

DISEÑOS DE ESTUDIOS

ESTUDIOS DE COHORTES

Introducción	2
Definición	3
Tipos de estudios de cohortes	5
1- Según el momento de inclusión de los sujetos en la cohorte.....	5
2- Según la selección de las cohortes	5
3- Según la posición temporal del observador	6
Fases en el diseño de un estudio de cohortes	8
Repasemos un poco.....	18
Limitaciones de los estudios de cohortes:	18
Conclusiones:.....	19
Respuestas a los Ejercicios.....	20

INTRODUCCIÓN

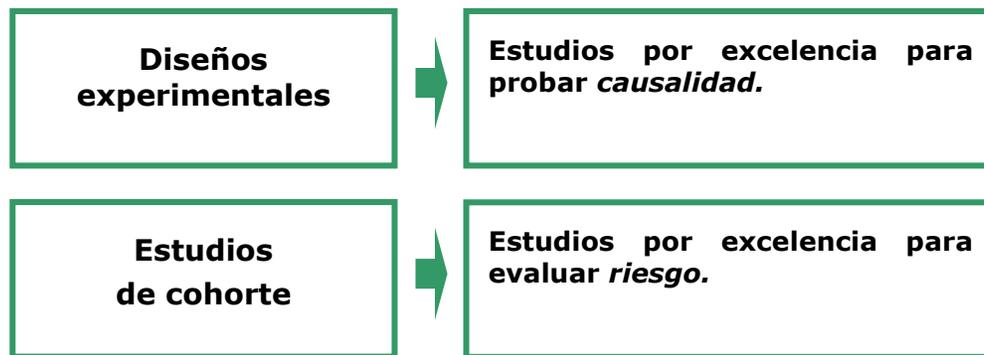
La epidemiología se interesa fundamentalmente por probar **causalidad** e identificar **riesgo**. La prominencia de cada una de ellas a lo largo de la historia ha dependido del concepto de salud-enfermedad imperante en cada momento.

Es así como la **causalidad** encuentra su mayor protagonismo en las relaciones mórbidas, entre agente y huésped, formuladas en los modelos de las **enfermedades infecciosas**.

El énfasis en el **riesgo**, en cambio, se desarrolla fuertemente con relación al concepto de **enfermedades crónicas**.

Para profundizar en cada uno de estos objetivos, la epidemiología ha recurrido a formular distintos diseños de investigación.

Así como los diseños experimentales son reconocidos como los estudios por excelencia para probar causalidad, el estudio de cohortes es el estudio por excelencia para evaluar riesgo.



Los estudios epidemiológicos los podemos dividir en estudios **observacionales** o estudios **experimentales** según el control que se tenga sobre la asignación de la exposición de interés.

En los **estudios experimentales** (ensayos clínicos por ejemplo), los investigadores determinan el grado y tipo de exposición de los sujetos, mientras que en los **estudios observacionales** las circunstancias externas determinan el grado y tipo de exposición, limitándose el investigador a “observar” como la exposición se asocia con el resultado (outcome) de interés.

Los **estudios de cohortes** son clasificados como **estudios observacionales analíticos**.

DEFINICIÓN

En los estudios de cohortes los individuos son definidos o separados en grupos en base a la presencia o ausencia de exposición a un supuesto factor de riesgo. Estos grupos de individuos (o cohortes) son seguidos a lo largo del tiempo hasta que desarrollen la enfermedad o evento en estudio.

En el momento de inicio del estudio todos los individuos que serán incluidos en el mismo deben estar libres de la enfermedad o evento que se quiere estudiar, y serán seguidos a lo largo del tiempo hasta que dicha enfermedad o evento se produzca.

Los estudios de cohortes están definidos porque los individuos elegidos para el estudio son seleccionados en base a su exposición al factor de riesgo que se quiere estudiar.

El factor central en un estudio de cohortes es la selección de la población/poblaciones a ser estudiada/s según su exposición.

Como consecuencia de este diseño, los estudios de cohortes ofrecen un número importante de **ventajas**:

- Como los participantes están libres de la enfermedad o evento en el momento de la exposición, la secuencia temporal entre exposición y enfermedad puede ser más claramente establecida.
- Se puede medir la incidencia de determinada enfermedad o evento (cantidad de casos nuevos en un grupo de individuos en determinado tiempo).
- Se puede estudiar la historia natural de la enfermedad o condición (al seguir los individuos a lo largo del tiempo).
- Permiten la cuantificación del riesgo de padecer determinada enfermedad o evento relacionado con determinada exposición.
- Los estudios de cohortes son especialmente eficientes para el estudio de exposiciones raras.
- Estos estudios permiten investigar múltiples efectos (eventos o enfermedades) de una sola exposición.

Ventajas:

- **Establecen secuencia temporal entre exposición y evento.**
- **Miden incidencia.**
- **Permiten estudiar la historia natural de la enfermedad.**
- **Cuantifican riesgo.**
- **Útiles para exposiciones raras.**

Ejercicio 1

En el siguiente ejemplo **PIENSE** cuál de estas **características** motivó la elección de este estudio de cohortes:

[Health Phys.](#) 2006 Mar;90(3):199-207.

[Related Articles.](#) [Links](#)



The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in chernobyl emergency workers.

[Ivanov VK](#), [Maksioutov MA](#), [Chekin SY](#), [Petrov AV](#), [Biryukov AP](#), [Kruglova ZG](#), [Matyash VA](#), [Tsyb AF](#), [Manton KG](#), [Kravchenko JS](#).

Medical Radiological Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk, Russia. nrer@obninsk.com

The paper deals with estimating radiation risks of non-cancer diseases of the circulatory system among the Chernobyl emergency workers based on data from the Russian National Medical and Dosimetric Registry. The results for the cohort of 61,017 people observed between 1986 and 2000 are discussed. These are essentially updated results for the similar cohort that was studied by authors earlier in 1986-1996. Newly discovered is the statistically significant dose risk of ischemic heart disease [ERR Gy = 0.41, 95% CI = (0.05; 0.78)]. Confirmation is provided for the existence of significant dose risks for essential hypertension [ERR Gy = 0.36, 95% CI = (0.005; 0.71)] and cerebrovascular diseases [ERR Gy = 0.45, 95% CI = (0.11; 0.80)]. In 1996-2000, the assessed ERR Gy for cerebrovascular diseases was 0.22 with 95% CI = (-0.15; 0.58). Special consideration is given to cerebrovascular diseases in the cohort of 29,003 emergency workers who arrived in the Chernobyl zone during the first year after the accident. The statistically significant heterogeneity of the dose risk of cerebrovascular diseases is shown as a function of the duration of stay in the Chernobyl zone: ERR Gy = 0.89 for durations of less than 6 wk, and ERR Gy = 0.39 on average. The at-risk group with respect to cerebrovascular diseases are those who received external radiation doses greater than 150 mGy in less than 6 wk [RR = 1.18, 95% CI = (1.00; 1.40)]. For doses above 150 mGy, the statistically significant risk of cerebrovascular diseases as a function of averaged dose rate (mean daily dose) was observed: ERR per 100 mGy d = 2.17 with 95% CI = (0.64; 3.69). The duration of stay within the Chernobyl zone itself, regardless of the dose factor, had little influence on cerebrovascular disease morbidity: ERR wk = -0.002, with 95% CI = (-0.004; -0.001). The radiation risks in this large-scale cohort study were not adjusted for recognized risk factors such as excessive weight, hypercholesterolemia, smoking, alcohol consumption, and others.

Respuesta: _____

TIPOS DE ESTUDIOS DE COHORTES

Los estudios de cohortes se pueden clasificar según diferentes parámetros:

- 1- Según el **momento de inclusión** de los sujetos en la cohorte.
- 2- Según la **selección** de la cohortes.
- 3- Según la **posición temporal** del observador.

1- Según el momento de inclusión de los sujetos en la cohorte

- **Cohortes Fijas:** Todos los sujetos entran a formar parte de la cohorte en el mismo momento del tiempo.
- **Cohortes Dinámicas (inception cohort):** Los sujetos entran a formar parte de la cohorte en diferentes momentos del tiempo. Este momento habitualmente coincide con el diagnóstico de la enfermedad que constituye la exposición o del diagnóstico de la exposición misma.

Ejercicio 2

Determine en el siguiente ejemplo, si se trata de una cohorte fija o dinámica (inception cohort) ([Pons-Estel BA](#), [Catoggio LJ](#), [Cardiel MH](#), [Soriano ER](#), The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore). 2004 Jan;83(1):1-17)

"... We therefore analyzed clinical, laboratory, and prognostic variables in Latin American SLE patients with disease of recent onset who were entered into a prospective cohort, and compared these variables in the cohort's 3 major ethnic groups. Thirty-four centers from 9 Latin American countries participated by randomly incorporating SLE patients within 2 years of diagnosis into a standardized database.

In order to have a balanced representation of centers in the initial cohort, each center was asked to incorporate a minimum of 20 and a maximum of 30 randomly selected patients. Randomization was done locally in each center. The first patients were entered in October 1997, and to insure their recent onset they could only be included if the diagnosis of SLE had been made after 1 January 1996 by a rheumatologist or a qualified internist with experience in SLE. Fulfillment of 4 American College of Rheumatology (ACR) 1982 SLE criteria⁷³ at the time of diagnosis was not mandatory. After incorporating the initial 30 patients, each group continued to include 1 new randomly selected patient per month diagnosed within the previous 2 years.

Respuesta: _____

2- Según la selección de las cohortes

- **Cohortes de población general o cohorte única:** Es común que la exposición no constituya un evento dicotómico (expuesto/no expuesto). Por otro lado, cuando la exposición es frecuente en la población general, el procedimiento habitual es generar una cohorte seleccionando sujetos de la población general. Posteriormente se subclasifica a estos individuos según su nivel de exposición, generando sub-cohortes. La incidencia de eventos en cada una de estas sub-cohortes es lo que se comparará al final del estudio. En estos casos se trata de una comparación interna de subgrupos definidos de la cohorte inicial y la cohorte se selecciona en base a un lugar geográfico, profesión, etc. El ejemplo más clásico es la cohorte de Framingham (Kannel WB, McGee

DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 1979 May 11;241(19):2035-8. ;Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med. 1976 Oct;85(4):447-52.; Kannel WB, Dawber TR, Sorlie P, Wolf PA. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: the Framingham study. Stroke. 1976 Jul-Aug;7(4):327-31), o las cohortes de enfermeras de Gran Bretaña (Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA. 1993 Jul 21;270(3):338-43. Erratum in: JAMA 1993 Oct 6;270(13):1548.

Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE,

Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med. 1991 Sep 12;325(11):756-62..

Acá vale la pena agregar, que si bien clásicamente los estudios de cohortes son definidos como aquellos que permiten evaluar múltiples eventos de una sola exposición, en las cohortes poblacionales también se pueden evaluar múltiples eventos de múltiples exposiciones simultáneamente calculando el riesgo de cada exposición en forma separada.

- **Dos cohortes:** Corresponde al formato clásico ya descrito en el cual se seleccionan dos grupos de individuos sanos que sólo difieren en que uno presenta el factor de exposición (cohorte expuesta) y el otro no lo presenta (cohorte no expuesta).

3- Según la posición temporal del observador

- **Estudios de cohortes prospectivas (o concurrentes):** Cuando, en el momento de iniciar el estudio, aún no se ha producido el efecto en ninguno de los sujetos sometidos a observación (o lo que es lo mismo, aún no se ha iniciado el período de seguimiento en ninguno de los sujetos). La exposición puede o no haber ocurrido, pero lo que aún no ha ocurrido es el efecto de dicha exposición. Los sujetos deben ser seguidos prospectivamente para ver quiénes desarrollan el evento.
- **Estudios de cohortes retrospectivas:** Cuando, en el momento de iniciar el estudio, el punto final del seguimiento ya ha tenido lugar. En este caso, tanto la exposición como el evento ya han ocurrido en el momento de iniciar el estudio.
- **Estudios de cohortes bidireccionales:** Cuando se juntan datos en forma retrospectiva y prospectiva en la misma cohorte. Este tipo de diseño es útil cuando una determinada exposición tiene tanto efectos en el corto plazo, como en el largo plazo.

Por ejemplo para determinar los posibles efectos deletéreos de una sustancia tóxica (digoxina, o agente naranja), la escuela de medicina aeroespacial de USA condujo un estudio de cohorte del personal de la fuerza aérea estadounidense. El estudio incluyó una cohorte de 1264 participantes en un proyecto llamado: "Ranch Hand", que estuvieron involucrados en arrojar el agente en Vietnam entre 1962 y 1971, y una cohorte de 1264 personas no expuestas que tuvieron misiones de transporte de carga en el Sudeste de Asia en el mismo periodo (Lathrop GD, Wolfe WH, Albanese RA, et al. Project Ranch Hand II. An epidemiologic investigation of health effects in air force personnel following exposure to herbicides: baseline morbidity study results. San Antonio, TX: US Air Force School of Aerospace Medicine, Aerospace Medical Division, Brooks Air Force Base, 1984).

Los datos fueron analizados retrospectivamente para comparar la incidencia en expuestos y no expuestos de una variedad de problemas de salud como enfermedades dermatológicas, infertilidad, trastornos psicológicos, etc.

Sin embargo, como también les preocupa si la exposición se asocia a cáncer, las dos mismas cohortes son seguidas en la actualidad para establecer la incidencia de cáncer en expuestos y no expuestos (Gumby P. Military looks toward 1985 in ongoing defoliant study. JAMA 85:383; 1984).



Recuerden

Por definición, tanto las cohortes prospectivas (las más habituales), como las retrospectivas, seleccionan a los sujetos en base a la exposición.

La elección del diseño una cohorte retrospectiva o prospectiva para la evaluación de una hipótesis se debe basar en consideraciones tanto científicas como logísticas.

Los estudios de cohortes retrospectivos usualmente:

- Se llevan a cabo en menor tiempo (no requieren el seguimiento de la cohorte hacia el futuro).
- Son más baratos (Todo ya ocurrió al momento de comenzar el estudio).

Pero...

- Dependen que los datos de exposición se hayan recolectado eficientemente y con el detalle que la investigación necesita. (es difícil evaluar exposiciones que ocurrieron hace mucho tiempo y cuyo registro o recolección fue hecha para otra cosa).

- Muchas veces, si bien pueden estar bien registrados los datos de la exposición, no están bien registrados datos sobre posibles confundidores (dieta, estilo de vida, tabaquismo, etc. etc.).

Estudios de cohortes retrospectivas

- Más rápido
- Más baratas
- Datos de exposición y confundidores ya estaba recolectado.

Estudios de cohortes prospectivas

- Requieren más tiempo
- Más caras
- Datos de exposición y confundidores se recolecta prospectivamente.

FASES EN EL DISEÑO DE UN ESTUDIO DE COHORTES

Para realizar un estudio de cohortes se deben tener en cuenta los siguientes aspectos o fases:

- Selección de la población del estudio.
 - Selección de la población de Expuestos.
 - Selección de la población de no Expuestos.
- Recolección de los datos de exposición.
- Recolección de los datos de evento (outcome).
- Seguimiento.
- Análisis de los datos.

Los iremos viendo cada uno en detalle:

Selección de la población del estudio:

Esta es la población a la que nosotros queremos extrapolar nuestros resultados. Es decir, es la población que queremos conocer, es la población blanco de nuestra investigación, es la población a la que luego nosotros queremos generalizar nuestros resultados. Es la población de donde debemos obtener la muestra de nuestro estudio.

Pensemos lo siguiente: si realizamos un estudio de prevalencia de una enfermedad en un pequeño suburbio de una gran ciudad (pensemos por ejemplo La Cava en San Isidro, Ciudad de Buenos Aires; un barrio de extrema pobreza ubicado en un barrio de muy buen nivel socioeconómico). Las conclusiones de ese estudio ¿pueden aplicarse a toda la población de San

Isidro? ¿Pueden aplicarse a toda la población de Buenos Aires? ¿A qué población podrían aplicarse?

Podría ocurrir que yo sólo quisiera saber qué pasa en ese pequeño barrio de esa ciudad determinada, pero la mayoría de las veces estudiamos un grupo para sacar conclusiones que puedan generalizarse a otros grupos. ¿Pero a qué grupos?

Los errores en la selección de la población son una de las mayores causas de que las conclusiones de un estudio no sean válidas.

Esta población que quiero estudiar puede ser entonces todo el país, o una raza o razas determinadas, puede ser una determinada enfermedad o un grupo etario o sexo determinado.

Para seleccionar entonces la población, habitualmente se define el grupo al que quiero estudiar, y de este grupo defino criterios de inclusión y exclusión para seleccionar la población que finalmente estudiaré. En este punto debo considerar el tamaño de la muestra que debo tomar.

Ejercicio 3

The GLADEL Multinational Latin American Prospective
Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus
Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics".

Bernardo A. Pons-Estel, MD, Luis J. Catoggio, MD, Mario H. Cardiel, MD, MSc,
Enrique R. Soriano, MD, Silvana Gentiletti, MD, Antonio R. Villa, MD, MSc, Isaac
Abadi, MD, Francisco Caeiro, MD, Alejandro Alvarellos, MD, and Donato
Alarcón-Segovia, MD, PhD, on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio
del Lupus (GLADEL).

Medicine 2004;83:1-17

Abstract: Clinical and laboratory manifestations and outcome of systemic lupus erythematosus (SLE) may vary in different populations. A prospective multinational inception cohort should prove useful in identifying the influence of ethnicity on the clinical characteristics of SLE. We therefore analyzed clinical, laboratory, and prognostic variables in Latin American SLE patients with disease of recent onset who were entered into a prospective cohort, and compared these variables in the cohort's 3 major ethnic groups.

Thirty-four centers from 9 Latin American countries participated by randomly incorporating SLE patients within 2 years of diagnosis into a standardized database. Participating centers were selected for their expertise in diagnosing and managing SLE. We were then able to evaluate prospectively socioeconomic variables, ethnicity, type of medical care, clinical and laboratory features, disease activity, damage, and mortality at each site. A coordinating center controlled the quality of the information submitted.

Of the 1,214 SLE patients included in the cohort, 537 were mestizos, 507 were white, and 152 were African-Latin American (ALA). (There were also small numbers of pure Amerindian and oriental individuals.) Significant differences were found between them in socioeconomic characteristics, type of care, and level of education favoring whites. Mestizos and ALA were younger at onset. Delay to diagnosis and disease duration was shorter in ALA. Fever was more frequent in whites; discoid lesions in ALA; renal disease and lymphopenia in mestizos and ALA. Although we found differences in background variables between ethnic groups from different countries, mestizos from 2 distant countries (Argentina and Mexico) were clinically akin and showed similar differences to whites. Mortality was associated with lower education, poor medical coverage, and shorter follow-up. In an exploratory model nonwhite

ethnicity was associated with renal disease and lymphopenia, damage, and cumulative American College of Rheumatology criteria. These differences in clinical, prognostic, socioeconomic, educational, and access to medical care features in Latin American lupus patients of 3 major ethnic groups from 9 different countries may have an impact on the patients' disease. "Hispanics," as they have come to be generically termed on the basis of language, actually constitute a markedly heterogeneous group of subjects.

De este abstract, por favor conteste las siguientes preguntas:

● **¿Cuál es la población del estudio (población a la que se quieren extrapolar los resultados)?**

1. Todos los latinoamericanos.
2. Todos los latinoamericanos con Lupus.
3. Todos los pacientes con Lupus.

Respuesta: _____

● **Enumere de los datos del abstract, cuáles fueron los criterios de inclusión para seleccionar la muestra dentro de la población del estudio:**

Respuesta: _____

● **Indique cuál de los siguientes es el factor de riesgo en base a la cual ha sido seleccionada la cohorte:**

1. Lupus
2. Raza
3. Nivel socioeconómico

Respuesta: _____

Selección de la población de expuestos:

Una vez que sé cuál es la población a la cual quiero generalizar mis resultados, debo, dentro de esa población, seleccionar los sujetos que tienen la exposición que quiero investigar (recordemos que los estudios de cohortes seleccionan los sujetos en base a la exposición).

Como elijo una determinada cohorte de expuestos, va a depender nuevamente de factores científicos y organizativos de factibilidad, incluyendo la frecuencia de la exposición que estamos estudiando, la forma de medir esa exposición, la facilidad del seguimiento y la naturaleza de la pregunta que el estudio intenta responder.

Para **factores de exposición relativamente frecuentes** como el cigarrillo, el café, la bebida, etc. se puede conseguir un número suficiente de personas expuestas de muchas poblaciones posibles.

Para **exposiciones raras**, como las relacionadas con una ocupación en particular, o con un factor ambiental que se da en una determinada área geográfica, se deberá tomar un grupo específico de dichas poblaciones.

Para el estudio de estas exposiciones especiales se incluirán individuos de una ocupación en particular, por ejemplo mineros de uranio, constructores de barcos, o aquellos que hayan recibido una exposición elevada de rayos X por su enfermedad, o que viven cerca de alguna área en particular (Chernobyl), o determinada religión, etc.

La ventaja de seleccionar grupos con alta frecuencia de exposición es que permite incluir un número suficiente de individuos expuestos en un tiempo relativamente corto.

La utilización de estas cohortes de alta exposición, si bien permite evaluar la aparición de eventos relacionados con el factor de exposición en las circunstancias especiales que se están investigando, también es una forma eficiente de identificar factores de riesgo que pueden operar en la población general.

EJEMPLO

Int J Cancer. 2006 Jan 23; [Epub ahead of print]

Cancer risk among chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998.

Rahu M, Rahu K, Auvinen A, Tekkel M, Stengrevics A, Hakulinen T, Boice JD Jr, Inskip PD. Department of Epidemiology and Biostatistics, National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia.

Two cohorts of Chernobyl cleanup workers from Estonia (4,786 men) and Latvia (5,546 men) were followed from 1986 to 1998 to investigate cancer incidence among persons exposed to ionizing radiation from the Chernobyl accident. Each cohort was identified from various independent sources and followed using nationwide population and mortality registries. Cancers were ascertained by linkage with nationwide cancer registries. Overall, 75 incident cancers were identified in the Estonian cohort and 80 in the Latvian cohort. The combined-cohort standardized incidence ratio (SIR) for all cancers was 1.15 (95% confidence interval (CI) = 0.98-1.34) and for leukemia, 1.53 (95% CI = 0.62-3.17; n = 7). Statistically significant excess cases of thyroid (SIR = 7.06, 95% CI = 2.84-14.55; n = 7) and brain cancer (SIR = 2.14, 95% CI = 1.07-3.83; n = 11) were found, mainly based on Latvian data. However, there was no evidence of a dose response for any of these sites, and the relationship to radiation exposure remains to be established. Excess of thyroid cancer cases observed may have been due to screening, the leukemia cases included 2 unconfirmed diagnoses, and the excess cases of brain tumors may have been a chance finding. There was an indication of increased risk associated with early entry to the Chernobyl area and late follow-up, though not statistically significant. Further follow-up of Chernobyl cleanup workers is warranted to clarify the possible health effects of radiation exposure. (c) 2006 Wiley-Liss, Inc.

PMID: 16432838 [PubMed - as supplied by publisher]

Por lo tanto, la elección de un determinado grupo como población del estudio para un estudio de cohorte esta relacionado con la hipótesis que estoy estudiando y con particularidades de lo que estoy estudiando en sí.

Selección de la población de no expuestos

Una vez que la el grupo de individuos expuestos ha sido seleccionado, el próximo desafío es seleccionar una **grupo comparativo** de individuos no expuestos.

La selección del grupo comparativo en un estudio de cohortes es tan importante y dificultosa como la selección del grupo control en un estudio de casos y controles.

El principio fundamental de esta selección es que este grupo tiene que ser en todo igual al grupo de individuos expuestos, EXCEPTO en la exposición que estoy estudiando. De esta forma, si no hay ninguna asociación entre la exposición que estoy estudiando y el evento que me interesa, encontraré igual cantidad de eventos en las dos poblaciones.

Como dijimos anteriormente, en las cohortes poblacionales o únicas, en la que los individuos son posteriormente clasificados en cuanto a su exposición, se realizaran comparaciones internas de sub-grupos (o sub-cohortes).

Por ejemplo, en la cohorte de médicos británicos comenzada por Doll y Hill en 1950 la mortalidad de cáncer de pulmón entre los que no fumaron nunca fue comparada con la de los fumadores, como así también con las formadas por fumadores de diferentes cantidades (Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten year's observation of British doctors. Br. Med J 1964; 1: 1399).

En forma similar, en el estudio de Framingham los niveles basales de colesterol y la presión arterial fueron evaluadas en los participantes dividiéndola en quintiles de exposición. La incidencia de enfermedad coronaria en cada nivel de exposición fue calculada y comparada en los distintos grupos (Dawber TR. The Framingham study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, MA: 1980: Harvard University Press).

Para los estudios de dos cohortes, que son los habitualmente utilizados cuando se está estudiando un grupo especial de expuestos, es muchas veces imposible identificar un grupo dentro de la misma cohorte que no haya estado expuesto. Como por ejemplo en los que vivieron cerca de Chernobyl. En estos casos se puede utilizar un grupo de comparación externa, como por ejemplo residentes de alguna ciudad cercana de características similares, o la población general del área o país de donde la cohorte de expuestos ha sido seleccionada.

Les recomendamos que vean el artículo de Chernobyl que incluimos en el ejemplo anterior.

La población general sólo puede utilizarse como comparación en aquellos eventos o outcomes para los cuales hay información disponible sobre esa población general: como mortalidad, incidencia de algunos cánceres, etc. Por lo tanto, generalmente estas comparaciones no son frecuentes. También al utilizar la población general como grupo de comparación estamos asumiendo que esa población o no esta expuesta o tiene un grado de exposición muy bajo. Si esto no fuera así, se estaría subestimando el efecto de la exposición.

La otra gran desventaja de utilizar la población general es que sus miembros pueden ser muy diferentes a los de la cohorte expuesta elegida. Puede tener más porcentaje de empleados o desempleados, jubilados, mujeres, etc. También pueden ser diferentes en cuanto a otros factores de riesgo o exposiciones que actúan como confundidores (tabaquismo, consumo de alcohol, etc. etc.). Recordemos que al usar datos de la población general no tendremos estos datos en forma individual.

Por estos motivos, en estos casos de dos cohortes es preferible intentar identificar otra cohorte de características demográficas y de otros factores de riesgo similares, pero que no hayan tenido la exposición.

En el caso de una exposición laboral que esté, por ejemplo, relacionada con una profesión o una determinada fábrica, se puede utilizar una cohorte de trabajadores de similar sexo y edad de otra profesión que tenga características similares (excepto en la exposición), o de otra fábrica

similar en la que los trabajadores no estén expuestos. Por ejemplo, en el estudio que mencionamos más arriba de Ranch Hand, donde los expuestos era una cohorte de pilotos que había realizado vuelos de desinfección con el factor de exposición, la cohorte de no expuestos fueron pilotos que hicieron vuelos de carga en la misma época en la misma zona.

La ventaja de usar esta cohorte de no expuestos es que se seleccionaran sujetos más parecidos en todo a la cohorte de expuestos (RECUERDEN: EXCEPTO EN LA EXPOSICION!!), y además que los factores confundidores pueden ser evaluados en forma individual en los no expuestos como se hará en los expuestos.

En algunos estudios de cohortes, puede ser de utilidad tener múltiples grupos de comparación. Esto ocurre cuando ninguno de los grupos alternativos parece suficientemente similar al grupo con la exposición. En estos casos, los resultados son más convincentes si se encuentra asociaciones similares comparando distintos grupos.

Por ejemplo, para evaluar los potenciales efectos adversos en la salud del uso de anticonceptivos orales, la elección de la cohorte de control es una elección crucial.

Algunos estudios han usado como grupo de comparación mujeres que no usan ninguna forma de contracepción, mientras que otros han usado mujeres que utilizan otros métodos de contracepción excepto los anticonceptivos orales. Las mujeres que no utilizan ningún tipo de contracepción es muy posible que sean distintas a las mujeres que utilizan cualquier tipo de contracepción en cuanto a sus hábitos sexuales, o deseo de quedar embarazada, mientras que las que utilizan cualquier tipo excepto los ACO pueden diferir de éstas en cuanto a sus creencias religiosas, raza, poder adquisitivo, etc. En este caso, es posible que ninguno de los dos grupos de comparación sea superior al otro, y uno podría utilizar ambos.



Recolección de los datos de la exposición:

Por definición, en un estudio de cohortes una de las mayores consideraciones es la obtención de los datos que permita clasificar a los individuos como expuestos o no expuestos o medir el grado de exposición.

Como dijimos más arriba, la estrategia para realizar esto dependerá del tipo de estudio de cohorte que estemos realizando, del tipo de exposición (o factor de riesgo), etc.

La información con respecto a la exposición se puede obtener de **varias fuentes diferentes:**

- registros médicos que se hayan obtenido por otra causa,
- bases de datos existentes,
- información suministrada por los individuos del estudio (a través de entrevistas o cuestionarios),
- mediante exámenes médicos u otro tipo de estudios,
- mediciones directas del ambiente en donde los individuos del estudio se desempeñan.

Ejercicio 4

- **¿Cuáles son las ventajas y las desventajas que Usted ve en utilizar registros que se hayan generado por otra causa?**

Respuesta: _____

- **¿Cual se les ocurre que puede ser entonces el problema con esta fuente de información?**

Respuesta: _____

Como es obvio, cada una de estas fuentes de datos presenta ventajas y desventajas.

Los sesgos pueden ser de dos tipos:

1- relacionados con el que **recaba la información**: Al tener, el que realiza la pregunta, una idea sobre la posible asociación puede preguntar o registrar la respuesta de forma diferente entre los expuestos y los no expuestos.

2- Relacionado con el que **contesta**: (SESGO DE RESPUESTA): En este caso es el que contesta el que tiene algún prejuicio sobre la asociación o por algún motivo recuerdan mejor la exposición los que han tenido el evento (Por ejemplo, madres de hijos con malformaciones recuerdan mejor que medicaciones tomaron durante el embarazo que las madres con hijos sanos, que no le dan igual importancia). Esto también ocurre con preguntas sensibles relacionadas con hábitos sobre los que la gente en general tiene una actitud estigmática: por ejemplo, consumo de alcohol, determinados hábitos sexuales, etc.

Para evitar estos sesgos, es útil que **el entrevistador no conozca la hipótesis del estudio** (esté ciego al evento que se va a analizar), y que las preguntas se hagan de igual forma a los expuestos y los no expuestos.

Cuando se trata de un factor que puede ser medido, como la tensión arterial, el peso, etc., es en general preferible realizar la medición, y no confiar en la respuesta de un cuestionario. De más está decir que las mediciones se deben realizar en igual forma en toda la cohorte.

En algunos casos, para obtener información fehaciente de una exposición, es útil tomar más de una fuente como origen del dato. En estos casos el investigador deberá decidir, a la hora de clasificar a los individuos como expuestos o como no expuestos, si utiliza una fuente como primordial y las otras como complementarias, si la utiliza sólo cuando coinciden, etc.

En muchos estudios de cohorte se realiza una clasificación inicial de la exposición del individuo al ingresar a la cohorte. Sin embargo, esta exposición puede cambiar a medida que se avanza en el seguimiento de la cohorte (los pacientes pueden dejar de fumar, cambiar su dieta, cambiar de trabajo o de estado civil, o de lugar de residencia, etc.). Estos cambios pueden resultar en una subestimación de la relación entre la exposición y el evento. Es por eso que muchos estudios de cohortes (especialmente los que tienen largos periodos de seguimiento), permiten la **reevaluación de la exposición o nivel de exposición de los individuos a lo largo del estudio**. Para el análisis, luego, habrá que decidir si se tiene en cuenta el tiempo total de exposición (por ejemplo el tiempo total de tabaquismo, restando los periodos en los que dejo de fumar, etc.), el hecho de haber estado expuesto en forma continua o intermitente, etc.

El hecho de reevaluar en forma periódica el estado de exposición de la cohorte también permite agregar nuevas evaluaciones sobre posibles confundidores que eran desconocidos o no tenidos en cuenta en el momento de comenzar a realizar el estudio.

Recolección de datos sobre la exposición:

- **Registros obtenidos por otro medio**
 - **Fáciles y baratos de obtener, pero...**
 - **Muchas veces son incompletos**
 - **Puede no haber datos de confundidores**
- **Evaluación realizada para el estudio**
 - **Mas trabajoso y caro**
 - **Mejor y más completa información sobre la exposición y posibles confundidores**

Recolección de los datos del evento (outcome):

Acá, aunque parezcamos repetitivos, queremos destacar nuevamente que la forma de recolección de los eventos dependerá del **diseño del estudio de cohorte y de los objetivos**.

El objetivo final es recolectar datos sobre la evolución de la salud de los individuos de la cohorte que sea lo más completa y libre de sesgos posible.

Las posibilidades van desde obtener certificados de defunción, hasta evaluar periódicamente a los individuos de la cohorte, pasando por todas las posibilidades intermedias que se nos puedan ocurrir.

Para aquellos eventos categorizados como mas objetivos (o "duros"), a menudo se pueden utilizar fuentes de información desarrolladas para otra cosa, tales como los certificados de defunción para las muertes, o registros de internación si el evento es internación, etc. En estos

casos, es en general preferible utilizar estas fuentes de información porque son bien objetivas y no van a tener sesgos de observador, ni de reporte.

En otros casos, los datos se obtienen directamente del participante. Esto plantea algunos inconvenientes: Por ejemplo, en el caso de que el evento sea el desarrollo de determinada enfermedad (estoy evaluando el efecto del tabaco sobre la enfermedad coronaria), tendré que confiar en que el paciente conoce el diagnóstico de su enfermedad en forma correcta. Una evaluación de la seguridad diagnóstica del autoreporte de enfermedad en el estudio de las Enfermeras de USA, por ejemplo indicó que para enfermedades bien definidas como las fracturas, hipertensión, o cáncer de mama, de intestino grueso o tiroides más del 90% de los casos auto-reportados fueron confirmados. Sin embargo, para otras enfermedades como cáncer de pulmón, de ovario, de útero, infarto agudo de miocardio y accidente cerebro vascular, los niveles de confirmación fueron muchísimo más bajos (y eran enfermeras!!!) (Colditz GA, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of disease in women. Am J Epidemiol 1986;123: 894). Estos puntos deben tenerse en cuenta al momento de decidir como voy a evaluar el desarrollo del evento.

Un punto importantísimo es que cualquiera que sea el procedimiento elegido, el dato del evento se debe recoger de la misma manera en los expuestos que en los no expuestos.

Esto suele generar inconvenientes cuando la cohorte de expuestos se quiere comparar con la población general. Por ejemplo, si en los trabajadores de determinada fábrica que tiene una exposición que quiero estudiar, uso como fuente de la aparición de eventos los exámenes laborales periódicos, no podré compararlos con la aparición de la enfermedad en la población general que no se realiza esos exámenes periódicos.

Seguimiento

Todo estudio de cohorte, aun en los estudios retrospectivos, implica el seguimiento de TODOS los individuos de la cohorte desde el momento de la exposición (o la no exposición), hasta el desarrollo del evento o el final del estudio.

Fallas en obtener esa información, y sobre todo si esa falla ocurre sólo en un grupo (expuestos o no expuestos), es la mayor causa de sesgos y pérdida de validez de un estudio de cohortes.

Por lo tanto, la recolección de los datos de seguimiento representa posiblemente el punto más crucial, más trabajoso, y más costoso de los estudios de cohortes.

Al igual que en la evaluación de la aparición del evento, es fundamental que se siga a la cohorte de expuestos en igual forma que la de no expuestos: se los "rastree", con igual intensidad si no concurren voluntariamente, se los cite y evalúe con igual frecuencia.

¿Cuál es el tiempo apropiado para el seguimiento de una cohorte?

Piensen cuál es el tiempo que les parece más apropiado:

¿1 año?

¿2 años?

¿5 años?

¿10 años?

¿Depende?

Si contestamos depende:

¿De qué les parece que depende?
(Piense las respuestas y luego siga leyendo)

Fundamentalmente depende del **tiempo en que uno espera o habitualmente ocurre el evento de interés.**

Por ejemplo, si estamos estudiando el efecto del tabaco (insistimos con el tabaco!!), sobre la aparición de malformaciones congénitas, ¿cuánto tiempo les parece que será el máximo que debemos seguir la cohorte?

Muy bien: 9 meses, no esperamos que las pacientes tengan embarazos mas largos!!

Ahora, si estamos evaluando la aparición de cáncer de pulmón relacionada con el tabaco, deberemos seguir a los pacientes por muchos años.

Obviamente cuanto más largo sea el periodo de seguimiento más difícil es mantener a toda la cohorte bajo control. La gente se muda, se cansa de venir, no quiere contestar más las preguntas, etc. En general, se debe ser bastante creativo para intentar no perder la cohorte de pacientes.

Cualquiera sea el esfuerzo que ustedes hagan para mantener la cohorte, algunos individuos se van a perder. ¿¿Cuánto es la perdida aceptable?? No hay un número mágico, pero podemos decir que pérdidas menores al 20 % son en general aceptables y posiblemente no afecten la validez del estudio.

Sin embargo, mucho más importante que la cantidad de perdidas, es POR QUÉ SE PERDIERON!!. Si el motivo de la pérdida está relacionada con el evento que estamos estudiando: estaremos en problemas.

Vean este ejemplo: Supongan que hace muchos años estuvieran estudiando el efecto de la polución ambiental en Buenos Aires sobre el desarrollo de asma en los chicos, y supongamos que se les ocurrió compararlo con lo que ocurre en Córdoba (lugar supuestamente con menor polución ambiental). Seleccionan una muestra de 1000 chicos en Buenos Aires y 1000 chicos en Córdoba: los siguen durante dos años y al final encuentran que de Buenos Aires se les perdieron 200 chicos, y en Córdoba se perdieron 100 chicos (menos del 20 %). Los resultados les muestran 4 casos en Buenos Aires, y 30 casos en Córdoba.

Calculen la **incidencia acumulada** a dos años en ambos lugares:

Respuesta 5: _____

Respuesta 6: _____

¿Cuál lugar tiene mayor incidencia de Asma? ¿Se comprobó nuestra teoría que una ciudad con más polución tiene mayor incidencia de Asma?

¿Cuál podría ser una posible fuente de sesgos?

Respuesta 7: _____

Podría haber ocurrido que 100 de los 200 que se perdieron en Buenos Aires, se perdieron por distintas razones al igual que los 100 que se perdieron en Córdoba. Sin embargo, los otros 100 que se perdieron de Buenos Aires, en realidad fue porque, DEBIDO a que desarrollaron ASMA, se fueron a vivir a Córdoba!!! Por lo tanto, si hubiéramos seguido a esos también: hubiera habido 104 casos de asma en Buenos Aires lo que llevaría la incidencia a:

$104/900 =$ al 11,5%: mucho mayor que la de Córdoba!!. Como Córdoba era el mejor lugar para ir a vivir con ASMA, los que se perdieron de Córdoba no fue porque desarrollaron ASMA.

Como muchas veces es imposible saber, por qué se perdieron los que se perdieron, lo ideal en un estudio de cohortes es mantener la perdida de individuos al mínimo posible.

Se debe intentar por todos los medios obtener la mayor cantidad de datos sobre el evento en los que se perdieron, incluso utilizando eventualmente otras fuentes que no sean la mismas

que utilizaremos para evaluar la aparición del evento en los que permanecen en la cohorte. Obviamente esto no lo utilizaremos para comparar, sino solamente para intentar detectar alguna relación entre la pérdida de seguimiento y el evento que queremos evaluar (Como en el ejemplo).

También deben analizarse los datos iniciales o previos de los pacientes que se perdieron (esto no se hace si el número de perdidas es muy poco y no alterara el resultado), intentando detectar alguna diferencia entre los que se perdieron y los que siguen en el estudio que nos pueda dar una pista sobre el motivo de la pérdida de seguimiento.

Una aproximación indirecta para intentar evaluar el impacto de este sesgo es re-analizar el estudio asumiendo situaciones extremas en los individuos que se perdieron. Por ejemplo, en el caso del estudio de ASMA, asumiendo que todos los que se perdieron de Buenos Aires tenían ASMA, o el 50% (como hicimos nosotros), etc., y recalculando la incidencia en los expuestos y no expuestos. Estos resultados proveen una idea del rango donde el verdadero resultado podría estar. Si la pérdida es muy grande, este rango será tan amplio que no podremos sacar ninguna conclusión.

Análisis

El análisis básico de un estudio de cohortes consiste en calcular las tasas de incidencia para un determinado evento en las cohortes (expuestos y no expuestos) que estamos estudiando. Acá debíamos revisar el capítulo de medidas de frecuencia.

REPASEMOS UN POCO...

¿Qué tipo de incidencia utilizarían en un estudio de cohorte fijo?

Respuesta 8: _____

¿Qué otro requisito es indispensable para utilizar este tipo de tasa de incidencia?

Respuesta 9: _____

¿Qué medida podríamos utilizar en una cohorte dinámica o una fija con mucha pérdida de seguimiento??

Respuesta 10: _____

A su vez, se podrán comparar las incidencias de los expuestos con los no expuestos, calculando los riesgos relativos, y otras medidas de la fuerza de la asociación y medidas de impacto que ya hemos visto.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE COHORTES:

Hemos recalcado anteriormente las ventajas de los estudios de cohortes, pero ahora hablaremos de las **desventajas**, algunas de las cuales ya hemos relatado a lo largo del desarrollo de este tema.

- **Costo:** como mencionamos, fundamentalmente los estudios de cohortes prospectivos tienen altos costos, ya que tenemos que seleccionar y controlar periódicamente a un considerable número de personas durante un período de tiempo que puede durar años.

- **Duración:** al igual que en el punto anterior, habitualmente son estudios de larga duración en las cohortes prospectivas. Esto dependerá fundamentalmente del tiempo que tardan los eventos en producirse.
- Este diseño es **poco eficiente para eventos infrecuentes**, ya que tendremos que seguir una gran cantidad de individuos por mucho tiempo para tener suficientes eventos para poder sacar conclusiones.
- **Sesgos por pérdidas o falta de participación:** Como también vimos más arriba, estos estudios están expuestos a sesgos por pérdida de seguimiento y también a sesgos de participación.

CONCLUSIONES:

Como todos los estudios epidemiológicos que hemos visto o vamos a ver, los estudios de cohortes tienen **ventajas** y **limitaciones**. Éstas deben ser tenidas en cuenta en el momento de elegir el diseño del estudio para la investigación.

En la tabla siguiente repasamos las ventajas y limitaciones de los estudios de cohortes:

Ventajas:

- Establecen secuencia temporal entre exposición y evento.
- Miden incidencia.
- Permiten estudiar la historia natural de la enfermedad.
- Cuantifican riesgo.
- Resultan útiles para exposiciones raras.
- Resultan útiles para estudiar múltiples efectos de una misma exposición.

Limitaciones:

- Cuando son prospectivos son caros y requieren mucho tiempo.
- Son ineficientes para evaluar enfermedades o eventos raros.
- La validez de los resultados puede afectarse seriamente por las pérdidas en el seguimiento.

RESPUESTAS A LOS EJERCICIOS

Ejercicio 1

En el siguiente ejemplo PIENSE cuál de estas **características** motivó la elección de este estudio de cohortes:

The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in chernobyl emergency workers.

Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, Matyash VA, Tsyb AF, Manton KG, Kravchenko JS.

Medical Radiological Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk, Russia. nrer@obninsk.com

Respuesta: En este caso el principal motivo es lo raro de la exposición. Es casi único encontrar una población de pacientes expuestos a algo tan raro como la radiación nuclear.

Ejercicio 2

Determine en el siguiente ejemplo, si se trata de una cohorte fija o dinámica (inception cohort) (Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER,, The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore). 2004 Jan;83(1):1-17)

Respuesta: Cohorte dinámica, ya que los pacientes van ingresando al estudio en distintos momentos en el tiempo, relacionado con un mismo tiempo de evolución de su enfermedad.

Ejercicio 3

The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics".

Bernardo A. Pons-Estel, MD, Luis J. Catoggio, MD, Mario H. Cardiel, MD, MSc, Enrique R. Soriano, MD, Silvana Gentiletti, MD, Antonio R. Villa, MD, MSc, Isaac Abadi, MD, Francisco Caeiro, MD, Alejandro Alvarellos, MD, and Donato Alarco ´n-Segovia, MD, PhD, on behalf of the Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). Medicine 2004;83:1-17

De este abstract, por favor conteste las siguientes preguntas:

- **¿Cuál es la población del estudio (población a la que se quieren extrapolar los resultados)?**

Respuesta: Todos los latinoamericanos con Lupus.

- **Enumere de los datos del abstract, cuáles fueron los criterios de inclusión para seleccionar la muestra dentro de la población del estudio:**

Respuesta: Diagnóstico de Lupus, concurrir a alguno de los Centros del Estudio, 2 años o menos de diagnóstico de la enfermedad.

- **Indique cuál de los siguientes es el factor de riesgo en base a la cual ha sido seleccionada la cohorte:**

Respuesta: Raza

Ejercicio 4

- **¿Cuáles son las ventajas y las desventajas que Usted ve en utilizar registros que se hayan generado por otra causa?**

Respuesta:

Las ventajas son que:

La información ya está disponible para la gran mayoría de la cohorte y por lo tanto, es relativamente barato y rápido conseguirla.

Como la información fue recolectada antes que a alguien se le ocurra este estudio, y por razones diferentes esa recolección fue totalmente objetiva con respecto a este estudio y no tiene sesgos de clasificación.

Las **desventajas** son:

Como la información fue recolectada con otro propósito, muchas veces no tiene el detalle necesario para nuestra investigación (Por ejemplo, se recolectó el dato de si fuma o no (Fuma si o no), pero a nosotros nos interesa evaluar por la cantidad de cigarrillos fumados).

Si la exposición o el nivel de exposición cambia en el tiempo, muchas veces no hay datos suficientes sobre este cambio (Por ejemplo, un fumador empedernido que dejó de fumar o pasó de fumar 30 cigarrillos por día a 2!!!).

Muchas veces no se han recolectado datos con respecto a otros posibles confundidores (por ejemplo: consumo de alcohol, consumo de café, ejercicio, etc.).

Las entrevistas personales o los cuestionarios son métodos muy eficientes de recolectar información con respecto a las exposiciones (factores de riesgo) en estudios de cohortes.

Acá no tendremos el problema de cómo se registró la información sobre la exposición, ya que lo definiremos nosotros. Tampoco tendremos el problema sobre datos de confundidores, ya que al mismo tiempo recabaremos información sobre los mismos (Claro está que sólo preguntaremos sobre confundidores conocidos y que creamos que tienen influencia).

● ¿Cuál se les ocurre que puede ser entonces el problema con esta fuente de información?

Respuesta: Los posibles sesgos.

Calculen la **incidencia acumulada** a dos años en ambos lugares:

Respuesta 5: $4/800 = 0,5 \%$ en Buenos Aires

Respuesta 6: $30/900 = 3,3\%$ en Córdoba.

¿Cuál podría ser una posible fuente de sesgos?

Respuesta 7: Si: correcto: En aquella época se creía que el ambiente tenía mucha importancia sobre el asma (hoy también la tiene!!), y los médicos recomendaban a los padres de chicos con Asma irse a vivir a Córdoba!! Sin embargo, los asmáticos de Córdoba no tenían otro lugar mejor a donde ir.

¿Qué tipo de incidencia utilizarían en un estudio de cohorte fijo?

Respuesta 8: Muy bien: podríamos utilizar una tasa de incidencia acumulada, pero...

¿Qué otro requisito es indispensable para utilizar este tipo de tasa de incidencia?

Respuesta 9: Excelente..., necesitamos tener un seguimiento completo de la gran mayoría de la cohorte.

¿Qué medida podríamos utilizar en una cohorte dinámica o una fija con mucha pérdida de seguimiento??

Respuesta 10: Si, debiéramos utilizar una tasa de densidad de incidencia.