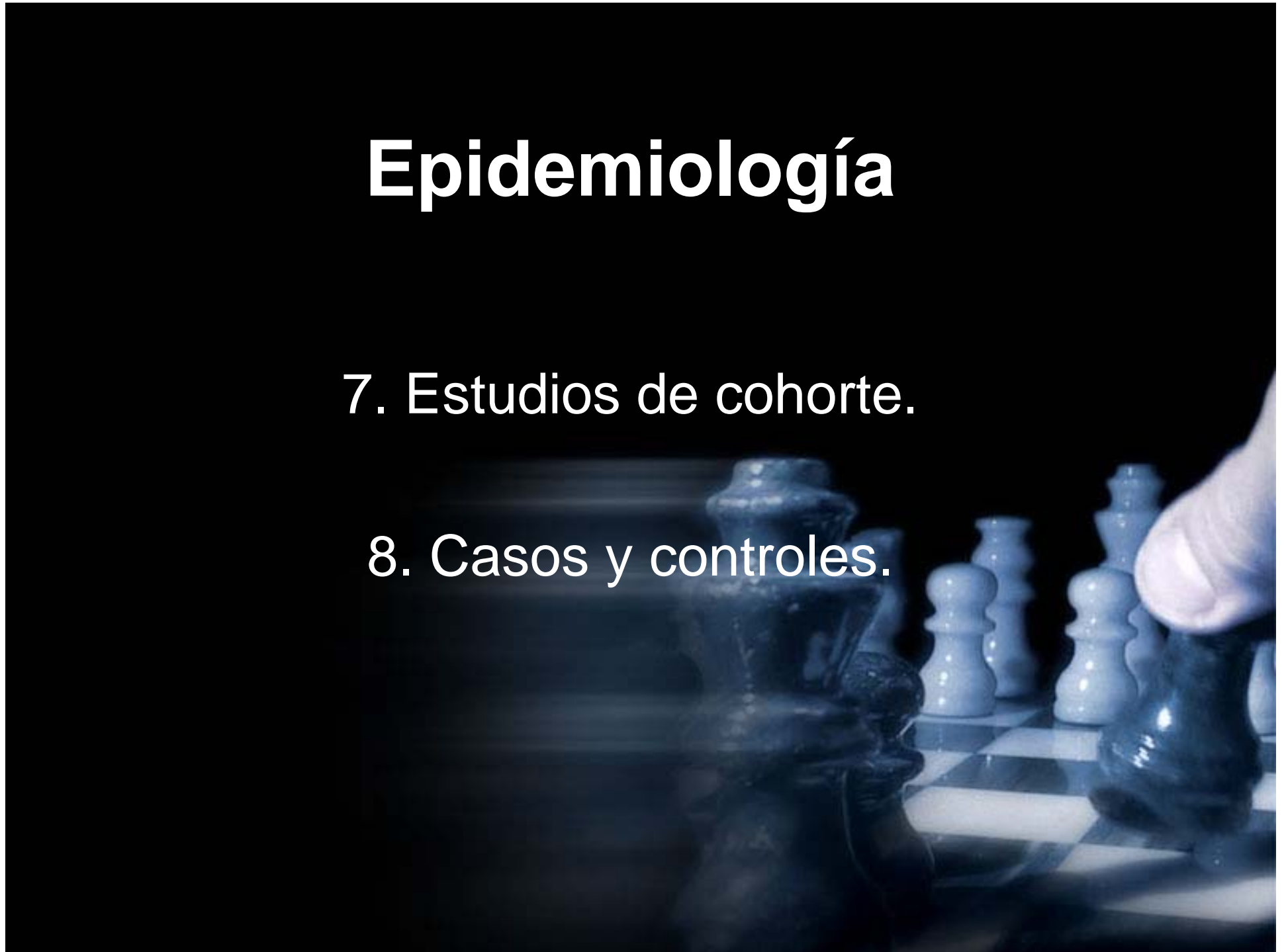


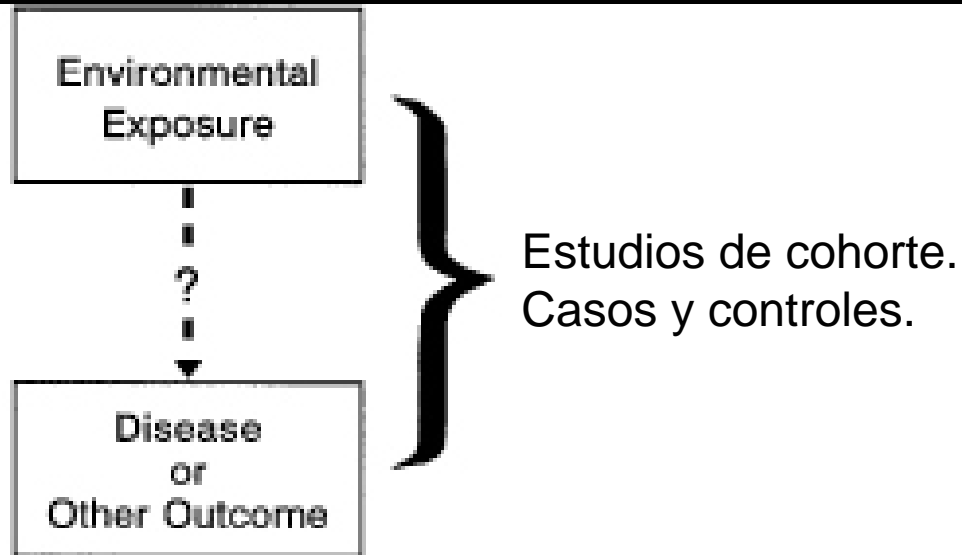
Epidemiología

7. Estudios de cohorte.

8. Casos y controles.



Estudios para documentar asociación y causalidad.

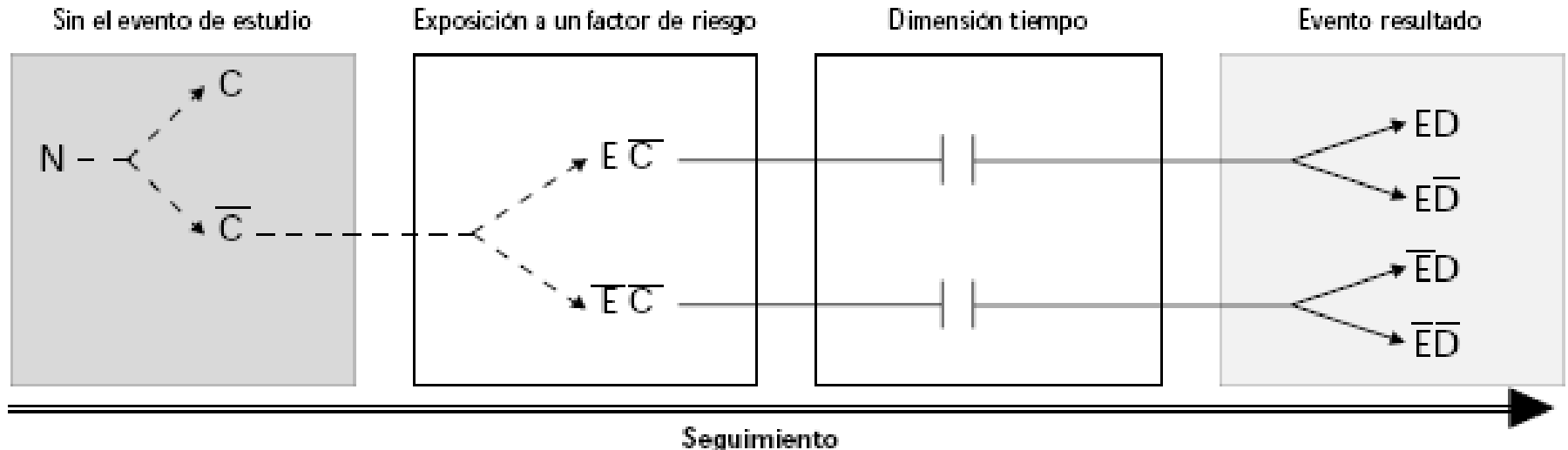


Estudios de cohorte.

- Cohorte
 - *Del latín cohors, cohortis: séquito, agrupación. Entre los romanos, cuerpo de infantería que comúnmente constaba de 500 hombres, y era la décima parte de una legión. Por lo general los veteranos ocupaban la primera y la última fila de la cohorte.*
 - *Puede provenir del verbo latino cohortari, arengar, toda vez que la fuerza de la cohorte se ajustó generalmente al número de hombres que podían escuchar juntos la voz del jefe que les dirigía la palabra.*



Estudios de cohorte



N = población de estudio

C = casos prevalentes

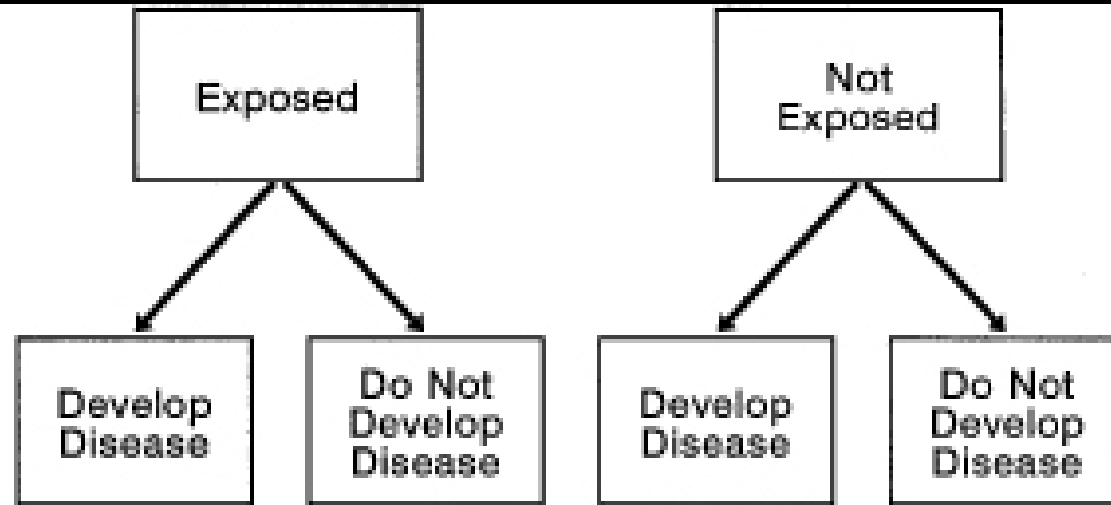
D = casos incidentes

— | — = por lo menos dos mediciones en el tiempo

\bar{C} o \bar{D} = no casos

E = población expuesta

\bar{E} = población no-expuesta



	Enf	No enf
+	a	b
-	c	d

Incidenca en expuestos


$$a / a + b$$

Incidenca en no expuestos

$$c / c + d$$

Estudio de cohorte

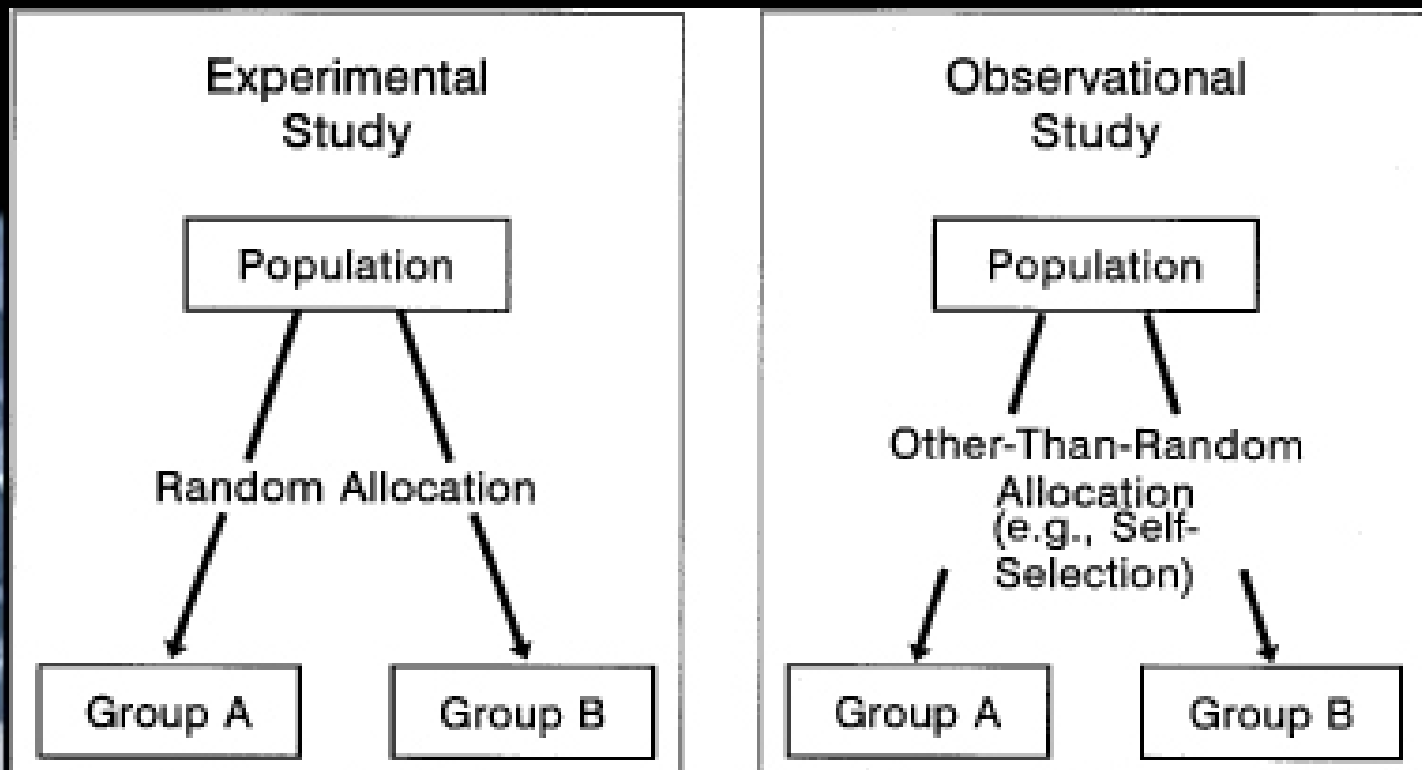
Primero
seleccionar
población.



Luego se siguen para ver

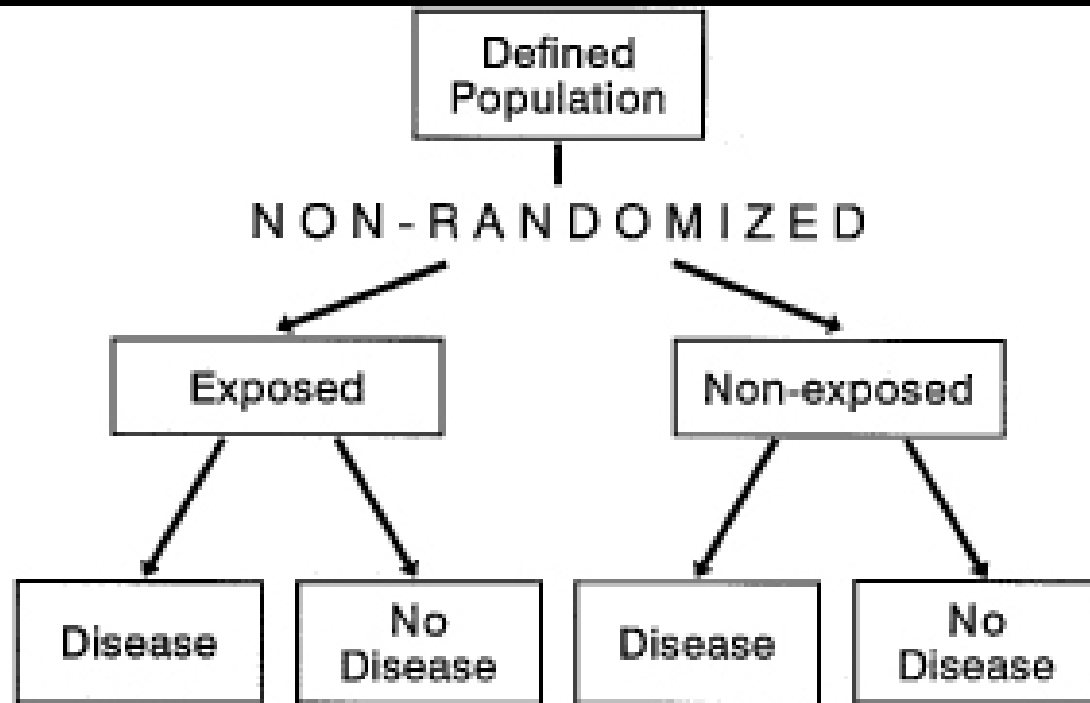
	Desarrollan enf cardiaca	No desarrollan enf	Totales	Incidencia por año
Fuma	84	2,916	3,000	28.0
No fuma	87	4,913	5,000	17.4

Estudios de cohorte



Comparación entre estudios de cohorte y experimentales.

Estudios de cohorte



Estudios de cohorte

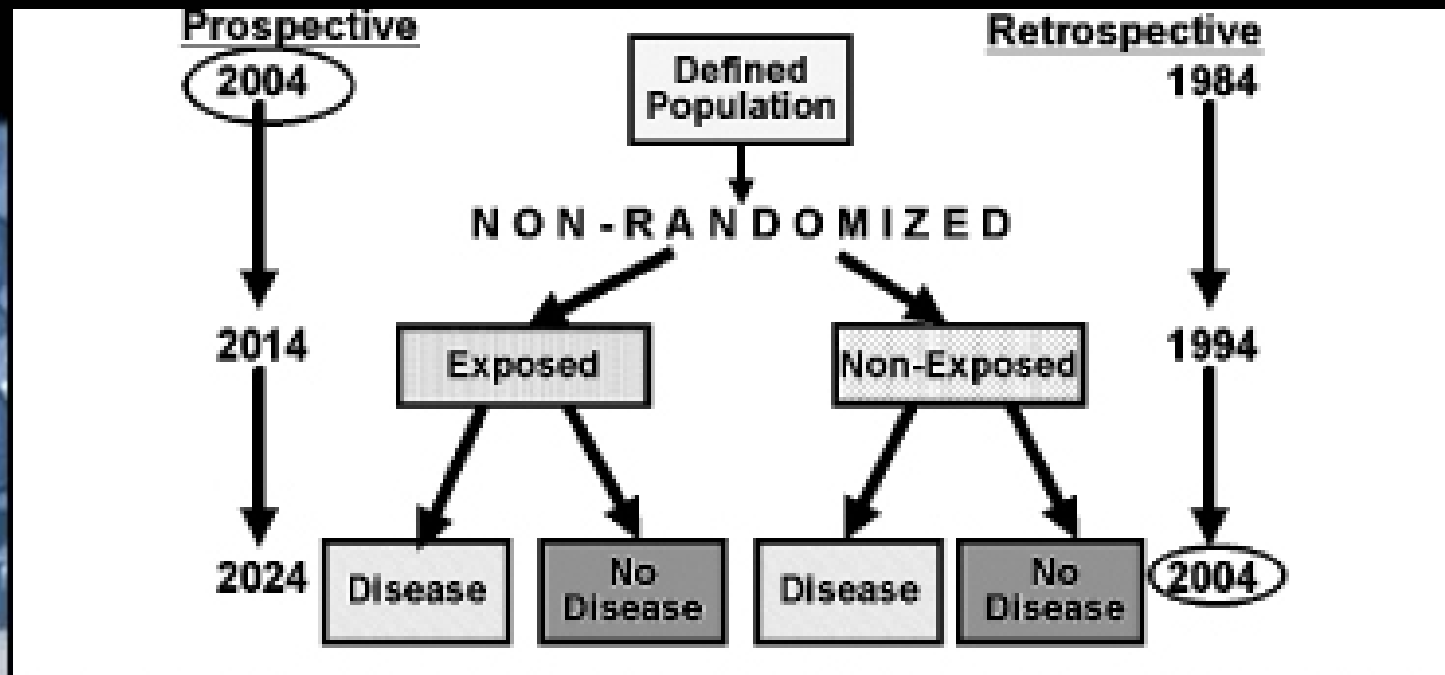
Selección de la población a estudiar.

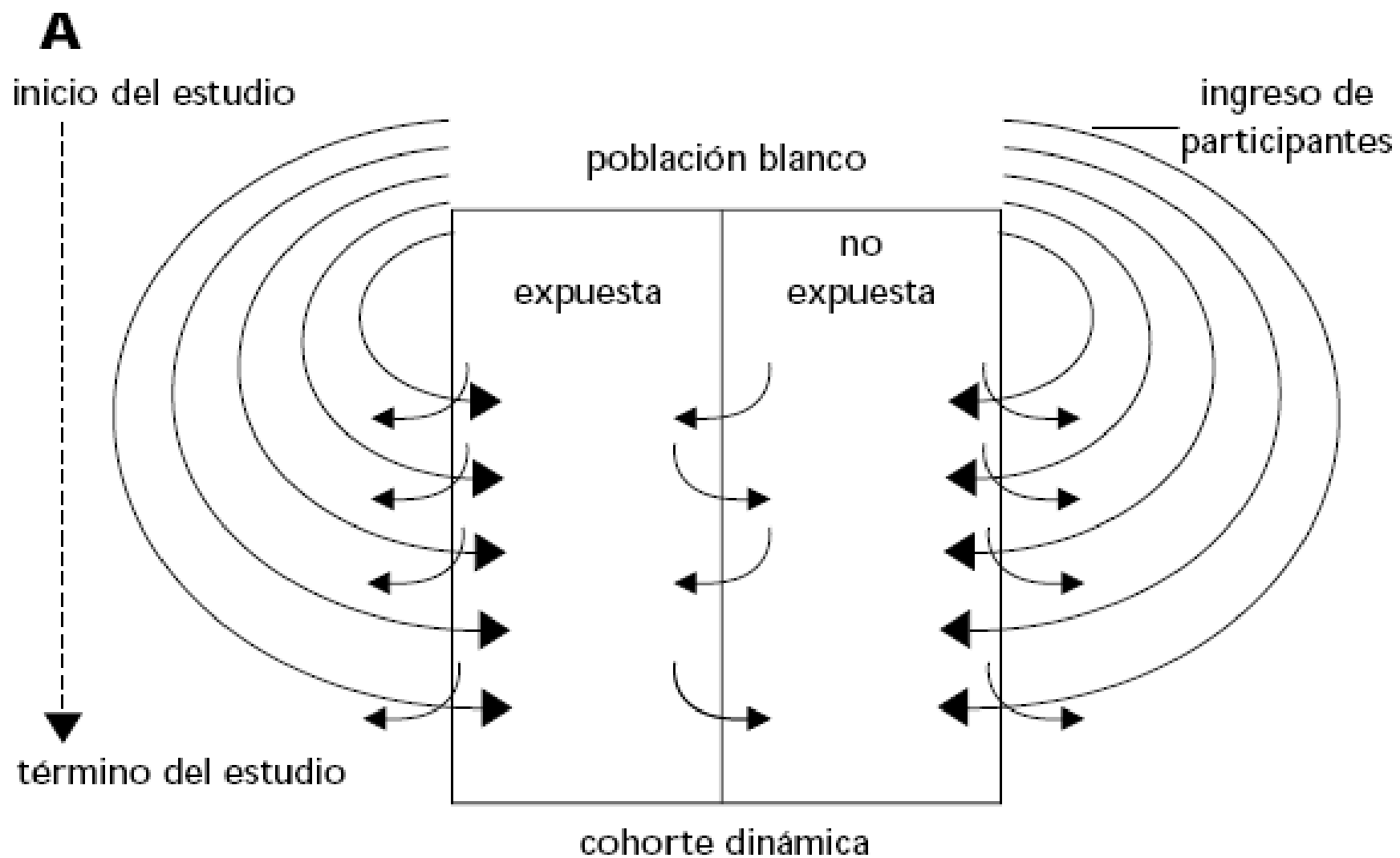
1. En base a la exposición.

2. En base alguna característica como ciudad, comunidad, lugar de residencia.



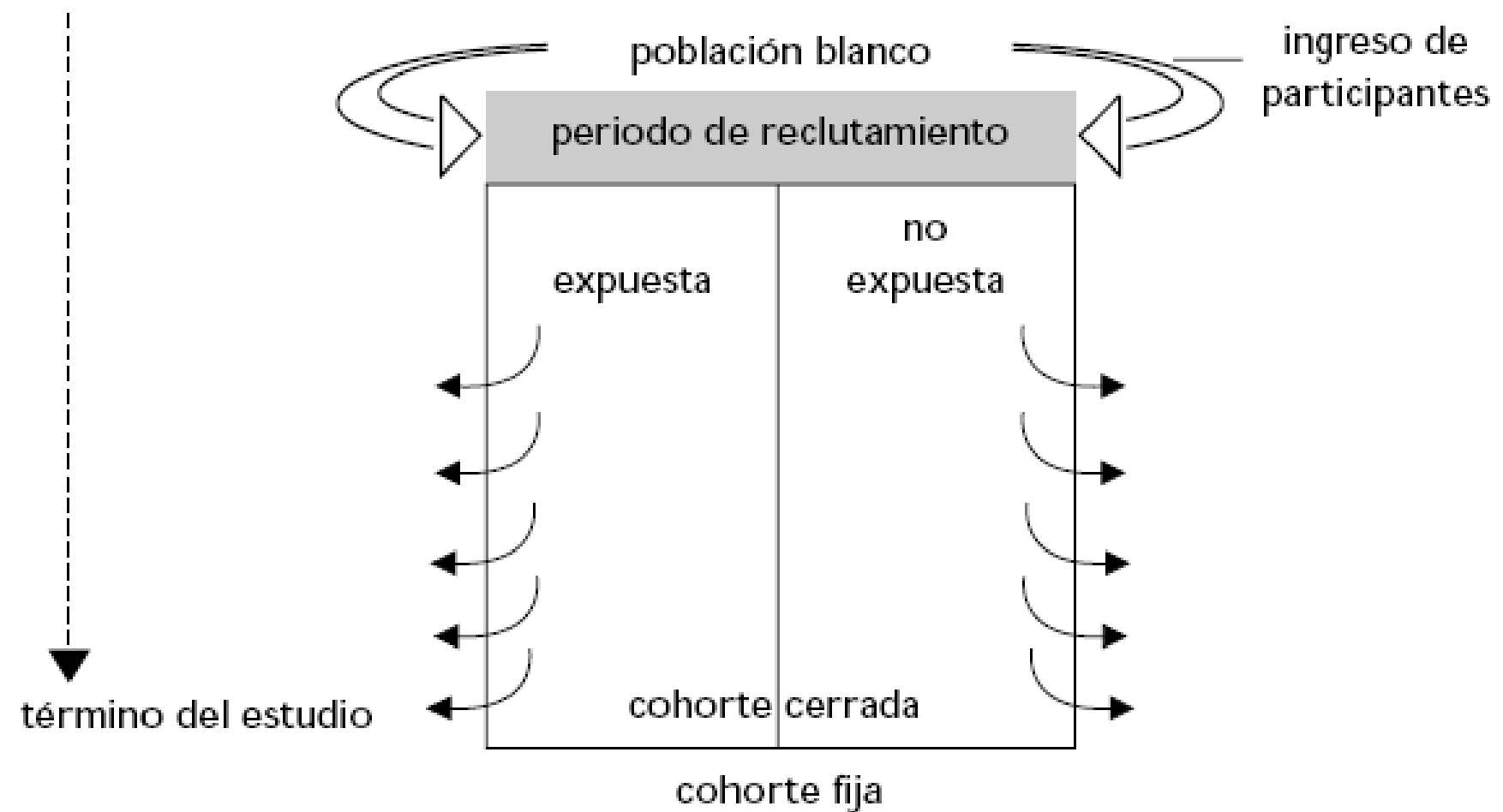
Estudios de cohorte





B

inicio del estudio



término del estudio

Estudios de cohorte

El estudio Framingham (1948).

	No. hombres	No. mujeres	Total
Muestra azar	3,074	3,433	6,507
Respondieron	2,024	2,445	4,469
Voluntarios	312	428	740
Respondieron libres de enf	1,975	2,418	4,393
Voluntarios libres de enf	307	427	734
Total libres de enf	2,282	2,845	5,127

Estudios de cohorte

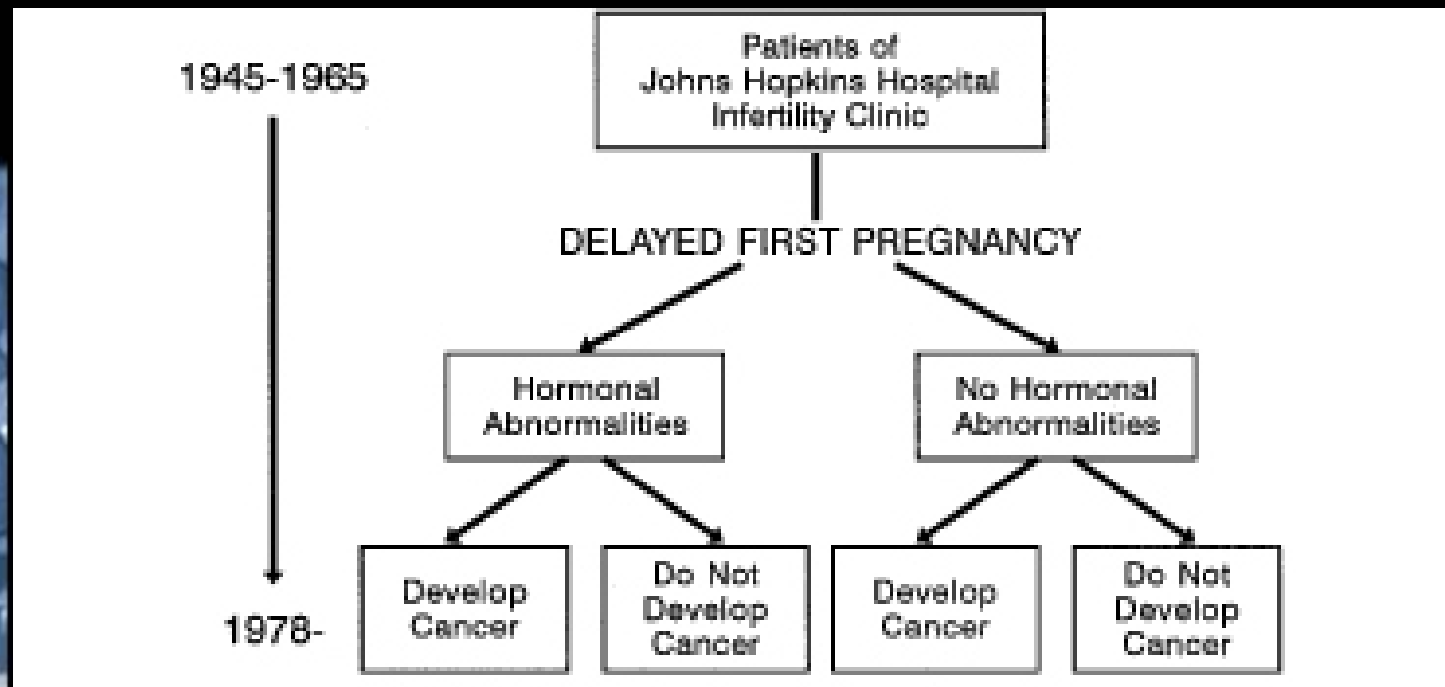
El estudio Framingham (1948).

El estudio fue diseñado para probar
Las siguientes hipótesis.

- La incidencia de enfermedad coronaria se incrementa con la edad, ocurre más temprano y es más frecuente en hombres.
- Es más frecuente en hipertensos.
- El tabaco y el uso habitual de alcohol se asocian a un incremento en la incidencia.
- El ejercicio protege contra el desarrollo de la enfermedad.
- El sobrepeso predispone para el desarrollo de la enfermedad.
- La diabetes mellitus predispone para el desarrollo de la enfermedad.

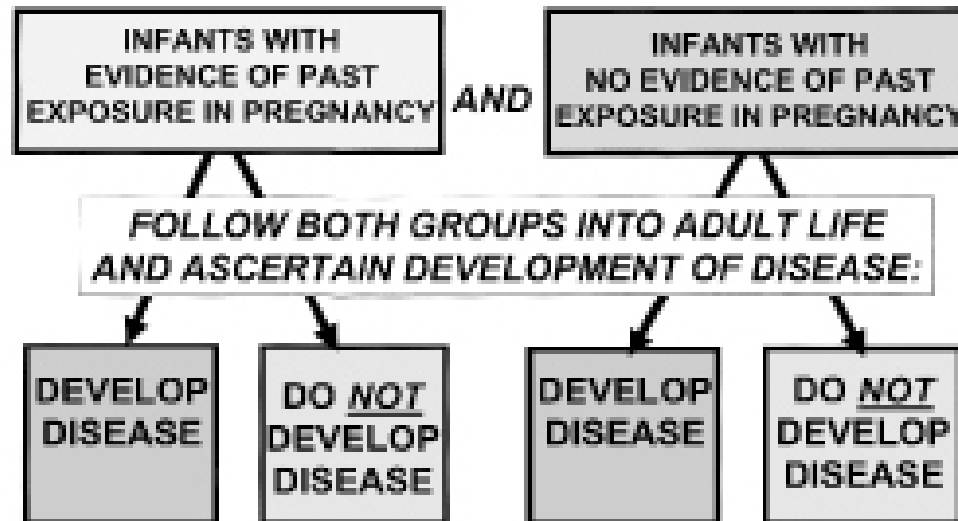


Estudios de cohorte



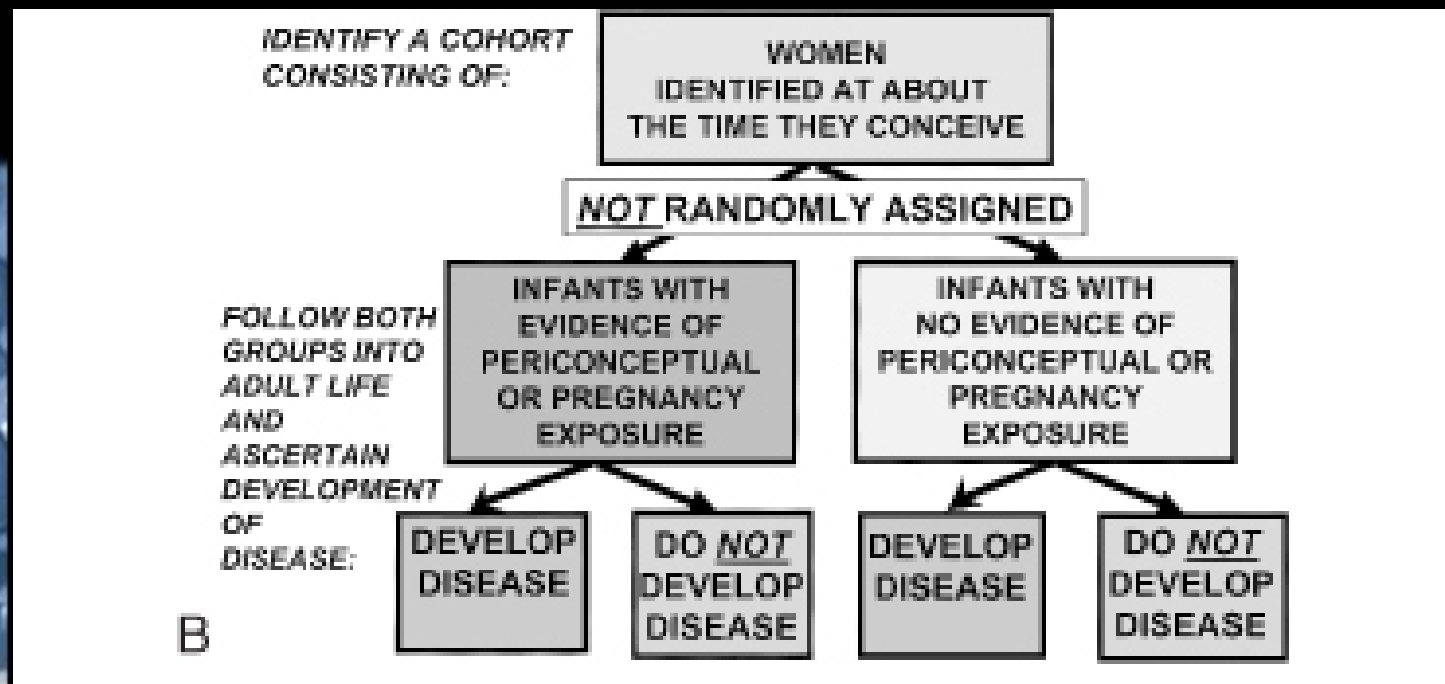
Estudios de cohorte

IDENTIFY A COHORT AT BIRTH CONSISTING OF:



A

Estudios de cohorte

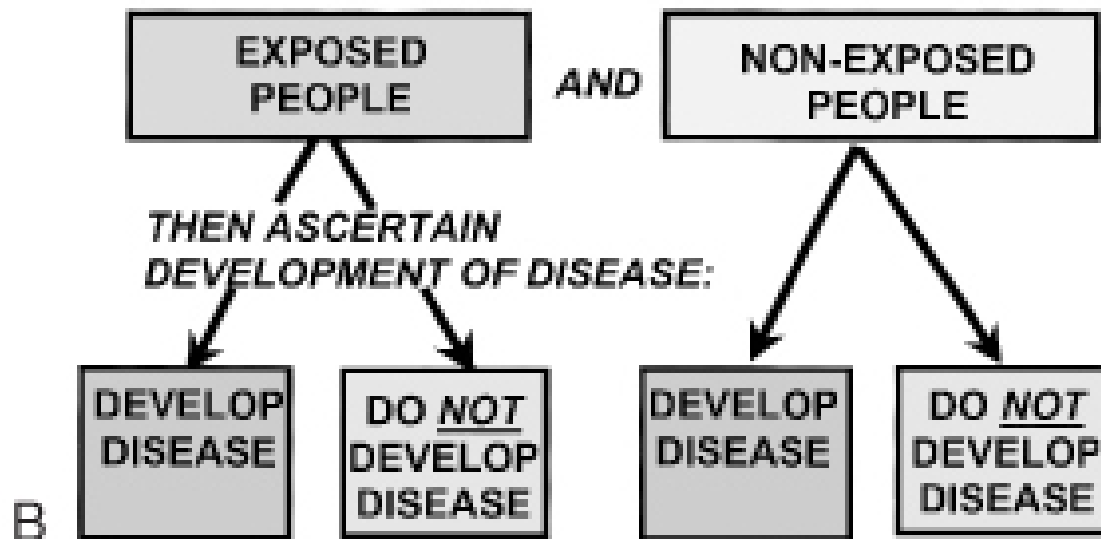


Estudios de cohorte

START WITH:

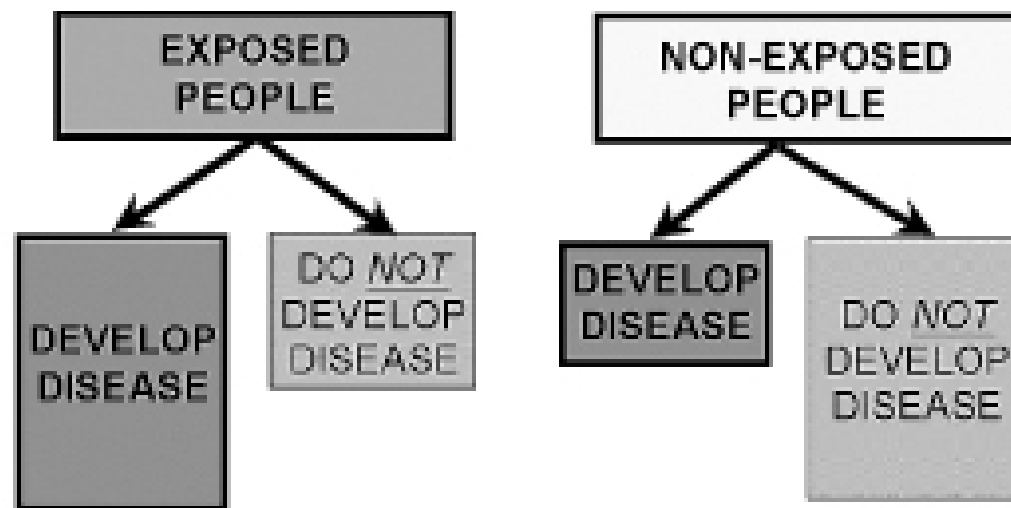


START WITH:



Estudios de cohorte

*IF EXPOSURE IS ASSOCIATED
WITH DISEASE, WE WOULD EXPECT:*



C



Características en común	Evaluar el efecto de:	Ejemplo
Edad	Edad	Esperanza de vida de los individuos de 70 años (con independencia de cuándo nacieron)
Fecha de nacimiento	Cohorte	Tasa de cáncer cervical para mujeres nacidas en 1910
Exposición	Factor de riesgo	Cáncer de pulmón en individuos que fuman
Enfermedad	Pronóstico	Tasa de supervivencia de mujeres con cáncer cervical
Intervención preventiva	Prevención	Disminución de la incidencia de cáncer de hígado después de la vacunación vs. hepatitis B
Intervención terapéutica	Tratamiento	Supervivencia similar para mujeres con cáncer de ovario epitelial unilateral, a las que se les practicó cirugía conservadora para mantener su fertilidad

Estudios de cohorte

Ventajas

- Es el único método para establecer directamente la incidencia
- La exposición puede determinarse sin el sesgo que se produciría si ya se conociera el resultado; es decir, existe una clara secuencia temporal de exposición y enfermedad
- Brindan la oportunidad para estudiar exposiciones poco frecuentes
- Permiten evaluar resultados múltiples (riesgos y beneficios) que podrían estar relacionados con una exposición
- La incidencia de la enfermedad puede determinarse para los grupos de expuestos y no-expuestos
- No es necesario dejar de tratar a un grupo, como sucede con el ensayo clínico aleatorizado

Desventajas

- Pueden ser muy costosos y requerir mucho tiempo, particularmente cuando se realizan de manera prospectiva
- El seguimiento puede ser difícil y las pérdidas durante ese periodo pueden influir sobre los resultados del estudio
- Los cambios de la exposición en el tiempo y los criterios de diagnóstico pueden afectar a la clasificación de los individuos
- Las pérdidas en el seguimiento pueden introducir sesgos de selección
- Se puede introducir sesgos de información, si la identificación de la enfermedad puede estar influenciada por el conocimiento del estado de exposición del sujeto
- No son útiles para enfermedades poco frecuentes porque se necesitaría un gran número de sujetos
- Durante mucho tiempo no se dispone de resultados
- Evalúan la relación entre evento del estudio y la exposición a sólo un número relativamente pequeño de factores cuantificados al inicio del estudio

Evento	Exposición		
	Sí	No	
	Sí	a	b
	No	c	d
	Total	m_1	m_0

Incidencia en el grupo de expuestos (m_1) = $a / (a + c)$

Incidencia en el grupo de no-expuestos (m_0) = $b / (b + d)$

Razón de incidencia acumulada = m_1 / m_0

Diferencia de incidencia acumulada* = $m_1 - m_0$

* Si la exposición es protectora, la diferencia de riesgos debe calcularse como $m_0 - m_1$

	<i>Estado nutricional</i>		<i>Total</i>	
	<i>Bajo</i>	<i>Normal</i>		
Leucemia	Si	14	8	22
	No	3	7	10
	Total	17	15	32

Incidencia en el grupo de expuestos (m_1) = $a / (a + c) = 0.82$

Incidencia en el grupo de no-expuestos (m_0) = $b / (b + d) = 0.53$

Razón de incidencia acumulada = $m_1 / m_0 = 1.54$

Diferencia de incidencia acumulada = $m_1 - m_0 = 0.29$

IC 95% para la razón de incidencia acumulada* = 0.91 – 2.6

* $IC\ 95\% = e^{\ln RIA \pm 1.96 \cdot \sqrt{(c / am_1 + d / bm_0)}}$

	<i>Expuestos</i>	<i>No expuestos</i>
Casos	a	b
Tiempo-persona	tp_e	tp_{ne}
Tasas	TI_1	TI_0

Tasa de incidencia en el grupo de expuestos (TI_1) = a / tp_e

Tasa de incidencia en el grupo de no-expuestos (TI_0) = b / tp_{ne}

Razón de tasas = TI_1 / TI_0

Diferencia de tasas* = $TI_1 - TI_0$

* Si la exposición es protectora, las diferencias de tasas deben calcularse como $TI_0 - TI_1$

Estado nutricional

	Bajo	Normal
Leucemia	14	8
Tiempo-persona*	571	1772
Tasas	0.0245	0.0045

Tasa de incidencia en el grupo de expuestos (TI_1) = $a / tp_e = 0.0245$

Tasa de incidencia en el grupo de no-expuestos (TI_0) = $b / tp_{ne} = 0.0045$

Razón de tasas = $TI_1 / TI_0 = 5.4$

Diferencia de tasas = $TI_1 - TI_0 = 0.2$

IC 95% para la razón de tasas[‡] = 2.12 – 14.9

Análisis de supervivencia

Análisis basado en tiempo-persona

Tamaño de muestra

Relativamente pequeño

Relativamente grande

Número de eventos

Frecuentes

Raros

Escala temporal

Única

Única o múltiple

Tipos de medida de incidencia

Probabilidad (condicional y acumulada)

Tasa (densidad)

Análisis unifactorial

- Comparación de curvas de supervivencia
- Prueba de log-rank
- Razón de riesgos

- Comparación de tasas
- Razón de tasas (densidades)
- Razón estandarizada de mortalidad (REM)

Análisis multifactorial

Regresión de Cox

Regresión de Poisson

Estudios de cohorte

Sesgos potenciales en estudios de cohorte.

Sesgo en la medición del evento final.

Sesgo en la información.

Sesgo por no-respuesta y por pérdida
de seguimiento.

Sesgo por análisis.

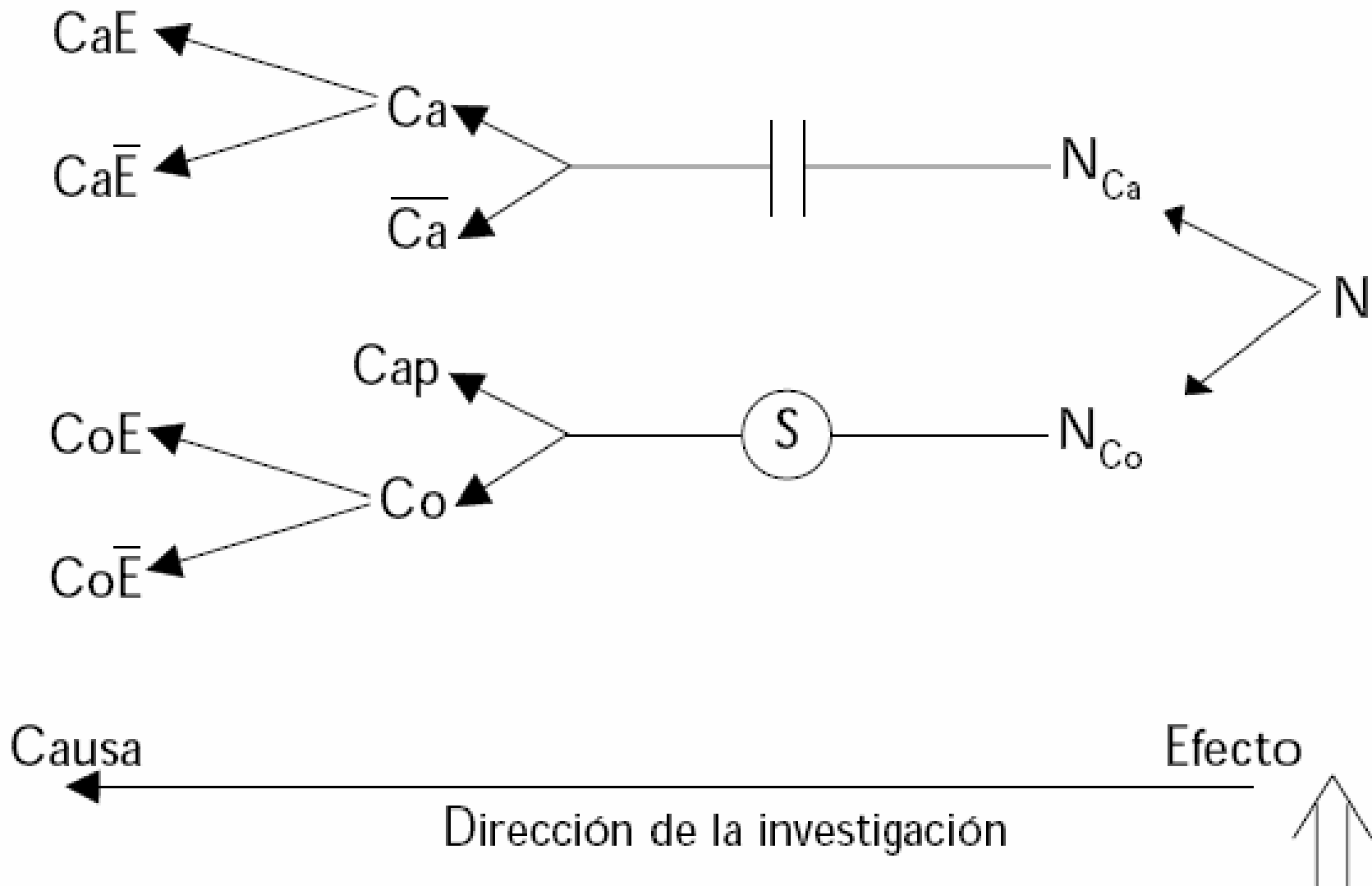


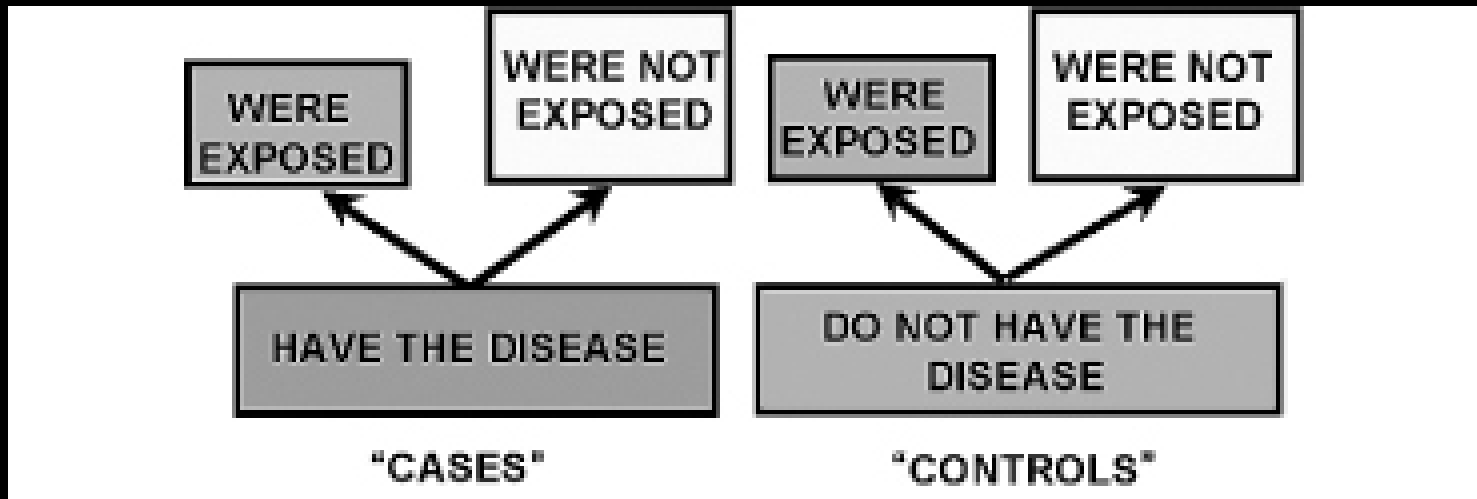
Casos y controles.

- *“El objetivo principal de un estudio de casos y controles es proveer una estimación válida y razonablemente precisa, de la fuerza de asociación de una relación hipotética causa-efecto.”*

Philip Cole.

Casos y controles.





	Enf	No enf
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d
Total	a + c	b + d
Proporción expuestos	$\frac{a}{a + c}$	$\frac{b}{b + d}$

Estudio hipotético entre enfermedad coronaria y tabaquismo.

	Enf	No enf
Fuman	112	176
No fuman	88	224
Total	200	400
Proporción expuestos	56.0	44.0




Historia de uso de edulcorante artificial en personas con cancer de vejiga.



	Enf	No enf
Siempre	1,293	2,455
Nunca	1,707	3,321
Total	3,000	5,776
Proporción expuestos	43	42

Distribución de 1,357 varones con cáncer de pulmón y un grupo control de acuerdo al número de cigarrillos diarios que fumaron durante los 10 años que precedieron a la enfermedad.



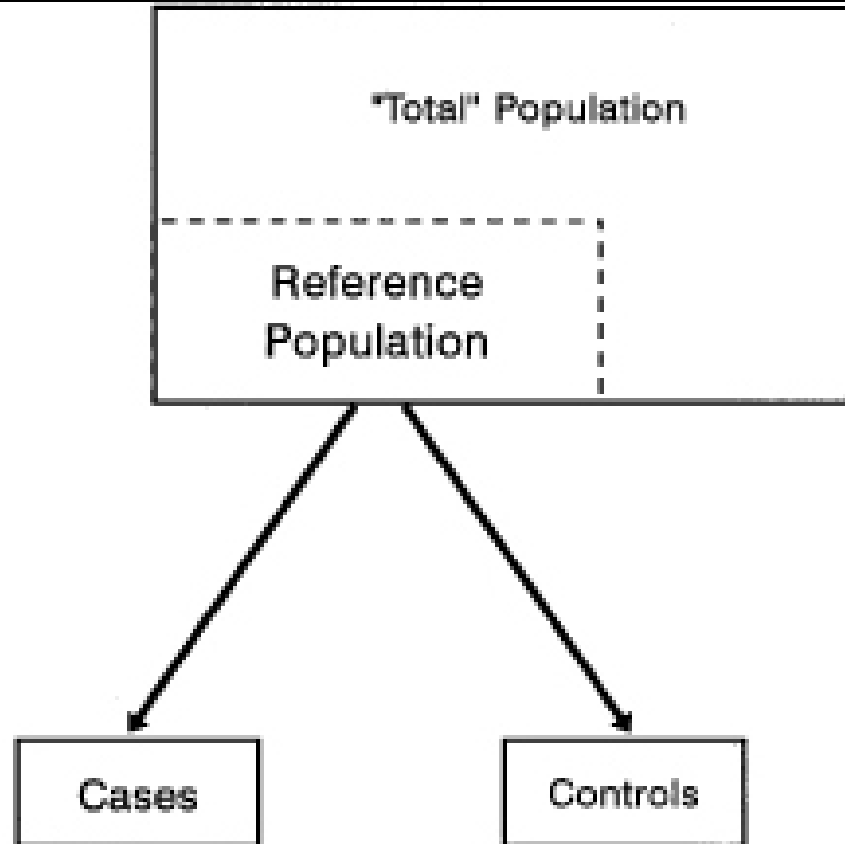
No. cigarrillos	Cáncer	Control
0	7	61
1 – 4	55	129
5 – 14	489	570
15 – 24	475	431
25 . 49	293	154
50 +	38	12
Total	1,357	1,357

Casos y controles.

- Selección de los casos.
 - Casos prevalentes.
 - Casos incidentes.
- Selección de los controles.
 - Personas no hospitalizadas.
 - Pacientes hospitalizados.



Casos y controles



Casos y controles.



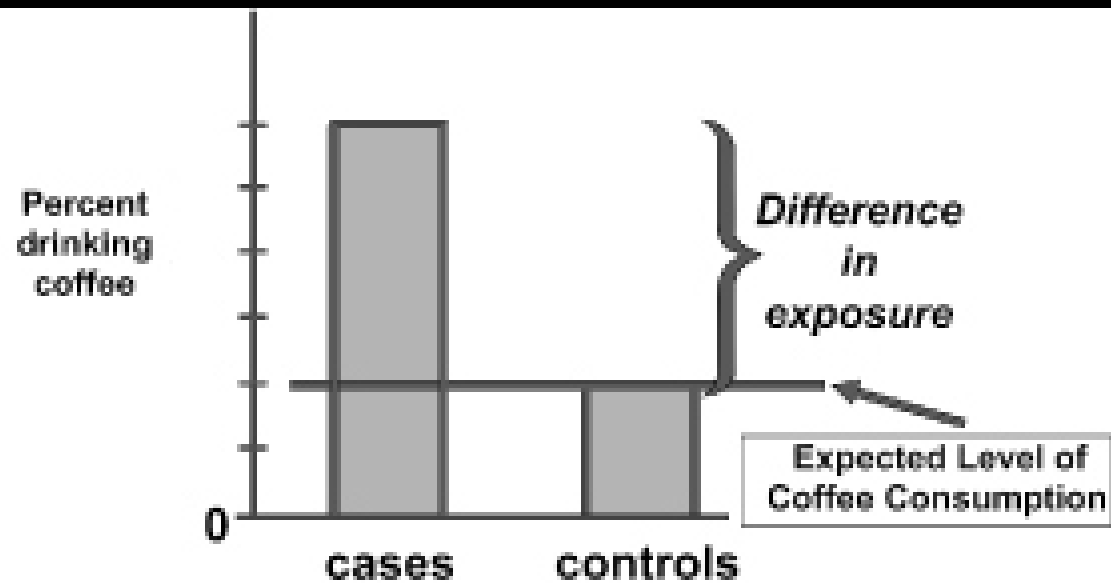
Sexo	Categoría	<u>Tasa de café consumidas al día</u>				Total
		0	1 - 2	3 - 4	≥5	
M	No. casos	9	94	53	60	216
	No. controles	32	119	74	82	307
	M-H	1.0	2.6	2.3	2.6	2.6
F	No. casos.	11	59	53	28	151
	No. controles.	56	152	80	48	336
	M-H	1.0	1.6	3.3	3.1	2.3

Casos y controles.

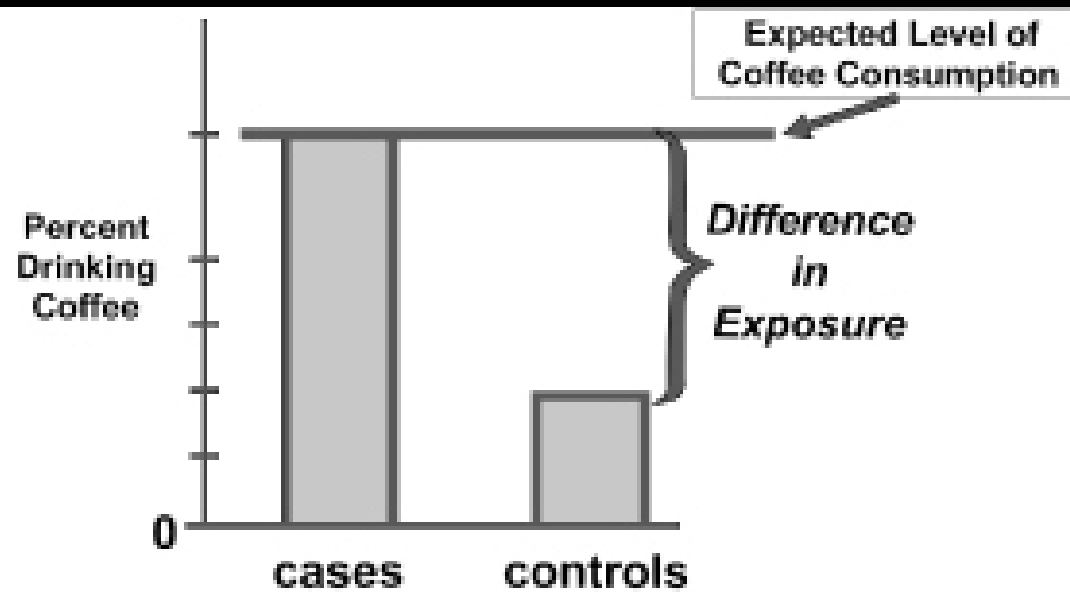
Tasa de café consumidas al día

Tabaquismo	0	1 - 2	≥ 3	Total
Nunca	1.0	2.1	3.1	1.0
Ex fumador	1.3	4.0	3.0	1.3
Fumador	1.2	2.2	4.6	1.2
Total	1.8	1.8	2.7	

Casos y controles



Casos y controles



Casos y controles

Pareamiento.

- Por grupo.
- Pareamiento individual.

Problemas del pareamiento.

- Problemas prácticos.
- Problemas conceptuales.



Casos y controles

Problemas con el recuerdo.

- Limitaciones del recuerdo.
- Sesgo por recuerdo.

Exámen físico	<u>Declaración del paciente</u>			
	<u>Si</u>		<u>No</u>	
	No.	%	No.	%
Circuncidado	37	66.1	47	34.6
No circuncidado	19	33.9	89	65.4
Total	56	100	136	100

Casos y controles

Problemas con el recuerdo.

- Limitaciones del recuerdo.
- Sesgo por recuerdo.



	Casos con malformaciones	Controles
Incidencia real	15	15
Infecciones recordadas (%)	60	10
Proporción de infecciones encontradas por entrevista	9.0	1.5

Casos y controles

Uso de controles múltiples.

- Controles del mismo tipo.
- Controles múltiples de diferente tipo.



Casos y controles

Children
With
Brain Tumors

(Cases)

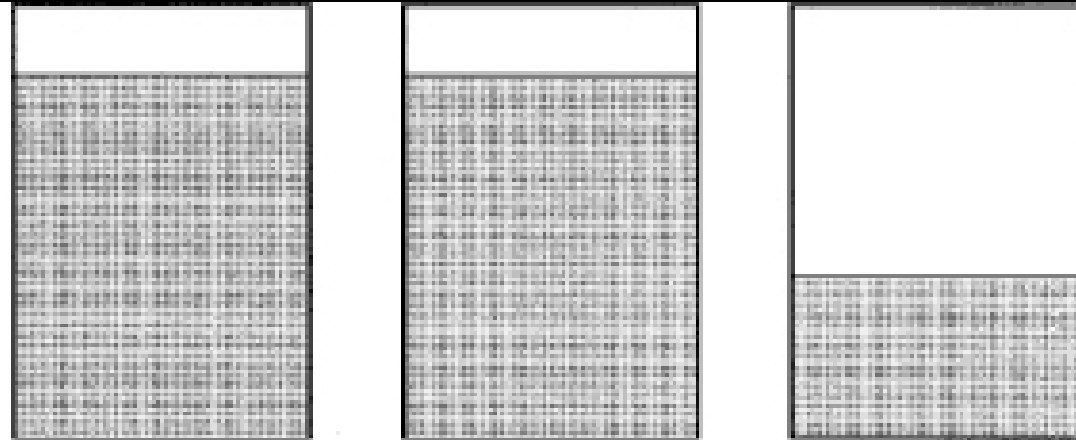
Children
Without
Cancer

(Normal Controls)

Children
With Cancer
But Not
Brain Tumors

(Cancer Controls)

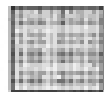
Casos y controles



Brain Tumor
Cases

Other Cancer
Controls

Normal
Controls

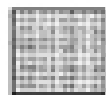
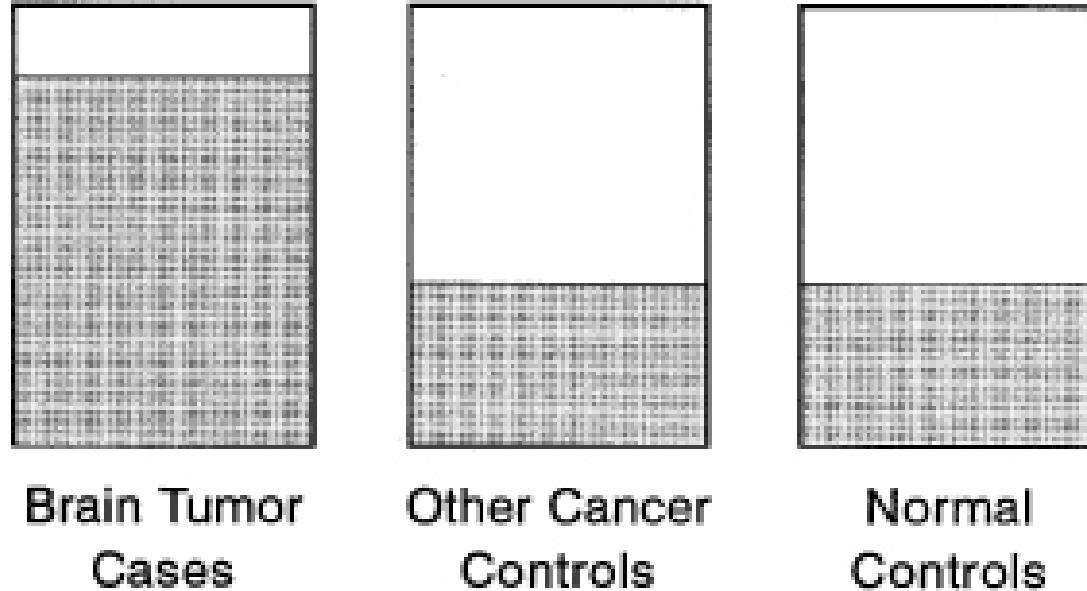


= History of radiation exposure

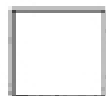


= No history of radiation exposure

Casos y controles



= History of radiation exposure

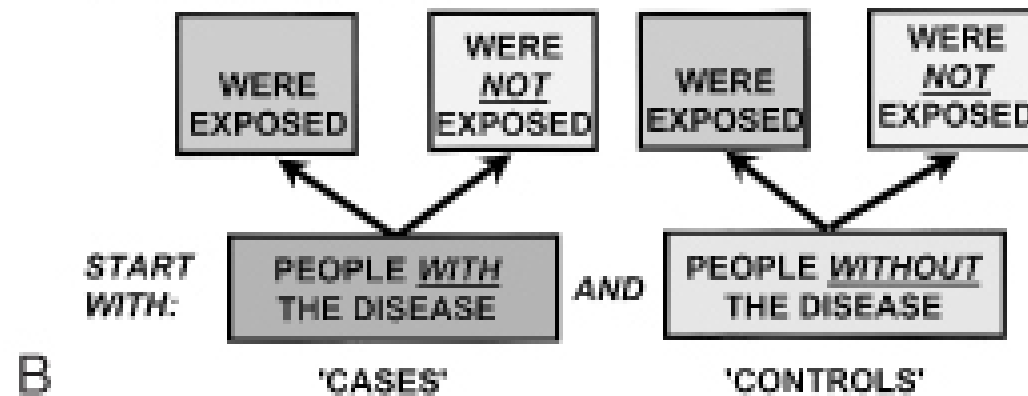


= No history of radiation exposure

Casos y controles

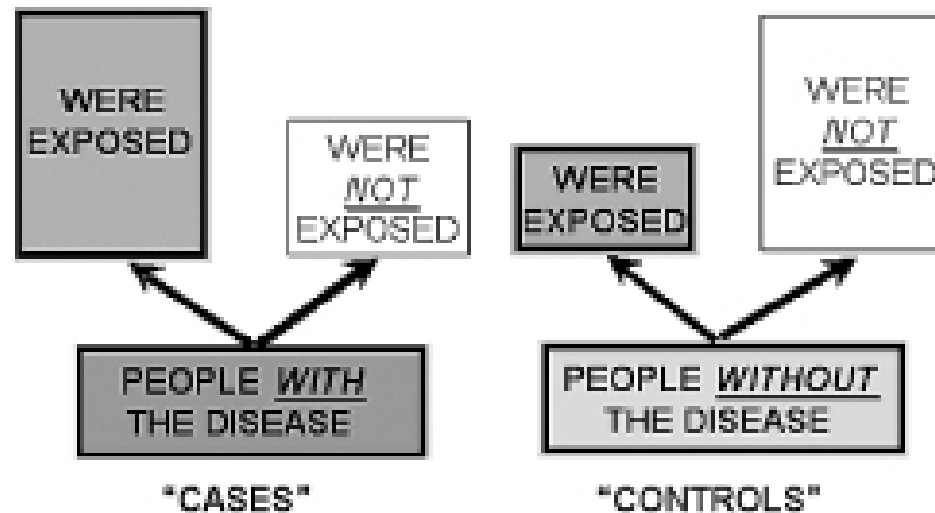


THEN DETERMINE EXPOSURE HISTORY:

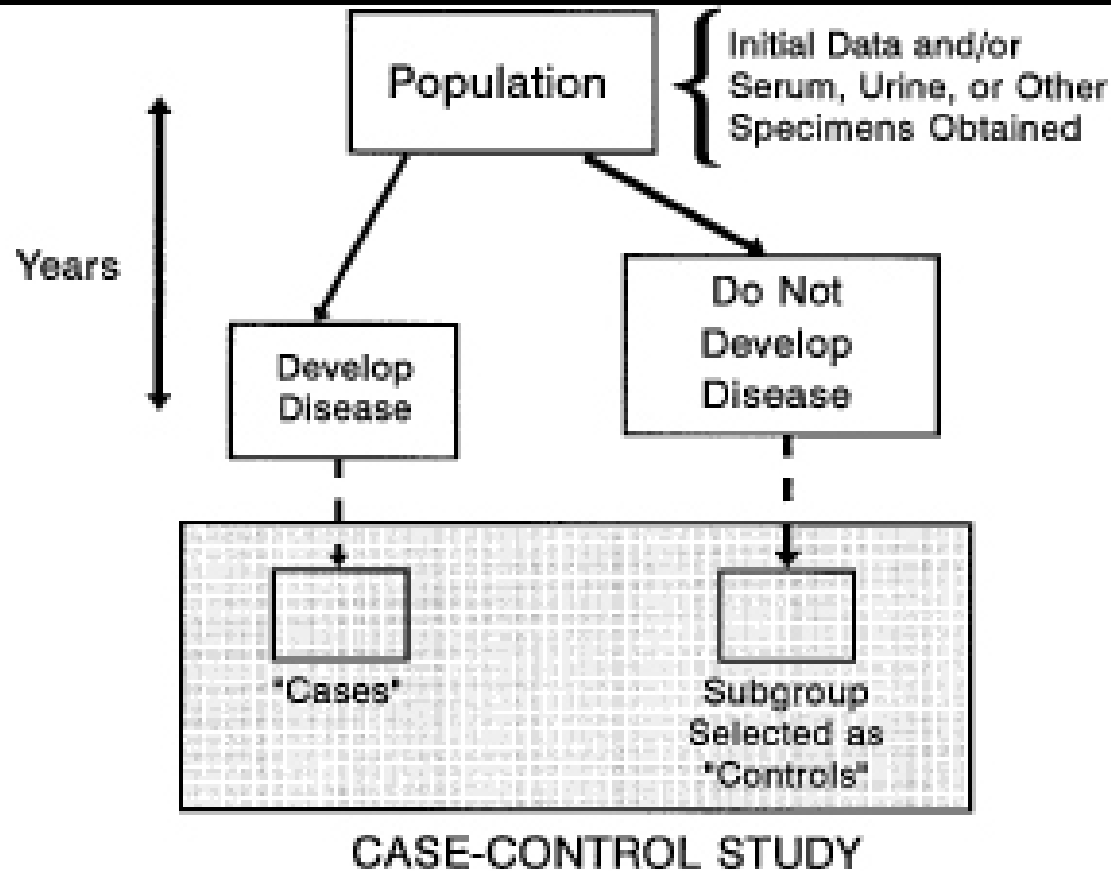


Casos y controles

IF EXPOSURE IS ASSOCIATED
WITH DISEASE, WE WOULD EXPECT:



Casos y controles



Casos y controles.

Ventajas

1. Útiles para estudiar problemas de salud poco frecuentes
2. Indicados para el estudio de enfermedades con un largo periodo de latencia
3. Suelen exigir menos tiempo y ser menos costosos que los estudios de cohorte
4. Caracterizan simultáneamente los efectos de una variedad de posibles factores de riesgo del problema de salud que se estudia
5. No es necesario esperar mucho tiempo para conocer la respuesta
6. Requiere de menor número de sujetos en quienes se puede profundizar
7. Estima cercanamente el riesgo relativo verdadero, si se cumplen los principios de representatividad, simultaneidad y homogeneidad

Desventajas

1. Especialmente susceptible a sesgos porque:

- La población en riesgo a menudo no está definida (a diferencia de los estudios de cohorte)
- Los casos seleccionados por el investigador se obtienen a partir de una reserva disponible
- Es difícil asegurar la comparabilidad de factores de riesgo poco frecuentes
- Pueden generar frecuentemente sesgos de información, debido a que la exposición –en la mayoría de los casos– se mide, se reconstruye o se cuantifica, después del desarrollo de la enfermedad
- Se puede introducir un sesgo de selección, si la exposición de interés determina diferencialmente la selección de los casos y los controles

2. El riesgo o la incidencia de la enfermedad no se puede medir directamente, porque los grupos están determinados no por su naturaleza sino por los criterios de selección de los investigadores
3. Si el problema de salud en estudio es muy prevalente (mayor de 5%), la razón de momios no ofrece una estimación confiable del riesgo relativo
4. No sirven para determinar otros posibles efectos de una exposición sobre la salud, porque se ocupan de un solo resultado
5. Inapropiados cuando la enfermedad bajo estudio se mide en forma continua

Casos y controles.

Cuadro III
CONDICIONES DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

<i>Tipo de estudio de casos y controles</i>	<i>Representatividad</i>		<i>Simultaneidad</i>	<i>Homogeneidad</i>
	<i>Casos</i>	<i>Controles</i>		
Caso-cohorte	Si	Si	Asegurada	Definitiva
Caso-caso	Azar	Azar	Asegurada	Definitiva
Casos y controles anidado en una cohorte	Si	Si	Asegurada	Definitiva
Casos y controles con base poblacional	Azar	Si	Posible	Posible
Casos hospitalarios y controles con base poblacional	No	Si, siempre que se obtengan de un marco muestral de la población de la que surgen los casos	Desconocida	Desconocida
Casos hospitalarios y controles vecindarios	No	No	Desconocida	Desconocida
Casos y controles hospitalarios	No	No	Desconocida	Desconocida

