿La cantidad de gente que pertenece al grupo control debe ser la misma que la del grupo experimental? No, no es necesario, aunque es conveniente contar con poblaciones similares.

¿Hay que contar con el consentimiento de la población en estudio? Aquí nos encontramos con diferentes posiciones, algunos piensan que en principio no sería necesario, otros opinan que sí. Nosotros somos de la opinión de que el consentimiento informado es necesario.

Bibliografía utilizada en el tema de estudios analíticos

1.- Carol Back. Llopis, Najera, Terris, etc." Parte III. " Estudios de casos y testigos" " Estudios de cohortes. En " El Desafío de la epidemiología". Publicación Científica n 505. OPS. 2º Edi. Washington 1991. pag 492-781

2- Milos Jenicek. Robert Cleroux . Capitulo 8 " Metodos cuantitativos en epidemilogia analitica" En Milos Jenicek. Robert Cleroux " Epidemiología, principios y técnicas" 1 ed.. Masson Salvat. Barcelona 1993. pag 155-178

3.- Compilación por Angel Gonzalez Trompeta. Capitulo 7 Garcia J, " Tipos de estudios epidemiológicos". En " Fundamentos de Enfermería en Atención primaria" 1º edición. Ed Síntesis. Madrid. 1994. pag 103-110.

4- Carrasco J.L. Capitulo 7 " Conceptos estadísticos en epidemiología" En " El método estadístico en la investigación médica". Ed Ciéncia . Madrid 1995. Pag 437-444.

5.- Em Fisterra.com . Pita Fernández S. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña Epidemiología. Conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid; DuPont Pharma, S.A.; Unidad de epidemiología Clínica, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante: 1995. p. 25-47. (Actualizado 28/02/2001).

6, Villar, F; Banegas, J.R; Gonzalez J; M. Moreno, J.M; R. Artalejo, F " Diseño y análisis epidemiológico"
. En Revista Rol de Enfermería nº 112 Página 13-17.

Otra Bibliografía sobre el tema

- 1- Jenicek M., Cleroux R. Epidemiología: la lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson; 1996.
- 2- Armijo R.R. Epidemiología básica en Atención primaria de salud. Madrid: Díaz de Santos; 1993.
- 3- Rothman K.J. Epidemiología Moderna. Madrid: Ediciones Días de Santos; 1987.
- 4- Sackett DL., Haynes RB., Guyatt GH., Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
- 5- Fletcher RH., Fletcher SW., Wagner EH. Epidemiología clínica. 2ª ed. Barcelona: Masson-Williams & Wilkins; 1998.
- 6- Susser M. Conceptos y estrategias en epidemiología. El pensamiento causal en ciencias de la salud. México: Biblioteca de la Salud; 1991.