

# Hablemos de...

## Estudios de cohortes y de casos y controles: qué podemos esperar de ellos

ANTONIO GONZÁLEZ Y LUIS ALBERTO GARCÍA-RODRÍGUEZ  
Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE). Madrid. España.



### Puntos clave

Los estudios epidemiológicos se dividen en experimentales y observacionales.

Los estudios experimentales, y dentro de ellos los EECC, representan la mejor manera de evaluar la causalidad de una asociación.

En ocasiones no es factible usar un diseño experimental y se recurre a los estudios observacionales que tienen como principal limitación los factores de confusión.

Los estudios de cohortes y de casos y controles representan el paradigma de los estudios observacionales.

Estos estudios son similares a pesar de usar métodos de selección de pacientes distintos.

## Introducción

La epidemiología tiene como objetivo principal estudiar la distribución de las enfermedades en las poblaciones y determinar sus agentes causales. Para ello, la metodología epidemiológica ha desarrollado a lo largo de su evolución diferentes diseños de estudios que permiten evaluar una asociación entre un factor de riesgo o de protección y un determinado estado de salud. En general podríamos clasificar los estudios epidemiológicos en dos tipos: los estudios experimentales, en los cuales los investigadores determinan el grado y tipo de exposición de los sujetos, y los estudios no experimentales –también llamados observacionales–, en los que las circunstancias externas a la intervención del investigador determinan la exposición de los sujetos, es decir, los investigadores se limitan a “observar” cómo esta exposición se asocia con ciertas enfermedades o estados de salud.

Los estudios epidemiológicos se dividen en experimentales y observacionales según el control que se tenga sobre la asignación de la exposición de interés.

Dentro de los estudios experimentales se encuentran los ensayos clínicos (EECC) en los que la exposición se asigna de manera aleatoria. En una jerarquía para evaluar causalidad de los diferentes diseños de estudios epidemiológicos, los EECC ocuparían el lugar más alto debido a la asignación aleatoria de la variable de exposición principal. No obstante, no siempre es factible (por razones éticas, prácticas o económicas) acudir a ellos a la hora de intentar responder a una pregunta o probar una hipótesis.

La alternativa a este diseño la constituyen los estudios observacionales, que son los que tradicionalmente se han identificado como estudios epidemiológicos. Dentro de ellos están los estudios de cohortes y los de casos y controles. Ambos ocuparían el siguiente escalafón en esa jerarquía de validez de estudios, y en estas páginas vamos a intentar analizar sus similitudes, diferencias, ventajas e inconvenientes.

## Estudios de cohortes

El diseño de un estudio de cohortes supone la separación de un conjunto de sujetos en dos grupos según se consideren expuestos o no expuestos al factor que se pretende estudiar. Estos dos grupos de individuos o cohortes son seguidos a lo largo del tiempo hasta que desarrollen la enfermedad o estado de salud que constituye el evento en estudio. Aunque técnicamente los EECC pueden considerarse estudios de cohortes en los cuales se asigna de forma aleatoria la exposición que tendrá cada individuo, el término “estudio de cohorte” se emplea casi exclusivamente para referirse a su análogo observacional.

Para evaluar si la exposición a un factor está asociada a un determinado estado de salud, se compara la incidencia del evento en las dos cohortes (expuestos y no expuestos) a lo largo de un tiempo. Por ejemplo, si se pretende estudiar la asociación entre hemorragia digestiva alta (HDA) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compararíamos la incidencia de HDA en la cohorte expuesta a AINE con la incidencia en la cohorte de los no expuestos. Esta comparación puede ser en términos absolutos (diferencia de tasas de incidencia) o en términos relativos (razón de las tasas de incidencia o riesgo relativo). En determinados casos, la exposición a un factor es variable a lo largo del tiempo. Cuando esto ocurre, una persona puede estar expuesta durante un período para luego dejar de estarlo o viceversa; éste es el caso típico del consumo

Los estudios de cohortes y los de casos y controles constituyen el paradigma de los estudios observacionales.

La diferencia fundamental entre estos dos tipos de estudios radica en el método de selección de los sujetos de estudio, que en los primeros se basa en el grado de exposición y en los segundos en el evento de interés.

de medicamentos. El método para analizar correctamente esta exposición consiste en dividir el “tiempo” de esa persona durante su permanencia en el estudio, asignando parte del tiempo a la cohorte de expuestos y parte a la de no expuestos introduciendo así el concepto de persona-tiempo<sup>1</sup>.

Existen cohortes de muy diversos orígenes. Una cohorte puede representar desde una muestra de la población general en un lugar determinado geográficamente (p. ej., cohorte de Framingham)<sup>2</sup> a un grupo de trabajadores pertenecientes a una industria o un grupo de pacientes con una exposición (p. ej., hipertensos tratados). Algunas cohortes seleccionan a individuos de los que se espera un alto grado de colaboración para minimizar las pérdidas y aumentar la calidad de los datos recogidos. Es el caso de la cohorte de enfermeras de la Universidad de Harvard<sup>3</sup> o la cohorte de voluntarios de la Sociedad Americana del Cáncer<sup>4</sup>. Existen cohortes que fueron establecidas hace años y que mantienen un seguimiento regular de sus miembros. Aunque en su día fueron diseñadas para un estudio concreto, normalmente con el paso del tiempo sus usos se van ampliando y llegan a ser una valiosa fuente de datos para múltiples enfermedades<sup>2</sup>. Otras cohortes que se han utilizado son las llamadas históricas (p. ej., supervivientes a la bomba atómica de Hiroshima)<sup>5</sup>.

## Estudios de casos y controles

Muchos autores consideran el estudio de casos y controles como uno de los principales avances de la epidemiología moderna<sup>6</sup>. El método de selección de los participantes en el estudio es de alguna manera opuesto al de un estudio de cohortes. En lugar de identificar a los individuos expuestos y no expuestos, los estudios de casos y controles identifican a las personas que han tenido un evento (casos de HDA en nuestro ejemplo) y a un grupo de personas que no lo han desarrollado (controles) y que son idealmente una muestra aleatoria de la población general en la que se originaron los casos. Seguidamente se averigua cuál era el grado de exposición (p. ej., si estaba o no tomando AINE) de cada individuo con anterioridad a la fecha del evento en los casos y una fecha aleatoria en los controles. El grado de exposición de los casos se compara con el grado de exposición de los controles. Un concepto clave para entender el diseño de este tipo de estudio es que el grado de exposición de los controles representa el grado de exposición de la población general a la que pertenecen los casos. Se compara, por tanto, la exposición en los casos con la exposición en una muestra aleatoria de la población general. Identificar la población de la que surgieron los casos no es tarea fácil. Se define a esta población como todos aquellos individuos que de haber desarrollado el evento de interés habrían sido considerados como casos en el estudio. Por ejemplo, si los casos provienen de los ingresos en un determinado hospital a causa de una HDA, la población general de la que surgieron los casos serían todos aquellos individuos que de haber experimentado una HDA habrían acudido a ese centro.

La selección de controles será mucho más sencilla y válida cuando los casos pertenezcan a una cohorte que fue perfectamente definida y enumerada con anterioridad a la aparición de los casos. Un muestreo aleatorio de las personas en esa cohorte sería el grupo control ideal. Esto es lo que denominamos un estudio de casos y controles "anidado" en una cohorte, ya que tanto los casos como los controles pertenecen a la misma cohorte o población fuente que está bien definida, en la cual estudiamos a todos los casos que surjan en esa cohorte, por un lado, y como controles solamente una muestra "verdaderamente" aleatoria de la cohorte.

La medida de asociación típicamente usada en los estudios de casos y controles es la *odds ratio* (OR). Esta medida en el caso concreto de los estudios "anidados" es siempre un estimador válido del riesgo relativo que se habría obtenido en un estudio de cohortes<sup>6</sup>. Mas allá de la deducción matemática de esta propiedad de las OR, varios estudios han demostrado esto empíricamente<sup>7</sup>. De lo cual se deduce que los resultados en un estudio de casos y controles "anidados" son virtualmente los mismos que los obtenidos en el correspondiente estudio de cohortes.

No obstante, estos estudios son equivalentes y los resultados derivados de uno y otro son teóricamente los mismos.

Un factor de confusión es una variable que, estando asociada tanto al factor de exposición como al evento de interés, induce un resultado erróneo.

## Fuentes de información

Una característica que define a un estudio más allá de su diseño (cohortes o casos y controles) es la fuente de información que se utiliza para identificar a los sujetos del estudio. Según la naturaleza de esta fuente, los estudios se dividen en estudios de campo y estudios que utilizan datos ya existentes, como por ejemplo bases de datos médicas. En un estudio de campo se decide qué información recoger acerca de los sujetos del estudio durante la elaboración del protocolo y la información se reúne siempre después del inicio del estudio (aunque se refiera a información sobre acontecimientos pasados). Por el contrario, en los estudios que emplean bases de datos, generalmente la información disponible se recoge con anterioridad al diseño del estudio y, por tanto, viene limitada por lo que se recogió en su día. La utilidad de estas bases de datos

Los estudios experimentales (entre los que se encuentran los EECC) permiten establecer la causalidad de una asociación con mayor certeza (debido a la "ausencia" de factores de confusión).

## Inconvenientes y ventajas de los estudios observacionales

Antes de analizar sus ventajas sería interesante conocer qué problemas o limitaciones tienen estos estudios con respecto al patrón oro que representan los EECC. La limitación fundamental común a todos los estudios observacionales es la posibilidad de la existencia de los llamados factores de confusión. Volviendo a nuestro ejemplo anterior en el que pretendemos estudiar si la exposición a AINE está asociada a una mayor incidencia de HDA, consideraríamos como factor de confusión a una tercera variable que hiciera que el resultado obtenido fuera erróneo (que estuviera "confundido"). Para que esto ocurra es necesario que el factor de confusión esté asociado con la exposición y que, a su vez, esté relacionado con el evento. Un ejemplo de confusor sería el factor "historia previa de úlcera péptica". Es sabido que aquellos sujetos con historia de úlcera tienen más posibilidades de desarrollar HDA. Por otro lado, el hecho de que el sujeto tenga antecedentes de úlcera puede condicionar al médico su pauta de prescripción de AINE. Por ejemplo, si tener historia de úlcera previa hiciera que a estos pacientes no se les recetara AINE de forma sistemática, esto elevaría artificialmente la incidencia en los no expuestos, y podría inducir un resultado extremo que mostrara a los AINE como un factor de prevención de HDA. La asignación aleatoria del tratamiento elimina este problema porque en teoría (siempre

para su uso en epidemiología depende en parte del fin con el que fueron establecidas, ya que éste determinará en gran medida qué datos son recogidos, cómo están codificados y su calidad. Por ejemplo, en Estados Unidos, debido a la naturaleza de su sistema sanitario, las compañías aseguradoras reciben y abonan las facturas de los distintos servicios sanitarios recibidos por sus asegurados en hospitales, centros de salud, consultas de especialistas o farmacias con fines meramente administrativos. Estas compañías guardan esta información en una base de datos de tal manera que una vez eliminados los datos de identificación y comprobada la completitud de la información, así como su validez, se puede usar con fines de investigación<sup>8</sup>. Otras bases de datos se alimentan de los datos codificados a través de una historia clínica informatizada. Es el caso de la base de datos británica General Practice Research Database (GPRD) a la que aportan información registrada con ordenador cerca de

No obstante, los estudios observacionales representan una alternativa válida en numerosas situaciones.

Estas situaciones incluyen, entre otras, el estudio de efectos nocivos de una sustancia cuando existe evidencia de toxicidad o el estudio de poblaciones no incluidas en los ensayos clínicos.

dos mil médicos de atención primaria. El rasgo más distintivo de la GPRD es su carácter "integral" al contener datos de prescripción, enfermedades y problemas clínicos y resultados de pruebas complementarias. La GPRD contiene información que corresponde a unos treinta y cinco millones de personas-año, y con ella se han realizado más de doscientos trabajos publicados en revistas científicas<sup>9</sup>. En nuestro país está en marcha el proyecto BIFAP cuyo fin es crear una base de datos en atención primaria similar al GPRD para su futuro uso en investigación epidemiológica y específicamente en farmacoepidemiología<sup>10</sup>. En definitiva, con las bases de datos informatizadas se consigue elevar la validez de los estudios de casos y controles a la altura de los estudios de cohorte, porque permiten aplicar sin ambigüedades su fundamento teórico: que los controles sean una muestra aleatoria de la experiencia personal-tiempo de la población fuente de la que derivan los casos (estudio de casos y controles "anidado").

que el número de sujetos sea suficientemente grande) los dos grupos resultantes (expuestos y no expuestos) serán iguales en todo excepto en la exposición al factor que se trata de investigar. Esto implica que el número de individuos con historia de úlcera será aproximadamente el mismo entre los expuestos y entre los no expuestos, anulando así el efecto de este factor de confusión.

Por definición, todos los estudios observacionales comparten esta limitación y gran parte de los avances metodológicos en epidemiología se centran en cómo controlar o disminuir la influencia de estos factores de confusión, bien mediante el diseño (p. ej., restringiendo la población a sujetos con o sin historia previa de úlcera), bien mediante el análisis apropiado de los datos (p. ej., estratificación, estandarización, técnicas multivariantes, etc.).

Si bien metodológicamente el diseño ideal es el experimental (EECC), existen varias situaciones como antes indicamos brevemente en las que un estudio observacional es la mejor alternativa.

Cuando tratamos de investigar los efectos nocivos de la exposición a un agente, no es aceptable desde un punto de vista ético asignar a una persona dentro del marco de un estudio la exposición a ese agente. Éste es el caso del tabaco, en el que toda la evidencia alrededor de sus efectos cardiovasculares y carcinogénicos ha venido de estudios observacionales, ya que una vez que se detectó su fuerte asociación con cáncer de pulmón ningún comité ético pudo autorizar un EECC en el que se ex-

La principal limitación de los estudios observacionales es su vulnerabilidad al efecto de los factores de confusión.

pusiera a sujetos al humo del tabaco para estudiar sus efectos. Por otro lado, una crítica generalizada a los EECC es que, con el fin de tener el máximo poder estadístico posible, seleccionan a los sujetos del estudio hasta el punto de que dejan de representar correctamente a la población diana que va a recibir la exposición de interés. Frecuentemente se excluye a niños, ancianos, polimedicados, personas con otras enfermedades etc., lo que genera un vacío de evidencia en estos grupos que, agregados, pueden llegar a representar la mayoría de la población diana. Los estudios observacionales, sin embargo, permiten estudiar el efecto de determinados factores de exposición en las circunstancias normales de uso que suelen distar bastante de las "ideales" recogidas en un EECC.

En otras ocasiones, como cuando se evalúa la posible retirada de un fármaco del mercado por sus efectos adversos, se necesita una respuesta rápida para salvaguardar la salud de la población. En estas situaciones, un estudio observacional que use bases de datos informatizadas como fuente de información representaría la opción más ágil y por tanto más práctica. Otro papel que los estudios observacionales han jugado en el campo de la investigación biomédica es el de generadores de hipótesis. Con frecuencia los resultados obtenidos en estudios observacionales han motivado la realización de EECC (p. ej., estudios sobre aspirina en la prevención del infarto de miocardio) para confirmar o refutar los resultados obtenidos en estos estudios epidemiológicos.

## Conclusión

En definitiva, los estudios de cohortes y de casos y controles “anidados” son el paradigma de los estudios observacionales. Se puede afirmar que estos estudios representan una alternativa válida a los estudios experimentales. No obstante, debido a su mayor complejidad y a su mayor vulnerabilidad a los diferentes sesgos, se requiere un conocimiento avanzado en el campo de la metodología y el análisis epidemiológico para poder utilizarlos sin que lleven a resultados erróneos o de difícil interpretación.

Los estudios observacionales son fundamentales para generar hipótesis de causalidad, que idealmente deben confirmarse en los ensayos clínicos controlados.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Szklo M, Nieto FJ. Measuring disease occurrence. En: Epidemiology beyond the basics. Gaithersburg: Aspen Publishers Inc., 2000.
2. Dawber TR. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1980.
3. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer Fe, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med 1985;313:1044-9.
4. Garfinkel L. Selection, follow up, and analysis in the American Cancer Society prospective studies. Natl Cancer Inst Monogr 1985;67:49-52.
5. Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J, et al. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. J Am Geriatr Soc 1999; 47:189-95.
6. ●● Rothman KJ, Greenland S. Case-Control studies. En: Modern Epidemiology. 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
7. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole and other anti-ulcer drugs. BMJ 1994;308:503-6.
8. Saunders KW, Stergachis A, Von Korff M. Group Health Cooperative of Puget Sound. En: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 2.ª ed. John Wiley & Sons, Ltd, Seattle 1994.
9. García Rodríguez LA, Pérez-Guthann S, Jick S. The UK General Practice Research Database. En: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology. 3.ª ed. John Wiley & Sons, Ltd, Seattle 2000.
10. ● Proyecto BIFAP. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. [consultado agosto de 2002]. Disponible en: <http://www.bifap.org>



## Actualización **Hemorragia digestiva baja**

### Etiopatogenia

*Olga Merino, Javier Bustamante  
y José Ramón Fernández-Ramos*

### Técnicas Diagnósticas:

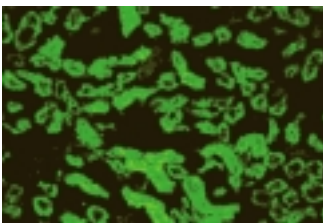
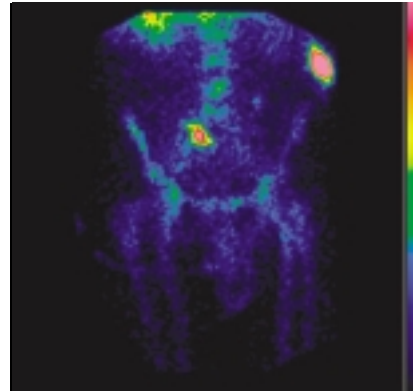
*Antonio José Hervas, Ángel González*

### Terapéutica

*Esteve Saperas*

### Estrategia práctica

*A. Naranjo*



### Implicaciones clínicas de la investigación básica

Anticuerpos anti-mitochondriales. ¿Valor patogénico o diagnóstico?

*Albert Parés*

### El lugar en terapéutica de...

Tratamiento de los calambres musculares en el paciente cirrótico

*Pablo Rubinstein, Juan G. Abralles y Juan Carlos García-Pagán*

### Revisión técnica diagnóstica

Colonoscopia virtual

*Mario Pagés, Marcelo Sánchez*



### Ensayos clínicos y práctica clínica

Los antagonistas de las benzodiazepinas en el tratamiento de la encefalopatía hepática

*Beatriz Mínguez, Juan Córdoba*

### Prevención de...

Diarrea del viajero

*Joaquim Gascon*

### Ventana a otras especialidades

Síndromes Tumorales familiares con afectación gastrointestinal y del sistema nervioso

*Avelina Tortosa y Isidre Ferrer*

### Hablemos de...

El consentimiento informado

*Mercedes Aldeguer y Enrique Cos*

