



Hay más casualidades que causalidades

González / Ventura

La epidemiología y los estudios observacionales de cohortes y de casos y controles

José Luis Peñalvo

La epidemiología es el estudio de la aparición de enfermedades en poblaciones humanas a partir del recuento de los episodios relacionados con la salud que presentan las personas en la relación con los grupos que existen de forma natural (poblaciones) y a los cuales pertenecen dichas personas.¹ La epidemiología clínica es una de las ciencias básicas en que se apoyan los médicos para la asistencia a los pacientes, y tiene como objetivo el desarrollo y la aplicación de métodos de observación clínica que den lugar a conclusiones válidas, evitando las equivocaciones derivadas del error sistemático y del azar.² La medicina basada en la evidencia es un concepto relativamente reciente, que se refiere a la aplicación de la epidemiología clínica a la asistencia de los pacientes y que incluye, entre otros aspectos, la revisión crítica de la información derivada de las investigaciones epidemiológicas para la toma de decisiones.³

El método epidemiológico

El método epidemiológico puede dividirse en fases. La primera de ellas, la fase descriptiva, tiene como objetivo la caracterización de los problemas de salud que existen en una determinada población, qué impacto tiene un problema determinado en dicha población y cuáles son sus patrones de aparición en cuanto a tiempo, lugar y población afectada. La epidemiología descriptiva nos sirve para componer una fotografía fija de un problema de salud pública. Dentro de esta área descriptiva, los estudios de prevalencia examinan a las personas que forman parte de una población en busca de un efecto o suceso de interés en un tiempo determinado. La fracción de población que presenta el efecto constituye la prevalencia de la enfermedad. Este tipo de estudios se denominan también estudios transversales o estudios de corte, ya que las perso-

nas son estudiadas en un momento del tiempo. Nos proporcionan información sobre la carga de la enfermedad y la magnitud de ésta, es decir, en una analogía con el periodismo, estos estudios contestan a las preguntas de quién, dónde y cuándo. Posteriormente, al definir la exposición (posible causa de la enfermedad o suceso) las preguntas serán por qué y cómo, y al definir el efecto la pregunta será qué. Hay tres indicadores básicos a la hora de estudiar la carga de una enfermedad: 1) la prevalencia, definida como el número de casos de una enfermedad determinada o exposición en una población y en un momento dado; 2) la incidencia, o los casos nuevos de una enfermedad en una población definida dentro de un plazo determinado (también denominada densidad de incidencia o tasa de incidencia), y 3) la mortalidad, o número de defunciones en una población por cada 1000 habitantes durante un periodo determinado (generalmente 1 año).

Una vez que el problema de salud pública se ha caracterizado, es función de la epidemiología generar hipótesis que expliquen los patrones hallados. La generación de hipótesis y su evaluación no dependen sólo de las observaciones realizadas, sino también del conocimiento de los resultados de estudios previos, así como de la integración del conocimiento de otras áreas científicas y, por último, de la intuición del investigador. El epidemiólogo pretende contestar a las mismas preguntas que un periodista, y el resultado final de un trabajo epidemiológico se podría comparar a generar una noticia. En el estudio de hipótesis se busca, generalmente, la causalidad. Al método para determinar las razones y causas de los datos observados se le denomina «inferencia causal», y es uno de los principales objetivos de la epidemiología. En esta fase de inferencia, se denomina «variable» (aquello que varía y puede medirse) a los atributos de los pacientes y a los episodios clínicos, y en un estudio típico de asignación de causalidad hay tres tipos de variables: una es una supuesta exposición o variable predictora (a veces denominada variable independiente), la otra es un efecto o evento (a veces denominada variable dependiente) y la tercera es un grupo de variables que pueden afectar a la relación de las dos primeras, y se

denominan variables extrañas, covariables y, en algunos casos, variables confusoras.

En resumen, el método epidemiológico es un proceso de estudio de hipótesis que expliquen los patrones de distribución de las exposiciones y los sucesos observados, eliminando aquellas que no sean concordantes con las observaciones. Así, las fases del proceso son: 1) generación de hipótesis; 2) diseño e implementación de estudios para generar variables y observaciones; 3) descripción de la distribución de las observaciones (análisis exploratorio de datos), y 4) inferencia o evaluación de la magnitud de la evidencia (análisis de datos confirmatorio).

Estudios de cohortes

La población analizada en un estudio de incidencia se denomina «cohorte». Una cohorte se define como un grupo de personas que tienen una característica en común en el momento en que se forma el grupo, y que son seguidas prospectivamente en el tiempo hasta que se produce el suceso objeto de estudio. Los estudios de cohortes también se conocen como longitudinales (participantes seguidos a lo largo del tiempo) y prospectivos (dirección del seguimiento, hacia delante). En este diseño, el riesgo o la incidencia de la enfermedad y el riesgo relativo (incidencia en expuestos frente a incidencia en no expuestos) se obtienen directamente.

En los estudios de cohortes se selecciona a los participantes en función de que presenten o no la exposición que interesa al investigador, quien a posteriori buscará el efecto propuesto en su hipótesis. Una cohorte es, por tanto, un grupo de personas definidas en un espacio de tiempo y un lugar determinado, con unas exposiciones definidas y en quienes los epidemiólogos tienen un efecto claro que buscar, asociado a esas exposiciones. La principal medida que se utiliza en un estudio de cohortes es el riesgo relativo: el número de veces que la incidencia de un efecto es mayor en los sujetos expuestos que en los no expuestos.

Las principales fases de un estudio de cohortes son: 1) selección de los participantes; 2) obtención de datos de la exposición; 3) se-

guimiento de los participantes, y 4) análisis de los datos.

Este tipo de estudio tiene algunas ventajas respecto a los experimentales. En primer lugar, permite estudiar la progresión de una enfermedad en el caso de que, por distintos motivos (entre ellos, éticos), no puedan llevarse a cabo estudios experimentales. Esto permite ver los diferentes factores que, a lo largo del estudio, van influyendo en el desarrollo o la evolución de la patología. Este tipo de estudio observacional permite, frente a los experimentales, demostrar varias hipótesis a la vez.

Los estudios de cohortes son, seguramente, la manera más lógica de estudiar la aparición de sucesos, aunque en la práctica son complicados de llevar a cabo y requieren una gran inversión. Las enfermedades crónicas tardan mucho tiempo en manifestarse, y el periodo de latencia desde la exposición hasta el desarrollo de síntomas es largo. Por tanto, la principal ventaja de un estudio de cohortes es su duración. Esto supone un alto remplazo del personal técnico e investigador del estudio, por lo que se necesita un altísimo grado de estandarización de los procedimientos y métodos para que la recogida de datos y su análisis sean siempre homogéneos y los datos sean concordantes durante el tiempo que dure el estudio. En una cohorte, además, también es fácil que se introduzca un sesgo de selección a la hora de escoger a los participantes. Por último, sin ser una desventaja, hay que tener en cuenta que el análisis estadístico de este tipo de estudios es muy complejo y requiere un alto grado de conocimientos.

Un ejemplo clásico de este tipo de estudios es el Framingham, iniciado en la década de 1940 y del que se ha obtenido la caracterización de los principales determinantes del riesgo de aterosclerosis.⁴ En el caso del estudio Framingham las exposiciones eran los factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular (hipertensión, colesterol...), y la hipótesis, demostrada, es que dichos factores de riesgo aumentan las posibilidades de padecer aterosclerosis.

En la actualidad, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares coordina la cohorte del PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*).⁵ Este estudio de cohortes ayudará

a identificar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la aterosclerosis, y mejorará así la prevención de la enfermedad aterosclerótica al poder hacer un diagnóstico precoz incluso antes de la aparición de los síntomas. Hasta ahora, diversos proyectos han intentado evaluar si las técnicas avanzadas de diagnóstico por la imagen pueden ayudar a la detección precoz de la enfermedad, pero la mayoría se llevan a cabo en poblaciones mayores de 60 años. Se ha demostrado que, en este grupo de edad, la aterosclerosis lleva ya décadas desarrollándose, por lo que podría no ser reversible aunque se detectara de forma precoz. Este estudio usa las técnicas de diagnóstico por la imagen más avanzadas de Europa para identificar individuos con aterosclerosis subclínica, en una población de 4500 trabajadores de 40 a 54 años de edad. El estudio examinará la asociación entre los parámetros clínicos y la presencia de factores genéticos, epigenéticos, metabólicos, proteómicos y ambientales, incluyendo los hábitos dietéticos, la actividad física, las características psicosociales y la exposición a contaminantes ambientales.

Estudios de casos y controles

Una alternativa a los diseños de alto coste económico como los de cohortes, muy utilizada, son los denominados estudios de casos y controles. En ellos no es necesario esperar a que tras la medición de la exposición se produzca el suceso, sino que éstos (los casos) son seleccionados por el investigador entre un grupo de pacientes disponibles y, paralelamente, se selecciona un grupo de individuos sanos que servirán como controles. Una vez identificados los casos y los controles, la exposición se mide o se identifica de manera retrospectiva.

En este diseño no hay forma de conocer las tasas del suceso, ya que los grupos no se determinan de forma natural (como en una cohorte) sino en función de los criterios de selección del investigador. Por tanto, no puede calcularse una tasa de incidencia entre el grupo de personas expuestas y no expuestas, ni determinar el riesgo relativo dividiendo la incidencia entre personas expuestas y no expuestas. Sin embargo, lo que

sí puede calcularse es la frecuencia relativa de exposición en los casos y los controles, que proporciona una medida de riesgo conceptualmente similar al riesgo relativo. Es lo que se conoce como razón de posibilidades (*odds ratio*), que se define como la posibilidad de que un caso esté expuesto dividida por la posibilidad de que un control lo esté.

Si la frecuencia de exposición es más alta entre los casos, la *odds ratio* será superior a 1, lo que indicará un mayor riesgo. Por tanto, cuanto más estrecha sea la asociación entre exposición y enfermedad, mayor será la *odds ratio*, y viceversa. La interpretación es, de esta forma, similar al riesgo relativo obtenido de estudios de cohortes, y de hecho ambas medidas son equivalentes cuando la incidencia de la enfermedad es reducida.

Asignación de causalidad: estudios controlados y aleatorizados frente a estudios observacionales

En la evaluación de la eficacia de un tratamiento o intervención se busca estudiar la magnitud de la asociación entre una exposición y un efecto. Podría decirse que el mayor grado de asociación es la relación causal, en la cual la exposición es la causa del efecto observado. En epidemiología es comúnmente aceptado que el diseño más apropiado para establecer una relación causal es el del ensayo controlado (en el cual la exposición bajo evaluación se compara frente a un control, normalmente placebo), con asignación aleatoria de los pacientes a uno u otro grupo. El objetivo de esta aleatorización es evitar la influencia de las diferentes características individuales en los resultados finales, promoviendo que éstas se repartan de forma similar (aleatoria) entre los grupos a comparar. El objetivo final es, por tanto, que los grupos sólo difieran en la característica objeto de análisis.

En el caso de los denominados estudios observacionales, los participantes no son asignados a ningún tratamiento o, si lo son, la asignación se efectúa según la práctica clínica habitual y el investigador es un simple observador de la aparición o del desarrollo del efecto que es objeto de estudio.

Aunque en principio un diseño de este tipo se considera el estándar para la asignación de causalidad, también se hacen objeciones a la idoneidad de un ensayo clínico aleatorizado para asignar causalidad, ya que muchas veces este tipo de estudios conllevan criterios de inclusión muy restrictivos y poblaciones definidas (hospitales universitarios, centros de referencia, etcétera) que ponen en duda la generalización de los resultados obtenidos. Por tanto, lo más adecuado es pensar en ambas opciones como diseños epidemiológicos complementarios, ya que los estudios observacionales pueden servir para verificar y replicar resultados procedentes de estudios controlados y aleatorizados en la práctica habitual, en los que la variabilidad de las características individuales es mayor.

Los diseños observacionales también son los más adecuados para el estudio de efectos o sucesos muy poco frecuentes, o de tratamientos largos, en los que el reclutamiento de un grupo control no es éticamente aceptable, y en general para todas aquellas hipótesis en que la experimentación no es posible y sólo podemos inferir relaciones causales a partir de la observación.

Si bien es cierto que hay diferencias relevantes entre los ensayos aleatorizados y los estudios observacionales en cuanto a la magnitud de la relación (causalidad) entre exposición y efecto, la elección de un diseño u otro depende de las características de la hipótesis de partida a estudiar, y elegir un diseño controlado y aleatorizado no es sinónimo de garantía de calidad. La asignación de causalidad mediante estudios experimentales u observacionales es un tema que ha generado un amplio debate durante décadas. Actualmente, uno de los criterios más mencionados como estándar de definición de causalidad son los rasgos teóricos para valorar una asociación como signo de causalidad propuestos por el conocido epidemiólogo Austin Bradford Hill,⁶ que son, de forma resumida:

- Temporalidad: la causa precede al efecto.
- Solidez: riesgo relativo grande.
- Dosis-respuesta: a mayor exposición, mayor tasa de enfermedad.

- Reversibilidad: la reducción en la exposición disminuye la tasa de enfermedad.
- Consistencia: observaciones homogéneas en distintas circunstancias, lugares, momentos y personas.
- Plausibilidad: sentido biológico.
- Especificidad: una exposición conlleva un efecto.
- Analogía: la causalidad ya está establecida para una relación exposición-efecto similar.

Quizá los más relevantes para un estudio observacional son la solidez (fuerza de la asociación), que viene determinada por el diseño epidemiológico y el modelo estadístico utilizado, y la evidencia experimental. En epidemiología observacional es muy importante recoger covariables que describan exposiciones coincidentes con la exposición objeto de estudio, así como la máxima información posible para luego poder ajustar la asociación que se está estudiando hasta prácticamente poder decir que la exposición tiene cierto grado de causalidad, casi como en un estudio experimental.

Confusión y sesgos

El sesgo es un proceso que, durante la etapa de inferencia, introduce de forma sistemática desviaciones en la recogida, el análisis, la interpretación, la publicación o la revisión de los datos de un estudio, y puede dar lugar a conclusiones que difieren de la verdad.⁷ Hay tres tipos generales de sesgos: 1) sesgo de selección, derivado de la comparación de grupos de individuos que difieren en factores determinantes para el resultado, pero que no han sido objetivo del diseño; 2) sesgo de medición, originado cuando los instrumentos de medición difieren entre los participantes, y 3) sesgo de confusión, que se produce cuando los factores están asociados y el efecto de uno influye en el efecto del otro.

Los sesgos de selección y confusión no son mutuamente excluyentes, pero se describen por separado porque representan diferentes problemas en el transcurso de un estudio epidemiológico.

co. El sesgo de confusión debe tenerse en cuenta durante el análisis de los datos, mientras que el sesgo de selección es crucial durante la fase de diseño del estudio.

La principal diferencia entre los ensayos controlados aleatorizados y los estudios observacionales radica, por tanto, en la variabilidad interindividual en la población objeto de estudio. En los primeros, el objetivo del diseño permite disminuir al mínimo esta variabilidad para asignar causalidad al tratamiento; en los segundos, el reclutamiento de los participantes normalmente está sujeto a posibles sesgos de selección. Por ejemplo, cuando los participantes incluidos en una cohorte difieren en otras características además de la variable de estudio (presencia de otras enfermedades, por ejemplo), se produce un sesgo de selección denominado «de susceptibilidad». Puede producirse un sesgo de migración cuando los integrantes de un subgrupo de la cohorte abandonan este grupo para pasar a otro (por ejemplo, trabajadores activos pasan a inactivos con el transcurso de los años).

Existen métodos para corregir, en cierta medida, los sesgos originados durante el diseño, el desarrollo y el análisis de un estudio epidemiológico:

- Aleatorización: pacientes elegidos al azar para formar parte de un grupo determinado.
- Restricción: limitación en la variabilidad de las características de la población.
- Emparejamiento: a cada participante de un grupo se le asigna uno (o más) participantes con las mismas características, excepto por la variable objeto de estudio, con el fin de crear comparaciones.
- Estratificación: comparación de resultados entre subgrupos que tienen probabilidades similares de obtener un mismo resultado.
- Ajuste sencillo: ajusta matemáticamente las tasas brutas o crudas en función de variables seleccionadas para dar el mismo peso a subgrupos con riesgos similares.
- Ajuste multivariable: ajusta, mediante modelos matemáticos, las diferencias de diferentes factores asociados con el resultado.

Bibliografía

1. Friedman GD. Primer of epidemiology. 5th ed. New York: Appleton and Lang; 2003.
2. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiología clínica. 4ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2008.
3. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
4. Dawber TR. The Framingham Study: the epidemiology of atherosclerosis disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
5. Estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis). Disponible en: www.estudiopesa.org
6. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965;58: 295-300.
7. Last JM. A dictionary of epidemiology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.